

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Glioten ® 2,5 (enalapril)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido
<b>Fortaleza:</b>	2,5 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.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIOS BAGÓ S.A., BUENOS AIRES, ARGENTINA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	1536
<b>Fecha de Inscripción:</b>	20 de abril de 2000
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido contiene:	
maleato de enalapril *	2,5 mg
* Se adiciona un 5 % de exceso.	
lactosa anhidra	50,0 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. Antecedentes de angioedema asociado con tratamiento previo con inhibidor de la ECA. Angioedema hereditario o idiopático. Embarazo. Lactancia: el *Enalapril* pasa a la leche materna, por lo que su uso está contraindicado, salvo que se suspenda la lactancia materna.

### 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.

*Función renal alterada:* Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con IECA, incluyendo *Enalapril*, puede estar asociado con oliguria y/o azoemia progresiva, y raramente, con falla renal aguda y/u óbito.

En estudios clínicos, en pacientes hipertensos, con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, se observó un incremento del nitrógeno ureico y de la creatinina sérica en el 20% de estos pacientes. Esos aumentos fueron siempre reversibles con la discontinuación de *Enalapril* y/o terapia diurética. En tales pacientes, la función renal debe ser monitoreada durante las primeras semanas de terapia.

Algunos pacientes con hipertensión e insuficiencia cardíaca, con enfermedad renal pre-existente no aparente, han desarrollado un incremento en la urea y creatinina séricas, usualmente menor y transitorio, especialmente, cuando el *Enalapril* ha sido administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más común que ocurra en pacientes con daño renal pre-existente. Podría requerirse la reducción de la dosis de *Enalapril* y/o la discontinuación del diurético.

La evaluación del paciente hipertenso debe incluir siempre la determinación de la función renal.

*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, 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.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

En pacientes con falla cardíaca congestiva severa, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión excesiva que puede estar asociada con oliguria y/o azoemia progresiva, y raramente con falla renal aguda y/u óbito. Debido a la potencial caída en la presión arterial en estos pacientes, la terapia debería comenzarse bajo supervisión médica muy estricta. Tales pacientes deberían ser seguidos de cerca las primeras dos semanas de tratamiento y siempre que la dosis de *Enalapril* sea incrementada. Consideraciones similares podrían aplicarse a pacientes con isquemia cardíaca o enfermedad cerebrovascular, en quienes una excesiva caída en la presión arterial podría resultar en un infarto de miocardio o 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.

Presumiblemente debido a que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina afectan el metabolismo de los eicosanoides y polipéptidos, incluyendo bradiquinina endógena, los pacientes que reciben IECA, pueden estar sujetos a una variedad de reacciones adversas, algunas de ellas serias.

La rara presentación de edema angioneurótico 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:* Se ha observado, raramente, con captopril (otro inhibidor de la ECA), casos de agranulocitosis y depresión de médula ósea, en pacientes sin complicaciones, pero más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si además tienen una colagenopatía vascular. En ensayos clínicos con *Enalapril*, los datos disponibles no son suficientes para demostrar que no causa agranulocitosis en grado similar. Experiencias postcomercialización han revelado casos de neutropenia o agranulocitosis en los cuales la relación con el uso de *Enalapril* no puede ser excluida. Se debe considerar la realización de monitoreos periódicos y recuentos sanguíneos en pacientes con colagenopatías vasculares y enfermedad renal.

*Falla 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.

### **Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas comunicadas para *Enalapril* incluyen:

Muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100, < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, <1/100); raras (> 1/10.000, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y casos aislados.

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, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

*Poco frecuentes:* hipoglucemia.

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico

*Frecuentes:* cefalea, depresión.

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

*Raras:* alteraciones del sueño, problemas de sueño.

Trastornos oculares

*Muy frecuentes:* visión borrosa.

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, irritación 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, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica.

*Raras:* estomatitis/aftas, glositis.

*Muy raras:* angioedema intestinal.

#### Trastornos hepatobiliares

*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, eritroderma.

*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:**

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.

### *Hipertensión renovascular e insuficiencia cardíaca congestiva:*

Comenzar con 2,5 - 5 mg/día en dosis única o fraccionada en dos tomas, realizando los ajustes necesarios según respuesta del paciente.

### *En caso de insuficiencia renal:*

Debe reducirse la dosis inicial en función del clearance de creatinina:

30 a 80 ml/min.: 5 - 10 mg de *Enalapril*/día.

10 a 30 ml/min.: 2,5 - 5 mg de *Enalapril*/día.

Nota: Glioten puede ser prescrito 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  $\geq$  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  $\geq$  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.*

### *Uso geriátrico*

Pueden requerirse ajustes de dosis de acuerdo con la función renal.

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

Hipotensión-pacientes en terapia diurética: Los pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos en los cuales la terapia diurética fue instituida recientemente, pueden experimentar una excesiva reducción de la presión arterial después de la iniciación del tratamiento con *Enalapril*. La posibilidad de un efecto hipotensivo con *Enalapril* puede ser minimizada por la discontinuación del diurético o el aumento de sal previo a la iniciación del tratamiento con *Enalapril*. Si es necesario continuar con el diurético, proporcionar supervisión médica por al menos dos horas y hasta que la presión arterial se estabilice por, al menos, una hora adicional.

Agentes que causan liberación de renina: El efecto antihipertensivo de *Enalapril* es aumentado por agentes antihipertensivos que causen liberación de renina (por ej: diuréticos).

Antiinflamatorios no esteroides: La administración crónica de AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA. En algunos pacientes con compromiso de la función renal, los cuales son tratados con AINEs, la coadministración de *Enalapril* puede resultar en un deterioro de la función renal. Esos efectos son usualmente reversibles.

Otros agentes cardiovasculares: *Enalapril* ha sido usado concomitantemente con bloqueantes beta adrenérgicos, metildopa, nitratos, agentes bloqueantes cálcicos, hidralazina, y prazosin, sin evidencia de interacciones clínicas significativas.

Agentes que aumentan el potasio sérico: El *Enalapril*, atenúa la pérdida de potasio inducida por diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ej: espironolactona, triamtireno o amilorida), los suplementos de potasio, o sustitutos de sales que contengan potasio, pueden conducir a un incremento significativo del potasio sérico. Por lo tanto, si concomitantemente se indica el uso de estos agentes debido a una hipokalemia demostrada, deberían ser usados con precaución y con un monitoreo frecuente del potasio sérico.

Litio: La toxicidad del litio ha sido reportada en pacientes que reciben litio concomitantemente con drogas que causan eliminación de sodio, incluyendo IECA. Unos pocos casos de toxicidad con litio han sido reportados en pacientes que recibían concomitantemente *Enalapril* y litio, y fue reversible a la discontinuación de ambas drogas. Es por esto que se recomienda el monitoreo frecuente de los niveles de litio sérico, si se administra *Enalapril* concomitantemente con litio.

### **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. Cuando la exposición a *Enalapril* se limitó al primer trimestre pareciera no haber manifestación de malformaciones debidas a toxicidad para el feto humano.

*Enalapril* está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La exposición prolongada a *Enalapril* 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 e hiperkalemia).

En casos en los que hubiera exposición a *Enalapril* durante el segundo trimestre del embarazo se recomienda realizar evaluación ecográfica del cráneo y de la función renal.

Los niños con antecedentes de exposición intrauterina a *Enalapril* deben ser observados estrechamente por la posibilidad de producir hipotensión, oliguria e hiperkalemia.

*Enalapril*, que atraviesa la placenta, ha sido extraído de la circulación neonatal mediante diálisis peritoneal con algún beneficio clínico, y teóricamente, puede ser eliminado por exanguinotransfusión.

#### **Lactancia**

Tanto el *Enalapril* como el enalaprilato han sido detectados en la leche humana. Debido al potencial de reacciones serias en lactantes, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar el *Enalapril*, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento con este medicamento en la madre.

### **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:**

Aún no se han informado en la literatura casos de sobredosis en humanos no tratada. La manifestación más probable sería la hipotensión.

El metabolito activo enalaprilato, puede ser extraído de la circulación general mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología.

### **Propiedades Farmacodinámicas:**

Glioten contiene *Maleato de Enalapril*, el cual una vez hidrolizado a Enalaprilato, su forma activa, inhibe competitivamente a la enzima convertidora de angiotensina (ECA), tanto en humanos como en animales. La ECA es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en la potente sustancia vasoconstrictora angiotensina II, la cual además, ejerce un efecto estimulante de la secreción de aldosterona a nivel de la corteza suprarrenal.

Los efectos beneficiosos de Glioten en la hipertensión arterial parecen ser, el resultado de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona: la inhibición de la ECA disminuye la actividad plasmática de angiotensina II, con lo cual disminuyen, a su vez, la vasoconstricción sistémica y la secreción de aldosterona. Por otro lado, se ha sugerido, pero no demostrado, un efecto hipotensor de Glioten al inhibir la degradación de la bradiquinina, sustancia de conocida acción vasodilatadora. La administración de Glioten a pacientes hipertensos produce una reducción de la tensión arterial (TA) sistólica y diastólica, tanto de pie como en decúbito, sin componente ortostático, por lo cual no es frecuente que se produzcan episodios de hipotensión postural sintomática, salvo en pacientes con depleción de volumen. En la mayoría de los pacientes estudiados después de una dosis única oral de *Maleato de Enalapril*, el efecto antihipertensivo comenzó después de una hora, mostró reducciones máximas de la TA a las 4-6 horas y se mantuvo, por lo menos, durante 24 horas. En algunos pacientes, lograr la reducción óptima de su TA puede requerir varias semanas de tratamiento. El efecto antihipertensivo de Glioten se mantiene durante el tratamiento prolongado y no hay evidencia de que la supresión brusca del mismo se asocie a un rápido ascenso de las cifras tensionales.

Glioten se usa juntamente con digitálicos y diuréticos en el manejo de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática refractaria o no controlada adecuadamente con estos últimos. Muchos pacientes responden con mejoría tanto sintomática como de su capacidad funcional y aumento de su tolerancia al esfuerzo. También puede administrarse solo en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática leve a moderada y sin signos de sobrecarga de volumen, ya que su uso parece evitar o retardar la instalación de cuadros de mayor gravedad. Los resultados obtenidos parecen depender, fundamentalmente de la disminución de la resistencia vascular periférica (post-carga), presión capilar pulmonar (pre-carga) y resistencia vascular pulmonar. Además, Glioten se utiliza en pacientes asintomáticos, clínicamente estables, que presentan una disfunción ventricular izquierda definida por una fracción de eyección menor o igual al 35%, dado que, como lo muestran los estudios clínicos, puede atenuar el agrandamiento ventricular y evitar o reducir la evolución hacia formas sintomáticas de mayor morbilidad.

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

La absorción oral de Glioten (*Maleato de Enalapril*) es de aproximadamente el 60% y no es influida por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. Una vez absorbido es hidrolizado a enalaprilato, cuyas concentraciones plasmáticas pico se obtienen tres o cuatro horas después de la ingesta. Su excreción es fundamentalmente por vía renal, 40% como enalaprilato; no existe evidencia de otros metabolitos. En casos de insuficiencia renal con filtrado glomerular menor o igual a 30 ml/min. Puede observarse aumento de los niveles plasmáticos y cierto retraso en la obtención de las concentraciones pico.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de marzo de 2016.