

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|--|---|
| Nombre del producto: | GLIOTENZIDE® 20 |
| Forma farmacéutica: | Comprimido |
| Fortaleza: | - |
| Presentación: | Estuche por 2 blísteres de AL/OPA/PVC/AL con 15 comprimidos cada uno. |
| Titular del Registro Sanitario, país: | LABORATORIOS BAGÓ S.A., La Habana, Cuba. |
| Fabricante, país: | LABORATORIOS BAGÓ S.A., Buenos Aires, Argentina. |
| Número de Registro Sanitario: | M-04-011-C09 |
| Fecha de Inscripción: | 7 de enero de 2004 |
| Composición: | |
| Cada comprimido contiene: | |
| Maleato de enalapril | 20,0 mg* |
| Hidroclorotiazida | 12,5 mg |
| * Se agrega un 5% de exceso | |
| Lactosa | 200,0 mg |
| Plazo de validez: | 24 meses |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar por debajo de 30 °C. |

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la hipertensión en pacientes en los que es apropiada la terapia combinada.

Contraindicaciones:

Antecedentes de alergia al Enalapril o a otros inhibidores de la ECA, a la Hidroclorotiazida o a otras sulfonamidas. Antecedentes de edema angioneurótico vinculado a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA y en pacientes con angioedema hereditario o idiopático. Embarazo y lactancia mientras no sea demostrada la total inocuidad sobre tales estados.

Utilización en niños hasta tanto sean determinadas las dosis pediátricas y su tolerancia.

Insuficiencia renal severa. Anuria.

Precauciones:

Estenosis Aórtica – Miocardiopatía Hipertrofica: Al igual que otros vasodilatadores, Enalapril debe ser administrado con cuidado en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Alteraciones de la Función Renal: Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona se pueden anticipar cambios en la función renal ante ciertas circunstancias en ciertos individuos. En pacientes con depleción del volumen extracelular real o efectivo, incluyendo aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva cuya función renal es dependiente de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluido el Enalapril, puede asociarse con oliguria y/o azohemia progresiva asociada a caída de la presión intraglomerular constituyendo un cuadro de insuficiencia renal funcional y raramente con fallo renal agudo y/o muerte.

Estudios clínicos demostraron que en un 20% de los pacientes hipertensos portadores de estenosis renovascular bilateral o unilateral en riñón único, el uso de inhibidores de la ECA se asoció con deterioro de la función renal (evidenciada por incremento de los niveles séricos de urea y creatinina). Este hecho es casi siempre reversible luego de discontinuar la administración de Enalapril y/o el diurético. En estos pacientes se debe monitorear la función renal durante las primeras semanas de tratamiento.

Algunos pacientes portadores de hipertensión o disfunción miocárdica aunque sin aparente enfermedad renovascular preexistente desarrollaron caída del filtrado glomerular, usualmente leve y transitoria, especialmente cuando se administró Enalapril conjuntamente con un diurético. Esto es más probable que ocurra en pacientes con alteración preexistente de la función renal. En estos casos puede ser necesaria una reducción de la dosis de Enalapril o la discontinuación del diurético.

Se recomienda incluir siempre una evaluación de la función renal en los pacientes hipertensos, y efectuar controles periódicos durante el tratamiento con GLIOTENZIDE.

Por su contenido en Hidroclorotiazida se debe efectuar periódicamente una determinación de electrolitos séricos a fin de detectar desequilibrios en los mismos.

Todos los pacientes tratados con Hidroclorotiazida deben ser evaluados a fin de detectar los signos clínicos y las alteraciones en las pruebas de laboratorio (electrolitos séricos y urinarios) de posibles trastornos hidroelectrolíticos asociados con la administración de diuréticos, tales como hiponatremia, alcalosis metabólica, etc.

Hiperkalemia: Elevación de los niveles séricos de potasio (mas de 5,7 mEq/L) se han observado en cerca del 1% de los pacientes hipertensos que reciben Enalapril en el contexto de ensayos clínicos y en cerca del 0,28 % de los pacientes hipertensos este hecho puede motivar la necesidad de suspensión del mismo. La hiperkalemia ha sido menos frecuentemente reportada en quienes reciben Enalapril concomitantemente con hidroclorotiazida (0,1%).

Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen: insuficiencia renal, diabetes y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y/o sustitutos de la sal conteniendo potasio; estos deben ser usados con extrema cautela en estos casos y eventualmente proscritos en pacientes que reciben inhibidores de la ECA.

Hipercalcemia: Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar la elevación leve e intermitente de la calcemia. Una marcada hipercalcemia puede ser evidencia de un hiperparatiroidismo oculto. Se deben discontinuar las tiazidas antes de explorar la función paratiroidea.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL): En raras ocasiones los pacientes que recibían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina durante la aféresis de LDL con dextrano sulfato sufrieron reacciones anafilactoides serias.

Reacciones anafilactoides durante la hiposensibilización a himenópteros: En raras ocasiones, los pacientes que recibían inhibidores de la enzima convertidora durante la hiposensibilización con veneno de himenópteros (p.ej. veneno de abejas o avispas) sufrieron reacciones anafilactoides serias. Estas reacciones se pueden evitar suspendiendo el tratamiento con el inhibidor antes de cada hiposensibilización.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se puede asociar con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos. No obstante con las dosis 12,5 mg se ha observado un efecto mínimo o ausencia de efecto.

Lupus eritematoso: Se han reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico en pacientes tratados con tiazidas.

Tos: Se ha reportado tos con el uso de inhibidores de la enzima convertidora. Típicamente la tos es no productiva, persistente y desaparece al discontinuar el tratamiento. Esta reacción debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la tos.

Habilidad par conducir y manejar maquinarias peligrosas

No existen datos que sugieran alteración en este sentido. Al conducir vehículos o maquinarias se deberá tener en cuenta la posible ocurrencia de vértigo o cansancio.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se debe considerar especialmente la administración a pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular, debido a que un descenso excesivo en la presión arterial puede ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

En sujetos con depleción del volumen plasmático (por terapia diurética previa, diálisis, vómitos, diarrea, restricción sódica) o sometidos a productos potencialmente hipotensores (ej.: anestésicos) puede llegar a presentarse un cuadro hipotensivo. De acuerdo a la seriedad del mismo, las medidas terapéuticas pueden ser: colocación del paciente en posición supina, administración oral de líquidos, infusión I.V. de solución salina normal.

Deben vigilarse estrechamente los niveles de azoemia y creatininemia. En caso de elevación deberán hacerse los ajustes posológicos necesarios y/o suprimir el medicamento.

Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

En muchos pacientes tratados con GLIOTENZIDE no serán necesarios suplementos de potasio, ni diuréticos ahorradores de potasio, debido a que la acción del Enalapril sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona y la consecuente reducción de la producción de esta última, minimiza la hipokalemia inducida por diuréticos, por lo que puede aumentar la kalemia a niveles no deseados si se utilizan conjuntamente los medicamentos antes citados.

La utilización de GLIOTENZIDE en casos de insuficiencia renal leve o moderada, deberá ser determinada evaluando la ecuación riesgo-beneficio, por la posibilidad de acentuar el compromiso de la función renal.

En todos los pacientes se debería evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento.

Al igual que con otros fármacos con acción diurética debe tenerse presente la posibilidad de aparición de una hiperuricemia o de un ataque de gota.

Asimismo puede ponerse de manifiesto una diabetes latente.

El uso conjunto de fármacos vasodilatadores o bloqueantes adrenérgicos, debe hacerse con precaución por la posibilidad de suma o potenciación de efectos.

En pacientes con disfunción renal acentuada o colagenopatías es recomendable el control hematológico periódico.

Con carácter excepcional se ha descrito en sujetos predispuestos, la aparición de un edema angioneurótico (edema de Quincke) en cara, labios y/o extremidades, que retrograda espontáneamente o con el uso de antihistamínicos.

En determinados enfermos el edema puede llegar a afectar lengua, glotis y/o laringe, lo cual podría conducir a la obstrucción de las vías aéreas. En tales casos debe utilizarse con urgencia una solución 1/1000 de adrenalina por vía subcutánea (0,3 a 0,5 ml), así como otras medidas adecuadas para el caso.

Disfunción hepática: Las tiazidas se deben usar con precaución en los pacientes con deterioro de la función hepática o hepatopatías progresivas debido a que pequeñas alteraciones del balance hidroelectrolítico pueden precipitar en un coma hepático.

Alteraciones hemáticas: Se han descrito descensos en el recuento de plaquetas y glóbulos blancos, así como casos aislados de neutropenia y agranulocitosis, sin una relación de causalidad claramente establecida con la asociación Enalapril-Hidroclorotiazida.

Efectos indeseables:

El medicamento es generalmente bien tolerado. Los efectos colaterales informados han sido por lo común leves y transitorios, no requiriendo en la mayoría de los casos la interrupción del tratamiento. Los efectos colaterales clínicos más comunes fueron aturdimiento y fatiga, que por lo habitual

respondieron a una reducción de la dosificación y sólo ocasionalmente requirieron la interrupción del tratamiento. Otros efectos colaterales (1-2%) fueron: calambres musculares, náuseas, astenia, hipotensión ortostática, cefalea, tos e impotencia.

Otros efectos colaterales menos frecuentes han sido:

Cardiovasculares: Síncope, hipotensión no ortostática, palpitaciones, taquicardia, dolor torácico.

Gastrointestinales: Diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, constipación.

Neurológicos/Psiquiátricos: Insomnio, somnolencia, parestesias, vértigo, nerviosismo.

Respiratorios: Disnea.

Cutáneos: Síndrome de Stevens-Johnson, erupción, prurito, diaforesis.

Otros: Disfunción renal, insuficiencia renal, disminución de la libido, sequedad de boca, tinnitus, artralgia.

Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir fiebre, serositis, vasculitis, mialgia, artralgia, artritis, anticuerpos antinucleares, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia y leucocitosis. También pueden presentarse erupción, foto sensibilidad y otras manifestaciones cutáneas.

Raramente se ha informado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe.

El uso de Enalapril con o sin Hidroclorotiazida o de Hidroclorotiazida con o sin Enalapril ha sido asociado con la aparición de trastornos hidroelectrolíticos (diskalemias, disnatremias, alcalosis o acidosis metabólica, etc).

Pruebas de laboratorio: Ocasionalmente se ha informado hiperglucemia, hiperuricemia e hipokalemia; asimismo, se han registrado aumentos de la uremia, creatinina sérica, enzimas hepáticas y/o bilirrubinemia, que remitieron al interrumpir el tratamiento. Raras veces se presentó hiperkalemia y disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito.

Si bien se atribuye a los antihipertensivos un efecto negativo sobre la libido, estudios con Enalapril que abarcaron más de 20.000 pacientes no han evidenciado acción alguna sobre la función sexual.

Posología y modo de administración:

Las combinaciones de dosis fijas no son aconsejadas para inicio de tratamiento.

La dosis se establecerá para cada paciente, en forma individual, según el cuadro clínico, el criterio médico y la respuesta observada.

Como posología media de orientación, en la hipertensión leve o moderada se aconseja:

Comenzar con 1 Comprimido de GLIOTENZIDE 10 o 1/2 Comprimido de GLIOTENZIDE 20 por día, realizando posteriormente los ajustes posológicos necesarios, según la respuesta obtenida.

En pacientes tratados previamente con un diurético es aconsejable suspender el mismo durante 2 ó 3 días, antes de comenzar la terapia con GLIOTENZIDE.

GLIOTENZIDE puede administrarse juntamente con digitálicos.

En pacientes mayores de 65 años se recomienda comenzar con 1/2 Comprimido por día de GLIOTENZIDE 10.

Igual procedimiento se aconseja en portadores de insuficiencia cardíaca congestiva.

Insuficiencia renal: en pacientes con deterioro de la función renal, las tiazidas pueden no constituir diuréticos apropiados y carecen de efectividad cuando el *clearance* de creatinina es de 30 ml/min o menor (valores correspondientes a insuficiencia renal moderada o severa). En pacientes con *clearance* de creatinina mayor de 30 y menor de 80 ml/min, el medicamento se utilizará sólo después de la titulación de los componentes individuales. La dosis inicial recomendada de Maleato de Enalapril en la insuficiencia renal, cuando es administrado solo, es de 5 a 10 mg.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Otros agentes cardiovasculares: El Enalapril ha sido utilizado en forma conjunta con agentes betabloqueantes, metildopa, nitratos, agentes bloqueantes del calcio, hidralazina, prazosin e incluso inhibidores de los receptores AT1 de la angiotensina II sin que existiera evidencia de interacciones clínicamente significativas.

Inhibidores de la ciclooxigenasa: En pacientes con compromiso de la función renal el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos y Enalapril puede llevar a un mayor deterioro de la función renal

Antidiabéticos (orales e insulina): Puede ser necesario el ajuste posológico de los mismos por interacción con la Hidroclorotiazida.

Alcohol, barbitúricos: La Hidroclorotiazida puede provocar una potenciación de la hipotensión ortostática.

Corticoides - ACTH: La Hidroclorotiazida puede intensificar la depleción de electrolitos (particularmente hipokalemia).

Litio: Los diuréticos en general pueden reducir su clearance con riesgo de provocar niveles tóxicos.

Diuréticos ahorradores de potasio: el uso de los mismos conjuntamente con *Enalapril* puede producir cuadro de hiperkalemia, en ocasiones grave.

Tubocurarina y otros relajantes musculares no despolarizantes: Las tiazidas pueden aumentar la sensibilidad a los mismos.

Resinas de intercambio (colestiramina, colestipol): La absorción de las tiazidas puede verse afectada por la presencia de resinas de intercambio aniónico. Colestiramina y colestipol pueden ligar a la Hidroclorotiazida reduciendo su absorción hasta un 85 y 43 por ciento respectivamente.

Uso en Embarazo y lactancia:

Contraindicado, mientras no sea demostrada la total inocuidad sobre tales estados

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No existen datos que sugieran alteración en este sentido. Al conducir vehículos o maquinarias se deberá tener en cuenta la posible ocurrencia de vértigo o cansancio.

Sobredosis:

Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: Vómito provocado o lavado gástrico. Carbón activado (C.A). Purgante salino (45 a 60 minutos después del C.A).

Hasta el presente no se han reportado casos de sobredosis no tratada.

En base a los principios activos del producto, puede presumirse la siguiente sintomatología:

Por parte del Enalapril: el síntoma más importante es la hipotensión pronunciada, que puede presentarse hasta 6 horas después de la ingesta del fármaco. Se acompaña de un estado estuporoso.

Por parte de la Hidroclorotiazida: los signos y síntomas más frecuentes, consisten en depleción electrolítica (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y en deshidratación causada por el incremento de la diuresis. En pacientes digitalizados, la hipokalemia puede acrecentar la posibilidad de aparición de arritmias.

Tratamiento

De producirse un efecto hipotensivo excesivo, colocar al paciente en posición supina y de ser necesario, administrar una infusión endovenosa de solución salina normal. Luego de restablecidos

el volumen y la presión sanguíneos, puede reinstituirse el tratamiento a una dosificación reducida o utilizar aisladamente alguno de los componentes.

En caso de edema angioneurótico, cuando exista compromiso de lengua, glotis o laringe capaz de causar obstrucción de las vías aéreas, administrar Solución de Epinefrina 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) por vía subcutánea, e instituir los tratamientos adecuados.

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

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: C09BA02

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA y diuréticos

GLIOTENZIDE es una medicación antihipertensiva que ejerce su efecto a través de la acción complementaria de sus dos principios activos: el Enalapril y la Hidroclorotiazida.

El Enalapril pertenece al grupo farmacológico de los llamados inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (Inhibidores ECA), que impiden la transformación de la Angiotensina I en Angiotensina II y el consecuente estímulo de la secreción de aldosterona a nivel de la corteza suprarrenal.

La Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio por el túbulo distal renal a nivel del segmento cortical de dilución. El fármaco aumenta la excreción urinaria de sodio y *cloro* y en menor grado de potasio y magnesio.

El uso conjunto de ambos principios activos produce reducciones de la presión arterial mayores que las producidas por cada uno de ellos, utilizado en forma separada. El Enalapril, al inhibir el eje renina-angiotensina-aldosterona, tiende a reducir la pérdida de potasio provocada por la Hidroclorotiazida.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El Enalapril, administrado por vía oral, es absorbido rápidamente. El pico sérico se observa en aproximadamente una hora. La absorción es del orden del 60%.

Una vez en sangre, rápidamente se hidroliza en su mayor parte a enalaprilato, metabolito activo responsable de la inhibición de la ECA. El pico sérico de enalaprilato se observa a las 3-4 horas de la administración de Enalapril.

El Enalapril se elimina especialmente por vía renal, bajo forma de enalaprilato (un 40%) y de Enalapril no modificado.

La Hidroclorotiazida se excreta por vía renal en forma no metabolizada (un 60% de la dosis administrada lo hace en 24 horas).

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de octubre de 2018.