

Bula do Profissional de Saúde

Anexo A

Folha de rosto para a bula

Maleato de Enalapril

Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimido simples

10mg e 20mg

Bula do Profissional de Saúde

maleato de enalapril

Medicamento genérico®, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

maleato de enalapril é apresentado na forma de comprimidos de 10 mg e 20 mg de maleato de enalapril acondicionados em caixas com 30 e 500 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de maleato de enalapril 10mg contém:

maleato de enalapril (equivalentes a 7,64 mg de enalapril como base livre).....10mg
 excipientes q.s.p.....1 comprimido
 Excipientes: corante vermelho 40 laca de alumínio, celulose microcristalina, amido, lactose, dióxido de silício, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio e corante óxido de ferro marrom 75.

Cada comprimido de maleato de enalapril 20mg contém:

maleato de enalapril (equivalentes a 15,29 mg de enalapril como base livre).....20mg
 excipientes q.s.p.....1 comprimido
 Excipientes: celulose microcristalina, corante vermelho 40 laca de alumínio, corante óxido de ferro amarelo, amido, lactose, dióxido de silício, bicarbonato de sódio e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Maleato de enalapril é indicado para o tratamento de todos os graus de hipertensão essencial, tratamento da hipertensão renovascular e todos os graus de insuficiência cardíaca.

Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, maleato de enalapril também é indicado para aumentar a sobrevida, retardar a progressão da insuficiência cardíaca e reduzir as hospitalizações por insuficiência cardíaca.

Prevenção de insuficiência cardíaca sintomática: em pacientes com disfunção ventricular esquerda assintomáticos, Maleato de enalapril é indicado para retardar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca sintomática e reduzir as hospitalizações por insuficiência cardíaca.

Prevenção de eventos coronarianos isquêmicos: em pacientes com disfunção ventricular esquerda, maleato de enalapril é indicado para reduzir a incidência de infarto do miocárdio e as hospitalizações por angina instável.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado com placebo sobre disfunção ventricular esquerda (Studies of Left Ventricular Dysfunction, SOLVD) avaliou os efeitos de maleato de enalapril em 6.797 pacientes; destes, 2.569 pacientes com todos os graus de insuficiência cardíaca sintomática (principalmente leve a moderada, classes II e III da *New York Heart Association* – NYHA) foram distribuídos de modo randômico para o braço de tratamento e 4.228 pacientes com disfunção assintomática do ventrículo esquerdo, para o braço de prevenção. Os resultados combinados demonstraram redução do risco global dos principais eventos isquêmicos. Maleato de enalapril reduziu a incidência de infarto do miocárdio e o número de hospitalizações decorrentes de angina instável em pacientes com disfunção ventricular esquerda.

Além disso, no braço de prevenção, maleato de enalapril preveniu de forma significativa o desenvolvimento da insuficiência cardíaca sintomática e reduziu o número de hospitalizações por insuficiência cardíaca. No braço de tratamento, maleato de enalapril, como adjuvante ao tratamento convencional, reduziu significativamente a taxa global de mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca e melhorou a classificação funcional de acordo com os critérios da NYHA.

Em um estudo semelhante que envolveu 253 pacientes com insuficiência cardíaca grave (classe IV da NYHA), demonstrou-se que maleato de enalapril melhorou os sintomas e reduziu a mortalidade significativamente.

As propriedades cardioprotetoras de maleato de enalapril foram demonstradas nesses estudos pelos efeitos benéficos na sobrevida e no retardamento da progressão da insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, no retardamento do desenvolvimento de insuficiência cardíaca sintomática em pacientes assintomáticos com disfunção

Bula do Profissional de Saúde

ventricular esquerda e na prevenção de eventos isquêmicos coronarianos em pacientes com disfunção ventricular esquerda, especificamente na redução da incidência de infarto do miocárdio e de hospitalização por angina instável.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Maleato de enalapril é o sal maleato de enalapril, um derivado de dois aminoácidos (L-alanina e L-prolina). Após administração por via oral, o enalapril é rapidamente absorvido e, a seguir, hidrolisado a enalaprilato, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) não sulfidrílico, de longa ação e altamente específico.

Maleato de enalapril é indicado para o tratamento de todos os graus de hipertensão essencial e para tratamento da hipertensão renovascular. Pode ser usado isoladamente, como terapia inicial, ou simultaneamente com outros anti-hipertensivos (particularmente diuréticos).

Maleato de enalapril também é indicado para o tratamento e a prevenção de insuficiência cardíaca.

Mecanismo de ação: a enzima conversora da angiotensina (ECA) é uma peptidil-dipeptidase que catalisa a conversão da angiotensina I à substância pressora angiotensina II. Depois da absorção, o enalapril é hidrolisado a enalaprilato, o qual inibe a enzima conversora da angiotensina. A inibição da ECA resulta na diminuição da angiotensina II plasmática, o que aumenta a atividade da renina plasmática (em razão da remoção do *feedback* negativo da liberação de renina) e diminui a secreção de aldosterona.

A enzima conversora da angiotensina é idêntica à cininase II, portanto o enalapril pode também bloquear a degradação de bradicinina, um potente vasopressor peptídico. Entretanto, ainda não foi esclarecido como isso gera o efeito terapêutico. Apesar de se acreditar que o mecanismo pelo qual o enalapril diminui a pressão arterial seja essencialmente pela supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o qual desempenha importante papel na regulação da pressão arterial, o enalapril é anti-hipertensivo mesmo em pacientes hipertensos com renina baixa.

Farmacocinética: o maleato de enalapril oral é rapidamente absorvido e as concentrações máximas plasmáticas de enalapril ocorrem em uma hora. Com base na recuperação na urina, a taxa de absorção do maleato de enalapril oral é de aproximadamente 60%.

Após a absorção, o enalapril oral é rápida e extensivamente hidrolisado a enalaprilato, um potente inibidor da enzima conversora de angiotensina. As concentrações máximas plasmáticas do enalaprilato ocorrem 3 a 4 horas depois de uma dose oral de maleato de enalapril. A excreção do enalapril é principalmente renal. Os principais componentes na urina são: enalaprilato, que contribui com 40% da dose, e enalapril intacto. Exceto pela conversão a enalaprilato, não há evidência de metabolismo significativo do enalapril. O perfil de concentração sérica do enalaprilato exibe uma fase terminal prolongada, aparentemente associado à ligação com a ECA. Em indivíduos com função renal normal, as concentrações séricas em estado de equilíbrio do enalaprilato foram atingidas por volta do quarto dia da administração do maleato de enalapril. A meia-vida efetiva para acúmulo do enalaprilato após múltiplas doses de maleato de enalapril oral é de 11 horas. A absorção do maleato de enalapril oral não é influenciada pela presença de alimentos no trato gastrointestinal. A extensão da absorção e a hidrólise do enalapril são semelhantes para as diversas doses na faixa terapêutica recomendada.

Farmacodinâmica: a administração do maleato de enalapril a pacientes hipertensos resulta na redução da pressão arterial tanto na posição supina como de pé sem aumento significativo da frequência cardíaca.

Hipotensão sintomática postural não é frequente. Em alguns pacientes, a redução ideal da pressão arterial pode requerer várias semanas de tratamento. A retirada abrupta de maleato de enalapril não foi associada ao rápido aumento da pressão arterial.

A inibição efetiva da atividade da ECA usualmente ocorre 2 a 4 horas depois da administração oral de uma única dose de enalapril. O início da atividade anti-hipertensiva geralmente foi observado em uma hora e as reduções máximas, 4 a 6 horas após a administração. A duração do efeito é relacionada à dose. Entretanto, nas doses recomendadas, demonstrou-se que os efeitos anti-hipertensivo e hemodinâmico mantêm-se durante 24 horas, no mínimo.

O tratamento anti-hipertensivo com enalapril induz regressão significativa da hipertrofia ventricular esquerda, preservando o desempenho sistólico do ventrículo esquerdo.

Em estudos hemodinâmicos que envolveram pacientes com hipertensão essencial, a redução da pressão arterial foi acompanhada de redução da resistência arterial periférica e aumento do débito cardíaco, bem como pequena ou nenhuma alteração da frequência cardíaca. Após a administração do maleato de enalapril, o fluxo sanguíneo renal aumentou e a taxa de filtração glomerular não se alterou. Entretanto, em pacientes cujas taxas de filtração glomerular eram baixas antes do tratamento, geralmente ocorreu aumento.

A administração crônica de maleato de enalapril para pacientes com hipertensão essencial e insuficiência renal pode estar associada à melhora da função renal, evidenciada pelo aumento da taxa de filtração glomerular.

Em estudos clínicos de curta duração que envolveram pacientes nefropatas com e sem diabetes, foram observadas reduções da albuminúria, da excreção de IgG e das proteínas totais na urina após a administração de enalapril.

Quando administrado com diuréticos tiazídicos, os efeitos redutores da pressão arterial de maleato de enalapril são, no mínimo, aditivos. Maleato de enalapril pode reduzir ou evitar o desenvolvimento da hipocalcemia induzida pelos tiazídicos.

O tratamento com maleato de enalapril geralmente não está associado a reações adversas no ácido úrico plasmático.

Bula do Profissional de Saúde

O tratamento com maleato de enalapril foi associado a efeitos favoráveis nas frações lipoproteicas no plasma e favorável ou sem efeito nos níveis totais de colesterol.

Em pacientes com insuficiência cardíaca sob tratamento com digitálicos e diuréticos, o tratamento com maleato de enalapril foi associado à redução da resistência periférica e da pressão arterial. O débito cardíaco aumentou, enquanto a frequência cardíaca (geralmente elevada em pacientes com insuficiência cardíaca) diminuiu. A pressão capilar pulmonar também foi reduzida. A tolerância ao exercício e a gravidade da insuficiência cardíaca, de acordo com os critérios da *New York Heart Association*, melhoraram. Esses efeitos mantiveram-se durante o tratamento crônico.

Em pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada, o enalapril retardou a dilatação/aumento e insuficiência progressivos, como evidenciado pelos volumes finais diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo e pela melhora da fração de ejeção.

Os dados clínicos demonstraram que o enalapril reduziu a frequência de arritmia ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca, embora os mecanismos subjacentes e a relevância clínica não sejam conhecidos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Maleato de enalapril é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes, pacientes com histórico de edema angioneurótico relacionado a utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina e pacientes com angioedema hereditário ou idiopático.

Maleato de enalapril não deve ser administrado com alisquireno em pacientes com diabetes (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Maleato de enalapril é contraindicado em combinação com um inibidor de neprilisina (por exemplo, sacubitril). Não administre maleato de enalapril dentro de 36 horas antes ou depois de utilizar sacubitril/valsartana, um produto contendo um inibidor de neprilisina (Veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipotensão sintomática: raramente foi observada hipotensão sintomática em pacientes com hipertensão não complicada; em pacientes hipertensos tratados com maleato de enalapril, existe maior probabilidade de ocorrer hipotensão quando houver depleção de volume consequente, por exemplo, à terapia diurética, restrição de sal na dieta, diálise, diarreia ou vômitos (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Observou-se hipotensão sintomática em pacientes com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal associada; essa ocorrência é mais comum em pacientes com graus mais avançados de insuficiência cardíaca, conforme indicado pelo uso de altas doses de diuréticos de alça, hiponatremia ou comprometimento da função renal. Nesses pacientes, a terapia deve ser iniciada sob supervisão médica e quaisquer ajustes da dose de maleato de enalapril e/ou do diurético devem ser cuidadosamente monitorizados. **Considerações semelhantes podem aplicar-se a pacientes com doença isquêmica cardíaca ou vascular cerebral, nos quais a queda excessiva da pressão arterial poderia resultar em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.**

Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, receber infusão intravenosa de solução salina. Uma resposta hipotensora transitória não representa contraindicação para novas doses, as quais podem ser administradas, geralmente sem dificuldade, depois que a pressão arterial responder à expansão de volume.

Em alguns pacientes com insuficiência cardíaca, cuja pressão arterial é normal ou baixa, podem ocorrer reduções adicionais da pressão arterial sistêmica com o uso de maleato de enalapril; esse efeito é esperado e geralmente não constitui razão para a interrupção do tratamento. Se a hipotensão tornar-se sintomática, podem ser necessárias reduções da dose e/ou descontinuação do diurético e/ou de maleato de enalapril.

Estenose aórtica/ cardiomiopatia hipertrófica: a exemplo de todos os vasodilatadores, deve-se ter cuidado ao administrar inibidores da ECA a pacientes com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo.

Comprometimento da função renal: em alguns pacientes, a hipotensão decorrente do início da terapia com inibidores da ECA pode ocasionar certo grau adicional de deterioração da função renal; foi relatada, nessa situação, insuficiência renal aguda, em geral, reversível.

Pacientes com insuficiência renal podem requerer doses mais baixas e/ou menos frequentes de maleato de enalapril (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Em alguns pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria renal de rim único, foram observados aumentos dos níveis séricos de ureia e creatinina, geralmente reversíveis com a interrupção da terapia. Isso é particularmente provável em pacientes com insuficiência renal.

Alguns pacientes sem patologia renal preexistente evidente apresentaram aumentos geralmente discretos e transitórios de ureia e creatinina sanguíneas quando receberam maleato de enalapril concomitantemente com um diurético; pode ser necessária a redução da posologia e/ou a interrupção do diurético e/ou de maleato de enalapril.

Hipersensibilidade/edema angioneurótico: edema angioneurótico de face, lábios, língua, glote e/ou laringe e extremidades, que pode ocorrer em qualquer momento do tratamento, foi relatado raramente em pacientes tratados com inibidores da ECA, inclusive com maleato de enalapril. Nessas situações, maleato de enalapril deve ser imediatamente

Bula do Profissional de Saúde

descontinuado e o paciente deve ser observado até a resolução completa dos sintomas antes de receber alta. Mesmo nos casos em que haja somente inchaço da língua, sem comprometimento respiratório, os pacientes podem necessitar de observação prolongada, uma vez que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteroides pode não ser suficiente.

Muito raramente, foram relatadas mortes em razão de angioedema associado com edema de laringe ou língua. Os pacientes com envolvimento de língua, glote ou laringe estão suscetíveis a apresentar obstrução das vias aéreas, especialmente aqueles com histórico de cirurgia das vias aéreas. Quando houver envolvimento de língua, glote ou laringe e possibilidade de obstrução das vias aéreas, o tratamento adequado, que pode incluir a administração de solução de epinefrina 1:1.000 (0,3 a 0,5 mL) por via subcutânea e/ou medidas que assegurem a desobstrução das vias aéreas, deve ser instituído imediatamente.

Foi relatada incidência mais alta de angioedema em pacientes negros que recebiam inibidores da ECA do que em pacientes de outras raças.

Pacientes com histórico de angioedema não relacionado ao tratamento com inibidores da ECA correm maior risco de apresentar angioedema durante o tratamento com esses agentes (veja o item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Pacientes que recebem coadministração de um inibidor da ECA e um inibidor de mTOR (proteína-alvo da rapamicina em mamíferos) (por exemplo, tensirolimo, sirolimo, everolimo) podem apresentar maior risco de angioedema.

Pacientes que recebem terapia concomitante com um inibidor da ECA e um inibidor da neprilisina podem apresentar maior risco de angioedema (Veja os itens **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Reações anafilactoides durante dessensibilização com himenóptero: pacientes que recebiam inibidores da ECA raramente apresentaram reações anafilactoides com risco de morte durante dessensibilização com veneno de himenóptero. Essas reações foram evitadas com a suspensão temporária do inibidor da ECA antes de cada dessensibilização.

Pacientes sob hemodiálise: foi relatada a ocorrência de reações anafilactoides em pacientes submetidos à diálise com membranas de alto fluxo (por exemplo, AN 69) que recebiam concomitantemente um inibidor da ECA. Nesses pacientes, deve-se considerar a utilização de um outro tipo de membrana de diálise ou de uma classe diferente de agente anti-hipertensivo.

Tosse: foi relatada tosse com o uso dos inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse é não produtiva, persistente e desaparece com a descontinuação do tratamento. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser incluída no diagnóstico diferencial de tosse.

Cirurgia/anestesia: em pacientes submetidos a cirurgias importantes ou sob anestesia com agentes hipotensores, o enalapril bloqueia a formação de angiotensina II consequente à liberação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão atribuível a esse mecanismo, a pressão arterial poderá ser normalizada pela expansão de volume.

Hipercalcemia (veja também o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Potássio sérico**): os fatores de risco para desenvolvimento da hipercalcemia incluem insuficiência renal, diabetes *mellitus* e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, eplerenona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio, ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico (por exemplo, produtos que contenham trimetoprima).

O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio, particularmente em pacientes com função renal comprometida, pode levar a aumento significativo dos níveis séricos de potássio. A hipercalcemia pode causar arritmias sérias, algumas vezes fatais.

Se o uso concomitante de maleato de enalapril com qualquer um dos agentes mencionados acima for considerado apropriado, deverá ser feito com cautela e com monitoramento frequente dos níveis séricos de potássio.

Hipoglicemia: pacientes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina que estiverem iniciando tratamento com um inibidor da ECA devem ser orientados a monitorar rigorosamente a hipoglicemia, particularmente durante o primeiro mês de uso combinado (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Gravidez e amamentação: categoria de risco D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

O uso de maleato de enalapril durante a gravidez não é recomendado. O tratamento com maleato de enalapril deve ser suspenso o mais rápido possível depois da confirmação de gravidez, a menos que seja considerado vital para a mãe.

Em um estudo epidemiológico retrospectivo publicado, os recém-nascidos cujas mães receberam um inibidor da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez pareceram ter risco aumentado de importantes malformações congênitas em comparação com recém-nascidos de mães não expostas a inibidores da ECA no primeiro trimestre. O número de casos de defeitos congênitos é pequeno e os achados desse estudo ainda não foram repetidos.

Os inibidores da ECA podem causar morbidade e mortalidade fetal e neonatal quando administrados a mulheres no segundo e terceiro trimestres da gravidez. A utilização de inibidores da ECA durante esse período foi associada a danos para o feto e para o recém-nascido, incluindo hipotensão, insuficiência renal, hipercalcemia e/ou hipoplasia de crânio no recém-nascido. Ocorreu oligoidrânio materno, presumivelmente representando redução da função renal fetal, podendo resultar em contraturas de membros, deformidades craniofaciais e desenvolvimento de pulmão hipoplásico. Se maleato de enalapril for utilizado nesses casos, as pacientes devem ser devidamente informadas sobre o risco potencial que o

Bula do Profissional de Saúde

medicamento acarreta para o feto. Essas reações adversas para o embrião e para o feto não parecem ter ocorrido quando a exposição intrauterina ao inibidor da ECA restringiu-se ao primeiro trimestre.

Nos raros casos em que a utilização de inibidores da ECA durante a gravidez for considerada essencial, deve-se solicitar ultrassonografias seriadas para avaliação do meio intra-amniótico. Se for detectado oligoidrânio, o tratamento com maleato de enalapril deve ser suspenso, a menos que seja considerado vital para a mãe. Pacientes e médicos devem, contudo, estar cientes de que o oligoidrânio pode não ser detectado antes de o feto ter sofrido danos irreversíveis.

Os recém-nascidos de mães que tomaram maleato de enalapril devem ser observados cuidadosamente, a fim de verificar a ocorrência de hipotensão, oligúria e hipercalemia. O enalapril, que atravessa a placenta, foi removido da circulação neonatal por diálise peritoneal com algum benefício clínico e, teoricamente, pode ser removido por ex sanguíneo transfusão.

O enalapril e o enalaprilato são secretados no leite humano, em quantidades vestigiais. Deve-se ter cuidado ao prescrever maleato de enalapril a mulheres que estejam amamentando.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de maleato de enalapril foram estabelecidas em pacientes hipertensos de 1 mês a 16 anos de idade. O uso de maleato de enalapril comprimidos nesse grupo etário é apoiado por evidências de estudos adequados e bem controlados de maleato de enalapril em pacientes pediátricos e adultos, bem como por estudos publicados que envolviam pacientes pediátricos.

Em um estudo de farmacocinética de dose múltipla realizado em 40 pacientes pediátricos hipertensos (excluindo neonatos), maleato de enalapril foi geralmente bem tolerado. A farmacocinética após administração oral do enalapril foi semelhante nesses pacientes e comparável aos valores históricos em adultos.

Em um estudo clínico que envolveu 110 pacientes hipertensos com idade entre 6 e 16 anos, os pacientes com peso < 50 kg receberam diariamente 0,625 mg, 2,5 mg ou 20 mg de enalapril e os pacientes com peso ≥ 50 kg receberam 1,25 mg, 5 mg ou 40 mg, também diariamente. A administração do enalapril uma vez ao dia diminuiu a pressão sanguínea no vale de modo dependente da dose e a eficácia anti-hipertensiva foi consistente em todos os subgrupos (idade, estágio de Tanner, sexo e raça). Entretanto, a eficácia anti-hipertensiva parece não ter sido consistente com as doses mais baixas estudadas: 0,625 mg e 1,25 mg, correspondentes a uma média de 0,02 mg/kg uma vez ao dia. A dose máxima estudada foi de 0,58 mg/kg (até 40 mg) uma vez ao dia. Nesse estudo, maleato de enalapril foi geralmente bem tolerado. O perfil de reações adversas em pacientes pediátricos não é diferente do observado em pacientes adultos.

maleato de enalapril não é recomendado a neonatos e pacientes pediátricos com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min/1,73 m², já que não existem dados disponíveis para essa população de pacientes.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: ao dirigir veículos ou operar máquinas, deve-se considerar que eventualmente podem ocorrer tontura ou cansaço.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Terapia anti-hipertensiva: a administração de maleato de enalapril com outro anti-hipertensivo pode causar efeito aditivo.

Potássio sérico: (veja também o item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Hipercalemia**) em estudos clínicos, o potássio sérico geralmente permaneceu nos limites da normalidade. Em pacientes hipertensos que receberam apenas Maleato de enalapril durante até 48 semanas, foram observados aumentos médios do potássio sérico de aproximadamente 0,2 mEq/L. Nos pacientes que receberam maleato de enalapril associado a um diurético tiazídico, o efeito espoliador de potássio do diurético foi, em geral, atenuado pelo efeito do enalapril.

Se Maleato de enalapril for administrado com um diurético espoliador de potássio, a hipocalemia induzida pelo diurético pode ser atenuada.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalemia incluem insuficiência renal, diabetes *mellitus* e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, eplerenona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio, ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico (por exemplo, produtos que contenham trimetoprima).

O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal que contenham potássio, ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico particularmente em pacientes com comprometimento da função renal, pode resultar em aumentos significativos do potássio sérico. Caso essa conduta seja considerada apropriada, Maleato de enalapril e esses agentes deverão ser usados com cuidado e o potássio sérico, monitorizado com frequência.

Antidiabéticos: estudos epidemiológicos sugeriram que a administração concomitante de inibidores da ECA com medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais) pode causar aumento do efeito redutor da glicemia com risco de hipoglicemia. Esse fenômeno pareceu ser mais provável durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina, o controle glicêmico deve ser monitorado com atenção quanto à hipoglicemia, particularmente durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA.

Lítio sérico: a exemplo de outros medicamentos que eliminam sódio, pode ocorrer redução da depuração do lítio, portanto os níveis séricos de lítio devem ser monitorados cuidadosamente se houver necessidade de administrar sais de lítio.

Bula do Profissional de Saúde

Agentes anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: agentes anti-inflamatórios não esteroides, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidores da COX-2), podem reduzir o efeito de diuréticos e de outros agentes anti-hipertensivos. Portanto, os efeitos anti-hipertensivos dos antagonistas dos receptores da angiotensina II ou dos inibidores da ECA podem ser atenuados pelos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo os inibidores seletivos da COX-2.

Em alguns pacientes com disfunção renal (por exemplo, pacientes idosos ou hipovolêmicos, incluindo aqueles em tratamento com diuréticos) sob tratamento com anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, a coadministração de antagonistas dos receptores da angiotensina II ou de inibidores da ECA pode agravar a deterioração da função renal, incluindo possível falência renal aguda. Esses efeitos em geral são reversíveis. Portanto, a combinação deve ser administrada com cautela em pacientes com a função renal comprometida.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona: em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida, insuficiência cardíaca ou diabetes com dano final em órgãos-alvo, o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona com antagonista de receptor da angiotensina, inibidor da ECA ou diretamente com inibidores da renina (como o alisquireno) está associado com um maior risco de hipotensão, síncope, hipercalcemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparado a monoterapia. Deve-se monitorar atentamente a pressão sanguínea, a função renal e os eletrólitos em pacientes tratados com maleato de enalapril e outros agentes que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Não coadministrar alisquireno com maleato de enalapril em pacientes com diabetes. Evitar o uso de alisquireno com maleato de enalapril em pacientes com comprometimento renal (TFG < 60mL/min).

Ouro: reações nitritoides (os sintomas incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) foram relatadas raramente em pacientes recebendo terapia com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e terapia concomitante com inibidores da ECA, incluindo enalapril.

Álcool: o álcool aumenta o efeito hipotensor dos inibidores da ECA.

Inibidores da proteína-alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR): os pacientes em terapia concomitante com inibidores da mTOR (por exemplo, tenvirolimo, sirolimo, everolimo) podem apresentar maior risco de angioedema (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Inibidores de neprilisina: os pacientes que utilizam concomitantemente um inibidor da neprilisina (por exemplo, sacubitril) podem apresentar maior risco de angioedema (Veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aparência:

Maleato de enalapril 10 mg: comprimido levemente roxo, podendo conter pontos avermelhados mais escuros, isento de material estranho.

Maleato de enalapril 20 mg: comprimido avermelhado, podendo conter pontos avermelhados mais escuros, isento de material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uma vez que a absorção dos comprimidos de maleato de enalapril não é afetada pela ingestão de alimentos, os comprimidos podem ser administrados antes, durante ou após as refeições.

A dose de 2,5 mg é citada apenas para informação. Embora os comprimidos de 2,5 mg de enalapril estejam disponíveis no mercado, maleato de enalapril não é mais comercializado na concentração de 2,5 mg.

Hipertensão essencial: a dose inicial é de 10 mg a 20 mg uma vez ao dia, dependendo do grau de hipertensão. A dose inicial recomendada para a hipertensão leve é de 10 mg ao dia. Para outros graus de hipertensão, a dose inicial é de 20 mg ao dia. A dose usual de manutenção é de um comprimido de 20 mg ao dia. A posologia deve ser ajustada de acordo com a necessidade do paciente até o máximo de 40 mg ao dia.

Hipertensão renovascular: uma vez que a pressão arterial e a função renal nesses pacientes podem ser particularmente sensíveis à inibição da ECA, o tratamento deve ser iniciado com uma dose menor (por exemplo, 5 mg ou menos). A posologia, então, deve ser ajustada de acordo com a necessidade do paciente; espera-se que a maioria dos pacientes responda a um comprimido de 20 mg ao dia. Para os pacientes hipertensos que receberam diuréticos recentemente, recomenda-se cautela (veja a seguir).

Terapia diurética concomitante na hipertensão: pode ocorrer hipotensão sintomática após a dose inicial de maleato de enalapril, principalmente em pacientes tratados concomitantemente com diuréticos, portanto recomenda-se cuidado

Bula do Profissional de Saúde

nesses casos, pois esses pacientes podem apresentar depleção de volume ou de sal. A terapia diurética deve ser descontinuada por 2 a 3 dias antes do início da terapia com maleato de enalapril. Se isso não for possível, a dose inicial de maleato de enalapril deve ser baixa (5 mg ou menos) para determinar o efeito inicial na pressão arterial. A posologia, então, deve ser ajustada de acordo com as necessidades do paciente.

Posologia na insuficiência renal: geralmente, o intervalo entre as doses de enalapril deve ser prolongado e/ou a posologia diminuída.

Disfunção Renal	Depuração Plasmática de Creatinina (mL/min)	Dose Inicial (mg/dia)
Leve	Menor que 80 e maior que 30 mL/min	5 mg – 10 mg
Moderada	Menor ou igual a 30 e maior que 10 mL/min	2,5 mg – 5 mg
Grave (normalmente esses pacientes estão sob diálise†)	Menor ou igual a 10 mL/min	2,5 mg nos dias de diálise††

† Veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Pacientes sob hemodiálise.**

†† O enalaprilato é dialisável. Nos dias em que o paciente não for submetido à diálise, a posologia deverá ser ajustada à resposta da pressão arterial.

Insuficiência cardíaca/disfunção ventricular esquerda assintomática: a dose inicial para pacientes com insuficiência cardíaca sintomática ou disfunção ventricular esquerda assintomática é de 2,5 mg e deve ser administrada sob rígida supervisão médica para se determinar o efeito inicial na pressão arterial. Maleato de enalapril pode ser utilizado para o controle da insuficiência cardíaca sintomática, geralmente com diuréticos e, quando apropriado, com digitálicos. Na ausência de hipotensão sintomática, após o início da terapia de insuficiência cardíaca com maleato de enalapril ou após o controle efetivo da hipotensão, a dose deve ser aumentada gradualmente até a dose de manutenção usual de 20 mg, administrada em dose única diária ou dividida em duas doses, conforme tolerado pelo paciente. Essa titulação da dose pode ser realizada em um período de 2 a 4 semanas ou menos, quando a presença de sinais ou sintomas residuais de insuficiência cardíaca indicar. Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, esse esquema posológico foi eficaz para reduzir a mortalidade.

A pressão arterial e a função renal devem ser rigorosamente monitorizadas antes e depois de iniciado o tratamento com maleato de enalapril (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), pois foram relatadas hipotensão e, mais raramente, consequente insuficiência renal. Em pacientes que utilizam diuréticos, a dose deverá ser reduzida, se possível, antes do início do tratamento com Maleato de enalapril. O aparecimento de hipotensão após a dose inicial de maleato de enalapril não implica que ela voltará a ocorrer durante a terapia crônica e não impede o uso continuado de maleato de enalapril. O potássio sérico também deverá ser monitorizado (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em geral, maleato de enalapril é bem tolerado. Em estudos clínicos, a incidência global de reações adversas não foi maior com maleato de enalapril do que com placebo. Na maioria dos casos, as reações adversas foram leves e transitórias e não requereram a interrupção do tratamento.

As seguintes reações adversas foram associadas ao uso de maleato de enalapril: tontura e cefaleia foram as reações mais comumente relatadas; fadiga e astenia foram relatadas por 2% a 3% dos pacientes. Outras reações adversas ocorreram em menos de 2% dos pacientes e incluíram hipotensão, hipotensão ortostática, síncope, náuseas, diarreia, câibras musculares, erupções cutâneas e tosse; menos frequentemente, houve relatos de disfunção renal, insuficiência renal e oligúria.

Hipersensibilidade/edema angioneurótico: edema angioneurótico de face, lábios, língua, glote e/ou laringe e extremidades foi relatado raramente (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Em casos muito raros, foi relatado angioedema intestinal com inibidores da enzima conversora de angiotensina, inclusive com o enalapril.

Reações adversas que ocorreram muito raramente em estudos clínicos controlados ou após a comercialização incluem:

Cardiovasculares: infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (possivelmente decorrentes de hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), dor torácica, distúrbios do ritmo cardíaco, palpitações, angina *pectoris* e fenômeno de Raynaud.

Endócrino: síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH).

Gastrointestinais: íleo paralítico, pancreatite, insuficiência hepática, hepatite (hepatocelular ou colestática), icterícia, vômitos, constipação, estomatite, dor abdominal, dispepsia, anorexia.

Sistemas nervoso/psiquiátrico: depressão, confusão mental, sonolência, insônia, nervosismo, parestesia, vertigem, anormalidades no padrão de sonhos.

Metabolismo: foram relatados casos de hipoglicemia em pacientes diabéticos recebendo agentes antidiabéticos orais ou insulina (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Bula do Profissional de Saúde

Respiratórios: infiltrados pulmonares, broncoespasmo/asma, dispneia, rinorreia, dor de garganta e rouquidão.

Pele: diaforese, eritema polimorfo, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, pênfigo, prurido, urticária, alopecia.

Outros: impotência, rubor (vermelhidão repentina da pele, principalmente no rosto, pescoço e parte superior do tórax), alteração do paladar, visão embaçada, glossite e zumbido.

Foi relatado um complexo sintomático que pode incluir alguns, ou todos, dos seguintes sintomas: febre, serosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, fator antinúcleo positivo, VHS elevada, eosinofilia e leucocitose.

Podem ocorrer erupções cutâneas, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

Achados de testes laboratoriais: alterações clinicamente importantes dos parâmetros laboratoriais padrão raramente foram associadas com a administração de maleato de enalapril. Foram observados aumentos de ureia sanguínea e creatinina sérica e elevações das enzimas hepáticas e/ou da bilirrubina sérica, geralmente reversíveis com a descontinuação de maleato de enalapril. Ocorreram hipercalemia e hiponatremia.

Foram relatadas reduções de hemoglobina e hematócrito.

Após a comercialização, foram relatados alguns casos de neutropenia, trombocitopenia, depressão de medula óssea e agranulocitose nos quais não se pôde excluir relação causal com o uso de maleato de enalapril.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Há poucos dados disponíveis sobre a superdose em seres humanos. As principais características de superdose relatadas até o momento consistem em hipotensão acentuada que começa cerca de 6 horas após a ingestão dos comprimidos, simultaneamente com bloqueio do sistema renina-angiotensina, e estupor. Após ingestão de 300 mg e 440 mg de enalapril, foram relatados níveis séricos de enalaprilato 100 e 200 vezes mais altos, respectivamente, do que os observados usualmente depois de doses terapêuticas.

O tratamento recomendado para a superdose é a infusão intravenosa de solução salina normal. Se disponível, a infusão de angiotensina II pode ser benéfica. Se a ingestão for recente, deve-se induzir o vômito. O enalaprilato pode ser removido da circulação sistêmica por hemodiálise (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Pacientes sob hemodiálise**).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0392.0177

Farm. Resp.: Dra. Angelina Fernandes - CRF-GO n° 16016

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Vitamedic Ind. Farmacêutica Ltda.

Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01

DAIA - Anápolis - GO

CNPJ: 30.222.814/0001-31

Indústria Brasileira

XXXXXX - 09/18A



www.vitamedic.ind.br



VITAMEDIC

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
05/11/2018	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/2012	-	-	-	-	- Alteração do Responsável Técnico - 5. Advertências e Precauções - 6. Interações medicamentosas	VPS	10mg COM CT ENV AL X 30 20mg COM CT ENV AL X 30

Bula do Profissional de Saúde

14/07/2017	1651525/17-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/2012	-	-	-	-	- Correção no item Identificação do medicamento	VP/VPS	10mg COM CT ENV AL X 30 20mg COM CT ENV AL X 30
02/09/2016	2250832/16-5	10459 - GENÉRICO - Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 60/2012	-	-	-	-	- Atualização de Texto de Bula conforme bula padrão publicada no bulário da Anvisa. - Mudança da Razão Social da empresa	VP/VPS	10mg COM CT ENV AL X 30 20mg COM CT ENV AL X 30