

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	GLIOTEN ® 20 (Enalapril)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido
<b>Fortaleza:</b>	20 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 ó 4 blísteres de OPA/AL-PVC/AL con 15 comprimidos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIOS BAGÓ S.A., La Habana, Cuba. LABORATORIOS BAGÓ S.A., Buenos Aires,
<b>Fabricante, país:</b>	Argentina. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	1516
<b>Fecha de Inscripción:</b>	11 de abril de 2000.
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido contiene:	
Maleato de enalapril	20,0 mg*
*Se adiciona un 5 % de exceso	
Lactosa anhidra	200, 0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Hipertensión arterial: tratamiento en todas sus etapas, solo o en combinación con otros antihipertensivos incluyendo las formas refractarias, acelerada, maligna y renovascular.

Insuficiencia cardíaca congestiva: tratamiento del cuadro sintomático, generalmente asociado a diuréticos y digitálicos.

Disfunción ventricular izquierda asintomática: puede disminuir la incidencia y la velocidad de desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva (ver "Acción farmacológica").

### Contraindicaciones:

Antecedentes de alergia al Enalapril o a otro inhibidor de la ECA o a algunos de los excipientes de la formulación. Antecedentes de angioedema asociado con tratamiento previo con inhibidores de la ECA.

Angioedema hereditario o idiopático.

Embarazo. Lactancia.

Uso concomitante de sacubitrilo/valsartán debido a un mayor riesgo de angioedema. No se debe administrar Glioten dentro de las 36 horas siguientes al cambiar a sacubitrilo/valsartán, un medicamento que contiene un inhibidor de neprilisina, o de sacubitrilo/valsartán a Glioten.

El uso concomitante de Enalapril con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes *mellitus* o insuficiencia renal (filtración glomerular < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

**Precauciones:**

Estenosis aórtica/miocardiopatía hipertrófica: Al igual que con otros vasodilatadores, Enalapril debe ser administrado con precaución a pacientes con obstrucción en el flujo de salida del ventrículo izquierdo y evitarse en casos de *shock* cardiogénico y obstrucción hemodinámicamente significativa.

Insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal (clearance de creatinina <80 ml/min) es necesario ajustar la dosis inicial de Enalapril en función del clearance de creatinina del paciente (ver "Posología") y posteriormente en función de la respuesta al tratamiento. En estos pacientes, se debe realizar controles regulares del potasio y la creatinina.

Principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal, se ha comunicado insuficiencia renal en asociación con Enalapril. Si se descubre rápidamente y se trata adecuadamente, la insuficiencia renal asociada al tratamiento con Enalapril es habitualmente reversible.

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistente, han presentado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina al administrar Enalapril junto con un diurético. Puede ser necesario, en estos casos, disminuir la dosis de Enalapril y/o suspender la administración del diurético. Esta situación puede aumentar en los casos de estenosis de la arteria renal subyacente (ver "Hipertensión renovascular").

Hiperkalemia: La elevación del potasio sérico fue observada en aproximadamente 1% de pacientes hipertensos que fueron tratados con Enalapril solo, en ensayos clínicos. En estos casos, que fueron valores aislados, se resolvió continuar con la terapia, aunque la hiperkalemia fue una causa de discontinuación del tratamiento en 0,28% de pacientes hipertensos. La hiperkalemia fue menos frecuente (aproximadamente 0,1%) en pacientes tratados con Enalapril más hidroclorotiazida. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen la insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipoadosteronismo, acontecimientos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y/o sustitutos de sales que contengan potasio, los cuales deberían ser usados con precaución, cuando se administra Enalapril.

Tos: Presumiblemente, debido a la inhibición de la degradación de bradiquininas endógenas, ha sido reportada tos persistente no productiva con los IECA, siempre resolviéndose después de la discontinuación de la terapia. La tos inducida por IECA debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de tos.

Cirugía/anestesia: En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, el Enalapril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación de renina compensatoria. Si ocurre hipotensión, y se considera que es debida a este mecanismo, puede ser corregida mediante expansión de volumen.

Hay limitados datos disponibles sobre la farmacocinética en niños menores de 2 meses. No se recomienda el uso de Glioten en niños para otra indicación distinta de la hipertensión.

Pacientes con intolerancia a la lactosa: Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Hipotensión sintomática: En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Esta es más probable que ocurra en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, como se refleja por el uso de dosis altas de diuréticos de asa, hiponatremia o insuficiencia renal funcional. Se debe controlar cuidadosamente a estos pacientes tanto al iniciar el tratamiento como al ajustar la dosificación de Glioten y/o del diurético. Consideraciones similares pueden ser aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si ocurre hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si es necesario, recibir una infusión intravenosa de solución salina normal. Una hipotensión transitoria no es

una contraindicación para futuras dosis, las cuales, usualmente pueden ser administradas sin dificultad una vez que la presión arterial se ha normalizado después de la expansión de volumen.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca y presión arterial normal o baja, Enalapril puede ocasionar un descenso adicional de la presión arterial sistémica. Este efecto es previsible y generalmente no obliga a interrumpir el tratamiento. Si aparecen síntomas de hipotensión, puede ser necesario disminuir la dosificación y/o suspender la administración del diurético y/o de Enalapril.

Edema angioneurótico esta rara presentación de habitualmente se limita a la zona facial y labio, y es de desaparición espontánea, pudiendo ser útil el uso de antihistamínicos. Cuando el cuadro involucra lengua, glotis o laringe, puede llegar a producirse obstrucción aérea grave. En ese caso deben adoptarse las medidas necesarias para asegurar la respiración, siendo útil además el empleo de adrenalina 1:1000 (0,3 a 0,5 ml subcutáneos).

Neutropenia/agranulocitosis: En pacientes tratados con IECA se han comunicado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia es rara. Debe utilizarse Enalapril con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, sometidos a tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida, o que presentan una combinación de estas situaciones, sobre todo si la función renal estaba alterada previamente. En algunos de estos pacientes se observó el desarrollo de infecciones graves que en unos pocos casos no respondieron al tratamiento antibiótico intenso. Si se emplea Enalapril en estos pacientes, hay que considerar la realización periódica de controles del recuento de leucocitos.

Insuficiencia hepática: Raramente los IECA han sido asociados con un síndrome que comienza con ictericia colestásica y progresa a necrosis hepática fulminante y (en algunos casos) al óbito. El mecanismo de este síndrome es desconocido. Por lo tanto, pacientes que estén recibiendo IECA y desarrollen ictericia o elevación marcada de las enzimas hepáticas, deben discontinuar el tratamiento y recibir el control médico apropiado.

Hipertensión renovascular: Cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un único riñón funcionando reciben tratamiento con IECA, aumenta el riesgo de hipotensión e insuficiencia renal. Puede darse cierta pérdida de función renal con pequeñas variaciones de la creatinina sérica. En estos pacientes, el tratamiento se debe iniciar bajo estricta vigilancia médica con dosis bajas, ajuste cuidadoso de la dosis y control de la función renal.

Trasplante de riñón: No hay experiencia relativa a la administración de Enalapril en pacientes con un trasplante reciente de riñón. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Enalapril en estos casos.

No se debe iniciar el tratamiento con sacubitrilo/valsartán hasta 36 horas después de tomar la última dosis del tratamiento con Enalapril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitrilo/valsartán, el tratamiento con Enalapril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán.

El uso concomitante de IECA con inhibidores de mTOR (como sirolimus, everolimus, temsirolimus) puede aumentar el riesgo de angioedema con o sin insuficiencia respiratoria. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con estos fármacos en pacientes que ya estén tomando un IECA (ver "Interacciones medicamentosas").

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros

Raramente, pacientes que han recibido IECA durante la desensibilización con veneno de himenópteros han sufrido reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento con el IECA antes de cada dosis de desensibilización.

Reacciones anafilactoides en el curso de aféresis con LDL: En casos raros, algunos pacientes tratados con IECA durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con dextrano sulfato han sufrido reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento con el IECA antes de cada aféresis.

Pacientes en hemodiálisis: Se han comunicado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo tratados de forma concomitante con un IECA. En estos casos, debe considerarse la posibilidad de usar un tipo diferente de membrana de diálisis o un agente antihipertensivo diferente.

Hipoglucemia: Los pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales o insulina que empiezan a usar un IECA deben ser informados de controlar estrictamente sus valores de glucemia, especialmente durante el primer mes de uso combinado (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Litio: Normalmente no se recomienda la combinación de litio y Enalapril (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Existe evidencia de que el uso concomitante de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo casos de insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante la utilización combinada de los fármacos mencionados (ver "Propiedades farmacodinámicas - Acción farmacológica" e "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Si se considera imprescindible el tratamiento de bloqueo dual, éste sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### **Efectos indeseables:**

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Poco frecuentes: anemia (incluyendo anemia aplásica y hemolítica).

Raras: neutropenia, descenso de la hemoglobina, descenso del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, pancitopenia, linfadenopatías, enfermedades autoinmunes.

Trastornos endócrinos:

Frecuencia no conocida: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: hipoglucemia.

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico.

Frecuentes: mareos, síncope, trastornos del gusto, cefalea, depresión.

Poco frecuentes: confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo.

Raras: alteraciones del sueño, problemas de sueño.

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: acúfenos

Trastornos cardíacos y vasculares.

Muy frecuentes: mareos.

Frecuentes: hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática), síncope, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo dolor torácico, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia.

Poco frecuentes: hipotensión ortostática, palpitaciones. Raras: fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes: tos. Frecuentes: disnea.

Poco frecuentes: rinorrea, dolor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma.

Raras: infiltrados pulmonares, rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, alteración del gusto.

Poco frecuentes: íleo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, constipación, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica. Raras: estomatitis/aftas, glositis.

Muy raras: angioedema intestinal.

Trastornos hepato biliares:

Raras: insuficiencia hepática, hepatitis hepatocelular o colestásica, hepatitis incluyendo necrosis, colestasis (incluyendo ictericia).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción cutánea, hipersensibilidad/edema angioneurótico: se ha comunicado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe.

Poco frecuentes: diaforesis, prurito, urticaria, alopecia.

Raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo, eritrodermia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco frecuentes: calambres musculares.

Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir alguna de las siguientes reacciones: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, prueba de anticuerpos antinucleares positiva, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia y leucocitosis. También puede producirse erupción, fotosensibilidad u otras manifestaciones cutáneas.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria.

Raras: oliguria.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas:

Poco frecuentes: impotencia.

Raras: ginecomastia.

Trastornos generales:

Muy frecuentes: astenia.

Frecuentes: fatiga.

Poco frecuentes: calambres musculares, rubor, tinnitus, malestar general, fiebre.

Pruebas complementarias:

Frecuentes: hiperkalemia, aumentos en la creatinina sérica.

Poco frecuentes: aumentos en la urea sanguínea, hiponatremia.

Raras: aumentos de las enzimas hepáticas, aumentos de la bilirrubina sérica.

### **Posología y modo de administración:**

Posología:

La dosis se establecerá para cada paciente según cuadro clínico y criterio médico. Como posología media de orientación, se aconseja:

Hipertensión esencial: Comenzar con 5, 10, 15 ó 20 mg una vez al día y establecer la dosis efectiva, según la respuesta. (En casos de uso concomitante de diuréticos. En pacientes portadores de hipertensión leve la dosis inicial recomendada es de 5 a 10 mg/día. A fin de obtener la respuesta deseada, la misma puede posteriormente incrementarse a 15 ó 20 mg por día. La dosis habitual de mantenimiento sugerida es 20 mg/día, a ajustar individualmente según el caso, sin sobrepasar una dosis máxima de 40 mg/día.

Insuficiencia cardíaca / disfunción ventricular izquierda asintomática: La dosis inicial de Enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción ventricular izquierda asintomática es de 2,5 mg y se debe administrar bajo estrecha supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial. Si no se produce hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con Enalapril, o si aparece y se trata con éxito, debe aumentarse la dosis gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria de mantenimiento habitual de 20 mg, administrada en una o dos tomas, según la tolerancia del paciente. Este ajuste de la dosis puede realizarse a lo largo de un periodo de 2 a 4 semanas en total (ver tabla 1 a continuación). La dosis máxima es de 40 mg al día administrada en dos tomas.

Tabla 1. Sugerencias para el ajuste gradual de la dosis de Glioten en pacientes con insuficiencia cardíaca / disfunción ventricular izquierda asintomática

Semana	Dosis (mg/día)
Semana 1	Días 1 a 3: 2,5 mg/día* en dosis única. Días 4 a 7: 5 mg/día en dos tomas.
Semana 2	10 mg/día en dosis única o en dos tomas.
Semana 3 y 4	20 mg/día en dosis única o en dos tomas.

\*Deben adoptarse precauciones especiales en los pacientes con insuficiencia renal o que estén tomando diuréticos (ver “Advertencias especiales y precauciones de uso”).

Se debe controlar cuidadosamente la presión arterial y la función renal tanto antes como después de iniciar el tratamiento con Glioten, porque ha habido casos de hipotensión y (más raramente) de insuficiencia renal consiguiente. En pacientes tratados con diuréticos, si es posible, se debe disminuir la dosis de estos antes de iniciar el tratamiento con Glioten. La aparición de hipotensión al administrar la primera dosis de Enalapril no significa que la hipotensión vuelva a aparecer durante el tratamiento prolongado, y no impide el uso continuado del medicamento. También se debe controlar en estos pacientes el potasio sérico y la función renal.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: En general deben prolongarse los intervalos entre las dosis de Enalapril y/o reducirse la dosis administrada.

<b>Clearance de creatinina</b>	<b>Dosis inicial (mg/día)</b>
31-80 ml/min	5-10 mg
30-11 ml/min	2,5 mg
≤10 ml/min	2,5 mg en los días de diálisis**
Normalmente estos pacientes requieren diálisis*	

\* (ver “Advertencias especiales y precauciones de uso - Pacientes en hemodiálisis”).

\*\* Enalaprilato es dializable. Los días que no se haga diálisis se debe ajustar la dosificación a la respuesta de la presión arterial del paciente.

Nota: Glioten puede ser prescripto en asociación con digitálicos y diuréticos dado que la absorción del medicamento no es afectada por los alimentos, puede administrarse antes, durante o después de las comidas.

Uso pediátrico: La experiencia en estudios clínicos sobre el uso de Enalapril en niños hipertensos > 6 años es limitada; no hay experiencia en otras indicaciones. Para los pacientes que pueden tragar los comprimidos, la dosis debe ser individualizada según el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial. La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg en pacientes de menos de 50 kg (y de 20 kg de peso como mínimo) y de 5 mg en pacientes ≥ 50 kg. Enalapril se administra una vez al día. Se debe ajustar la dosis según las necesidades del paciente hasta un máximo de 20 mg al día en pacientes de menos de 50 kg (y de 20 kg de peso como mínimo) y 40 mg en pacientes de ≥ 50 kg.

No se recomienda Enalapril en recién nacidos y pacientes pediátricos con filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ya que no hay datos disponibles.

Hay limitados datos disponibles sobre la farmacocinética en niños menores de 2 meses. No se recomienda el uso de Glioten en niños para otra indicación distinta de la hipertensión.

Uso geriátrico: Pueden requerirse ajustes de dosis de acuerdo con la función renal (ver “Advertencias especiales y precauciones de uso”).

#### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Bloqueo dual del SRAA: Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de IECA, antagonista de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver “Contraindicaciones” y “Propiedades farmacodinámicas - Acción farmacológica”).

El bloqueo dual (por ejemplo, al combinar un IECA con un antagonista del receptor de la angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con estrecha vigilancia de la función renal, del potasio sérico y de la presión arterial.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio ciclosporina, heparina: Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con Enalapril. Los diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden producir incrementos significativos del potasio sérico. Además, se debe tener precaución cuando Enalapril se administre concomitantemente con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como ciclosporina, heparina o trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima / sulfametoxazol). Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Enalapril con los medicamentos mencionados anteriormente, excepto que fuera estrictamente necesario, en cuyo caso se utilizarán con precaución y con un control frecuente del potasio en sangre.

Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa): El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con Enalapril. Se pueden reducir los efectos hipotensores suspendiendo la administración del diurético, aumentando el volumen o la ingesta de sal o iniciando el tratamiento con una dosis baja de Enalapril.

Otros fármacos antihipertensivos: El uso concomitante de estos fármacos puede aumentar los efectos hipotensores de Enalapril. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores puede reducir aún más la presión arterial.

Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos/estupefacientes: El uso concomitante de anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con IECA puede reducir aún más la presión arterial.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX2): Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX2), pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo del Enalapril puede verse disminuido por los AINE, incluidos los inhibidores de la COX2. La coadministración de estos fármacos con Enalapril puede producir un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico, pudiendo provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida (como ancianos o pacientes que tienen depleción de volumen, incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos). Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con función renal comprometida; se debe hidratar adecuadamente a los pacientes y se debe controlar la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y posteriormente en forma periódica.

Litio: Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con IECA. No se recomienda el uso de Enalapril con litio, pero si la combinación se considera necesaria, se deberán controlar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio.

Oro: Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubor facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y tratamiento concomitante con un IECA, incluyendo Enalapril.

Inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR) en los mamíferos: Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR (por ejemplo, temsirolimus, sirolimus, everolimus) pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

Inhibidores de neprilisina: Los pacientes en tratamiento concomitante con un IECA y un inhibidor de neprilisina (por ejemplo, sacubitrilo, racecadotril) pueden tener un mayor riesgo de angioedema. El uso concomitante de Enalapril con sacubitrilo / valsartán está contraindicado, ya que la inhibición simultánea de neprilisina y ECA puede incrementar el riesgo de angioedema. No se debe iniciar el tratamiento con sacubitrilo / valsartán hasta 36

horas después de tomar la última dosis del tratamiento con Enalapril. El tratamiento con Enalapril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo / valsartán.

**Simpaticomiméticos:** Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los IECA.

**Hipoglucemiantes:** La administración concomitante de IECA y medicamentos hipoglucemiantes (insulinas, hipoglucemiantes orales) puede causar un mayor efecto de descenso de la glucemia, con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno es más probable que ocurra durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

**Alcohol:** El alcohol potencia el efecto hipotensor de los IECA.

**Ácido acetilsalicílico, trombolítico y beta-bloqueantes:** Enalapril puede administrarse sin riesgo concomitantemente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos y beta-bloqueantes.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

**Embarazo:**

No se debe utilizar Enalapril durante el primer trimestre del embarazo. Ante la perspectiva o confirmación de un embarazo, se debe iniciar lo antes posible el cambio a otro tratamiento alternativo. La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a un IECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un ligero aumento del riesgo. Es sabido que la exposición al tratamiento con IECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo produce toxicidad para el feto humano (deterioro de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver "Precauciones - Contraindicaciones"). Se ha producido oligohidramnios materno, probablemente ocasionando un descenso en la función renal fetal, lo cual puede provocar contracturas en las extremidades, deformaciones craneofaciales y desarrollo pulmonar hipoplásico. Por lo tanto, durante el embarazo, no debe administrarse un IECA a menos que el tratamiento continuado con éste se considere esencial. Las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los IECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo. Si se produce exposición a Enalapril durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda hacer una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo. En los niños de madres que hayan tomado un IECA se deberá observar estrechamente la presencia de hipotensión.

**Lactancia:**

Los limitados datos farmacocinéticos demuestran muy bajas concentraciones en la leche humana tanto de Enalapril como de enalaprilato. Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de Enalapril en madres que estuviesen amamantando a niños prematuros o en las primeras semanas después del parto, debido al posible riesgo de efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica. En caso de un lactante mayor, puede considerarse el uso de Enalapril en una madre que está amamantando si este tratamiento es necesario para ella, debiéndose controlar en el niño la posible presencia de efectos adversos.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias:**

Se debe tener en cuenta que ocasionalmente se pueden producir mareos o cansancio al conducir vehículos o utilizar maquinarias.

### **Sobredosis:**

Hay limitados datos disponibles sobre la sobredosificación en humanos. La manifestación más notoria de sobredosificación que se ha observado hasta ahora ha sido hipotensión arterial intensa, a partir de unas seis horas después de la toma del Enalapril, concomitante con el bloqueo del sistema renina angiotensina y estupor. Los síntomas asociados a la sobredosificación de los IECA pueden incluir shock circulatorio, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitations, bradicardia, mareos,

ansiedad y tos. Se han comunicado niveles séricos de enalaprilato 100 y 200 veces superiores a los observados normalmente después de dosis terapéuticas luego de la toma de 300 y 440 mg de Enalapril, respectivamente.

El tratamiento recomendado de la sobredosificación consiste en la administración por infusión intravenosa de suero salino isotónica. Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina. También se considerará la posibilidad de una infusión de angiotensina II y/o la administración de catecolaminas por vía intravenosa, si se dispone de estos tratamientos. Si la ingesta es reciente, se tomarán medidas dirigidas a eliminar el Enalapril (por ejemplo, vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato de sodio). Se puede extraer el enalaprilato de la circulación general por hemodiálisis (ver "Advertencias especiales y precauciones de uso"). En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la implantación de un marcapasos. Se debe realizar un control continuo de los signos vitales, electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología.

**Propiedades Farmacodinámicas:**

ATC: C09AA02.

Grupo farmacoterapéutico: Agente que actúa sobre el sistema renina angiotensina. Inhibidores de la ECA, monodrogas.

Glioten contiene Enalapril Maleato, que es la sal maleato del Enalapril, un derivado de dos aminoácidos, L-alanina y L-prolina. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II con acción hipertensora. Después de su absorción, Enalapril se hidroliza a enalaprilato, que inhibe a la ECA. La inhibición de la ECA produce un descenso de la angiotensina II en plasma que provoca un aumento de la actividad de la renina plasmática (al suprimir la retroinhibición de la liberación de renina), y una disminución de la secreción de aldosterona. Enalapril también puede bloquear la degradación de bradisinina, un potente péptido vasodepresor. Sin embargo, aún no se ha determinado la importancia de esto en los efectos terapéuticos de Enalapril. Aunque se cree que el mecanismo por el que Enalapril disminuye la presión arterial es principalmente la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, Enalapril tiene acción antihipertensiva aún en pacientes con hipertensión con renina baja. La administración de Enalapril a pacientes hipertensos disminuye la presión arterial tanto en decúbito como de pie, sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca. La hipotensión postural sintomática es poco frecuente. En algunos pacientes, la reducción óptima de la presión arterial puede requerir varias semanas de tratamiento. La interrupción brusca del tratamiento con Enalapril no se ha asociado con un aumento rápido de la presión arterial. La inhibición efectiva de la actividad de la ECA suele ocurrir 2 a 4 horas después de la administración de una dosis individual de Enalapril por vía oral. Generalmente, la actividad antihipertensiva se inicia al cabo de una hora, y la disminución máxima de la presión arterial ocurre 4 a 6 horas después de la administración. La duración del efecto es dependiente de la dosis. Sin embargo, a las dosis recomendadas, los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se mantienen durante por lo menos 24 horas. En estudios hemodinámicos realizados en pacientes con hipertensión esencial, la disminución de la presión arterial se acompañó de una reducción de la resistencia arterial periférica, con un aumento del gasto cardíaco y poco o ningún cambio en la frecuencia cardíaca. Tras la administración de Enalapril, aumenta el flujo sanguíneo renal, mientras que el índice de filtración glomerular no cambia, sin indicios de retención de sodio o agua. Sin embargo, generalmente los índices aumentan en pacientes con índice de filtración glomerular bajo previo al inicio del tratamiento. En pacientes diabéticos y no diabéticos con nefropatía, Enalapril produce disminución de la albuminuria, la excreción urinaria de IgG y la proteinuria total. Cuando se administra junto con un diurético tiazídico, los efectos antihipertensivos de Enalapril son aditivos y, además, puede reducir o evitar el desarrollo de la hipopotasemia inducida por tiazidas. En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con digital y diuréticos, el tratamiento con Enalapril se asoció con una disminución de la resistencia periférica y de la presión arterial, aumento del gasto cardíaco, disminución de la frecuencia cardíaca (que

suele estar elevada en pacientes con insuficiencia cardíaca) y disminución de la presión capilar pulmonar. También puede producir en estos pacientes una mejora en la tolerancia al esfuerzo y en la intensidad de la insuficiencia cardíaca valorados según los criterios de la New York Heart Association (NYHA). Todos estos efectos se mantienen durante el tratamiento prolongado con Enalapril. En pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada, Enalapril retrasó la dilatación / hipertrofia e insuficiencia cardíaca progresivas, como se demuestra por la reducción de los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo y la mejora de la fracción de eyección. En pacientes con disfunción ventricular izquierda (FEVI<35%) asintomática o con insuficiencia cardíaca sintomática de todos los grados se observó con Enalapril una reducción del riesgo global en cuanto al desarrollo de episodios isquémicos importantes. Enalapril disminuyó la incidencia de infarto de miocardio y redujo el número de internaciones hospitalarias debidas a episodios de angina de pecho inestable, en pacientes con disfunción ventricular izquierda. Además, en los pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática, Enalapril evitó en forma significativa el desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática y redujo el número de internaciones hospitalarias debidas a esta patología. En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática de todos los grados, Enalapril como coadyuvante del tratamiento convencional, redujo significativamente la mortalidad global y la hospitalización debido a insuficiencia cardíaca, mejorando además la clase funcional NYHA. En pacientes con insuficiencia cardíaca severa (clase IV de la NYHA), Enalapril demostró ser capaz de mejorar la sintomatología y de reducir la mortalidad en forma significativa. Se demostraron, entonces, las propiedades cardioprotectoras de Enalapril a través de sus efectos beneficiosos en relación a la sobrevida y el retraso de la progresión de la insuficiencia cardíaca en pacientes sintomáticos; sobre el retraso del desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes asintomáticos con disfunción ventricular izquierda y sobre la prevención de episodios de isquemia coronaria en pacientes con este último tipo de disfunción, en especial reduciendo la incidencia de infarto de miocardio y la hospitalización debida a angina de pecho inestable. Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Tanto en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana como en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética, la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II no mostró ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. Cuando se evaluó el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas se observó un aumento en el riesgo de resultados adversos como muerte por causas cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés como hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal con más frecuencia en los pacientes tratados con aliskiren. Por este motivo el uso concomitante de Enalapril con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver "Contraindicaciones").

Población pediátrica: La experiencia sobre el uso en pacientes pediátricos hipertensos de más de 6 años de edad es limitada. En pacientes pediátricos de 6 a 16 años de edad con un peso corporal  $\geq$  20 kg y filtración glomerular > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la administración de Enalapril 0,625; 2,5 ó 20 mg una vez al día en pacientes con peso < 50 kg o la administración de Enalapril 1,25; 5 ó 40 mg una vez al día en los pacientes con peso  $\geq$  50 kg redujo la presión arterial mínima en forma dependiente de la dosis. La eficacia antihipertensiva de Enalapril dependiente de la dosis, fue uniforme en todos los subgrupos (edad, estadio de Tanner, sexo, raza). Sin embargo, las dosis más bajas estudiadas de

0,625 mg y 1,25 mg, que corresponden a un promedio de 0,02 mg/kg una vez al día, no tuvieron aparentemente una eficacia antihipertensiva uniforme. La dosis máxima estudiada fue de 0,58 mg/kg (hasta 40 mg) una vez al día. El perfil de eventos adversos en pacientes pediátricos no difiere del observado en pacientes adultos.

**Propiedades Farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La absorción oral de Enalapril Maleato es de aproximadamente el 60% y no es influida por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones séricas máximas en el término de una hora. Una vez absorbido es hidrolizado a enalaprilato, un potente inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina, cuyas concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan cuatro horas después de la ingesta. La vida media eficaz para la acumulación del enalaprilato después de varias dosis de Enalapril oral es de 11 horas. En pacientes con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato alcanzan su estado de equilibrio después de 4 días de tratamiento. En el intervalo de concentraciones que son terapéuticamente adecuadas, la unión de enalaprilato a las proteínas plasmáticas no supera el 60 %. Excepto por la conversión en enalaprilato, no hay indicios de un significativo metabolismo de Enalapril. Su excreción es fundamentalmente por vía renal, 40 % como enalaprilato y aproximadamente 20 % como Enalapril intacto; no existe evidencia de otros metabolitos.

**Poblaciones especiales**

**Pacientes con insuficiencia renal:** En casos de insuficiencia renal la eliminación de Enalapril y enalaprilato está aumentada. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina 40-60 ml/min), el área bajo la curva (ABC) de enalaprilato en el estado de equilibrio es aproximadamente 2 veces superior al de pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En la insuficiencia renal grave (clearance de creatinina  $\leq$  30 ml/min), el ABC aumenta aproximadamente 8 veces. La vida media eficaz de enalaprilato después de múltiples dosis de Enalapril se prolonga en esta etapa de insuficiencia renal y el tiempo hasta el estado de equilibrio se retrasa. Enalaprilato puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis. El clearance en diálisis es de 62 ml/min.

**Pacientes pediátricos:** No hubo diferencias importantes en la farmacocinética de enalaprilato en niños comparado con datos históricos en adultos. Los datos indican el aumento del ABC (normalizada a la dosis por peso corporal) al aumentar la edad; sin embargo, no se observó un aumento del ABC cuando los datos se normalizaron en función del área de superficie corporal. En el estado de equilibrio, la vida media eficaz de acumulación de enalaprilato fue de 14 horas.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de enero de 2022.