

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Gliotenzide 10 - 20** **Enalapril Maleato 10 - 20 mg** **Hidroclorotiazida 25 - 12,5 mg** **Comprimidos**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



#### **FÓRMULA**

**Gliotenzide 10:** cada Comprimido contiene: Enalapril Maleato 10 mg, Hidroclorotiazida 25 mg. Excipientes: Almidón de Maíz, Dióxido de Silicio, Estearato de Cinc, Lactosa.

**Gliotenzide 20:** cada Comprimido contiene: Enalapril Maleato 20 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg. Excipientes: Almidón de Maíz, Dióxido de Silicio, Estearato de Cinc, Lactosa.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**Antihipertensivo. Asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y un diurético. Código ATC C09BA02.**

#### **INDICACIONES**

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

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

##### **Acción farmacológica**

**Gliotenzide** es una combinación de un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (Enalapril) y un diurético (Hidroclorotiazida), que es eficaz en el tratamiento de la hipertensión.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I al agente hipertensor angiotensina II. Después de la absorción, el Enalapril se hidroliza a enalaprilato, metabolito activo que inhibe a la ECA. La inhibición da lugar a una disminución de angiotensina II plasmática, que conduce a una actividad aumentada de la renina plasmática (debido a la eliminación del *feedback* negativo de la liberación de renina) y a un descenso de la secreción de aldosterona.

La ECA es idéntica a cininasa II. Por lo tanto, Enalapril también puede bloquear la degradación de bradiginina, un potente péptido vasodepresor. Sin embargo, aún no se ha determinado la importancia de éste en los efectos terapéuticos de Enalapril.

Si bien el mecanismo por el cual Enalapril disminuye la presión arterial es principalmente la inhibición del sistema renina - aldosterona - angiotensina, Enalapril tiene acción antihipertensiva aún en pacientes hipertensos con renina baja.

##### **Efectos farmacodinámicos**

1

  
BOKATIURIOUS BAGÓ S.A.  
PAULA F. ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11/942

  
LABORATORIO:  
JUAN MANUEL APEL  
FARMACÉUTICO - M.P.  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-79260746-APN-DGA#ANMAT



IF-2019-92571752-APN-DERMA#ANMAT

Página 3 de 114

La administración de Enalapril / Hidroclorotiazida 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 / Hidroclorotiazida no se ha asociado con un aumento rápido de la presión arterial.

La inhibición efectiva de la actividad de la ECA ocurre 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 pacientes con hipertensión esencial tratados con Enalapril, la disminución de la presión arterial se acompaña de una reducción de la resistencia arterial periférica, con aumento del gasto cardíaco y poco o ningún cambio de la frecuencia cardíaca. Tras la administración de Enalapril, aumenta el flujo sanguíneo renal mientras que el índice de filtración glomerular no se modifica. No se observa retención de sodio o de agua. Sin embargo, generalmente los índices aumentan en pacientes con índice de filtración glomerular bajo previo al tratamiento.

En pacientes diabéticos y no diabéticos con nefropatía, tras la administración de Enalapril se observa una disminución de la albuminuria, de la excreción urinaria de IgG y de la proteinuria total.

Hidroclorotiazida es un agente diurético e hipotensor que aumenta la actividad de la renina plasmática. El grado de reducción de la presión arterial observado con la combinación de Enalapril e Hidroclorotiazida es mayor que el observado con cada componente individual administrado solo. Además, el efecto antihipertensivo de la combinación Enalapril / Hidroclorotiazida se mantiene durante al menos 24 horas, pudiendo Enalapril reducir la pérdida de potasio asociada a Hidroclorotiazida.

#### **Cáncer de piel no - melanoma (CPNM)**

Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre Hidroclorotiazida y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de carcinoma basocelular (CBC) y 8.629 casos de carcinoma de células escamosas (CCE) pareados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de Hidroclorotiazida ( $\geq 50$  g acumulados) se asoció a una Odds Ratio (OR) ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a Hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labios se parearon con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (aproximadamente 25g) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (aproximadamente 100 g) (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").


#### **Farmacocinética**

##### **Enalapril**

##### *Absorción*

2

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA F. ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
Ma 11 742

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTOR GENERAL

IF-2019-79260746-APN-DGA#ANMAT



IF-2019-92571752-APN-DEMA#ANMAT  
Página 4 de 114

Enalapril administrado por vía oral se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones séricas máximas en el término de una hora. Basándose en su recuperación en orina, la fracción de Enalapril que se absorbe es del 60% aproximadamente. La presencia de alimentos en el tubo digestivo no influye en la absorción oral de Enalapril.

#### *Distribución*

Tras la absorción, Enalapril se hidroliza rápida y extensamente a enalaprilato, un potente inhibidor de la ECA. El enalaprilato alcanza concentraciones máximas en el suero 4 horas después de una dosis oral de Enalapril. La vida media efectiva para la acumulación de enalaprilato después de varias dosis de Enalapril 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 apropiadas, la unión de enalaprilato a proteínas plasmáticas humanas no supera el 60%.

#### *Biotransformación*

Excepto por la conversión en enalaprilato, no hay indicios de un metabolismo significativo de Enalapril.

#### *Eliminación*

La excreción de enalaprilato es principalmente renal. Los componentes principales en la orina son enalaprilato, que representa aproximadamente el 40% de la dosis, y Enalapril intacto (aproximadamente el 20%).

#### **Hidroclorotiazida**

##### *Distribución/eliminación*

Cuando se miden sus concentraciones plasmáticas durante al menos 24 horas, la vida media plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas. Hidroclorotiazida no es metabolizada, sino que se elimina rápidamente por vía renal. En 24 horas se elimina en forma inalterada con la orina por lo menos el 61% de la dosis administrada por vía oral. Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria, pero no la hematoencefálica.

#### **Enalapril / Hidroclorotiazida**

La administración concomitante de dosis múltiples de Enalapril y de Hidroclorotiazida tiene poco o ningún efecto sobre la biodisponibilidad de ambos fármacos.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Insuficiencia renal**

La exposición de Enalapril y enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal 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 insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina  $\leq 30$  ml/min), el ABC aumenta aproximadamente 8 veces. La vida media efectiva de enalaprilato después de múltiples dosis de Enalapril se prolonga en esta etapa de la insuficiencia renal y el tiempo hasta alcanzar el estado de equilibrio se retrasa (ver "ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES"). Enalaprilato puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis. El aclaramiento en diálisis es de 62 ml/min.

##### **Lactancia**

Después de una dosis oral única de 20 mg en cinco mujeres después del parto, la concentración máxima media de Enalapril en la leche fue de 1,7 mcg/l (intervalo de 0,54 a 5,9 mcg/l) a las 4-6 horas después de la dosis. La concentración máxima media de enalaprilato fue de 1,7 mcg/l (intervalo de 1,2 a 2,3 mcg/l); los picos se produjeron varias veces durante el período de 24 horas. Utilizando los datos de concentración máxima de leche, la ingesta

3

máxima estimada de un niño alimentado exclusivamente con leche materna sería de alrededor del 0,16% de la dosis ajustada al peso materno. Una mujer que ha estado tomando 10 mg de Enalapril oral al día durante 11 meses tendría concentraciones máximas de Enalapril en leche de 2 mcg/l 4 horas después de una dosis y concentraciones máximas de enalaprilato de 0,75 mcg/l unas 9 horas después de la dosis. La cantidad total de Enalapril y enalaprilato medidas en leche durante el período de 24 horas fue de 1,44 mcg/l y 0,63 mcg/l de leche, respectivamente. Los niveles de enalaprilato en leche fueron indetectables (< 0,2 mcg/l) 4 horas después de una dosis única de 5 mg de Enalapril en una madre y 10 mg en dos madres; no se determinaron los niveles de Enalapril.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios de toxicidad sobre el desarrollo sugieren que Enalapril no tiene efectos sobre la fertilidad y la actividad reproductora en ratas y no es teratogénico. En un estudio en el que se trató a ratas hembras antes del apareamiento y durante la gestación, se produjo un aumento de la incidencia de muerte de las crías durante la lactancia. Se ha demostrado que tanto Enalapril como Hidroclorotiazida atraviesan la placenta y se eliminan con la leche materna. Se ha demostrado que los IECA, como clase, son tóxicos para el feto (producen lesión y/o muerte del feto) cuando se administran durante el segundo o tercer trimestre del embarazo.

#### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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 se aconseja:

##### **Hipertensión**

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.

La dosis habitual de **Gliotenzide 10** es de uno o dos comprimidos administrados una vez por día. La dosificación debe ser ajustada de acuerdo con la respuesta de la presión arterial.

La dosis habitual de **Gliotenzide 20** es de un comprimido administrado una vez al día. De ser necesario, la dosis puede aumentarse a dos comprimidos administrados una vez por día.

##### **Tratamiento diurético previo**

Puede aparecer hipotensión sintomática tras la administración de la dosis inicial de **Gliotenzide**, siendo esto más posible en pacientes con depleción de volumen o de sodio como resultado del tratamiento diurético previo. El tratamiento diurético debe suspenderse 2-3 días antes del comienzo del tratamiento con **Gliotenzide**. Se debe vigilar la función renal y el potasio sérico.

##### **Poblaciones especiales**

###### **Insuficiencia renal**

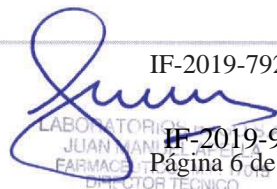
Las tiazidas pueden no ser diuréticos adecuados para usar en pacientes con insuficiencia renal y no son eficaces en paciente con valores de *clearance* de creatinina de 30 ml/min o inferiores (es decir, en insuficiencia renal moderada a severa) (ver "CONTRAINDICACIONES").

En pacientes con *clearance* de creatinina >30 y <80 ml/min, Enalapril / Hidroclorotiazida se debe utilizar sólo después de la titulación de los componentes individuales. La dosis inicial recomendada de Enalapril en insuficiencia renal cuando es administrado solo es de 5 a 10 mg.

###### **Pacientes de edad avanzada**

4

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA FLORES HEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
Má. N. 742

  
LABORATORIOS  
JUAN MANUEL FLORES HEVERRÍA  
FARMACÉUTICA S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-79260746-APN-DGA#ANMAT



IF-2019-92571752-APN-DERM#ANMAT

Página 6 de 114

La eficacia y tolerancia de Enalapril e Hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, fueron similares en los pacientes hipertensos de edad avanzada y en los más jóvenes. En caso de deterioro de la función renal la dosis deberá adecuarse a la misma (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

#### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Enalapril / Hidroclorotiazida en niños.

#### **Modo de administración**

Los comprimidos deben tomarse por vía oral, con la ayuda de un poco de agua, junto con o separado de las comidas.

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a Hidroclorotiazida o cualquiera de los componentes de este medicamento.
- Hipersensibilidad a otros fármacos derivados de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema asociado con tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina <30 ml/min) o anuria.
- Insuficiencia hepática grave.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo.

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

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Hipotensión sintomática y depleción hidroelectrolítica**

Raramente se observa hipotensión sintomática en pacientes hipertensos no complicados. La hipotensión sintomática es más probable que ocurra si el paciente hipertenso que recibe Enalapril / Hidroclorotiazida tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a tratamiento con diuréticos, restricción de la ingesta de sal, diálisis, diarrea o vómitos (ver “Interacciones medicamentosas” y “REACCIONES ADVERSAS”). En dichos pacientes, a intervalos regulares, se deben realizar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos. Debe tenerse especial precaución en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular, en los cuales, una caída excesiva de la presión arterial podría resultar en un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. En pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática.

Si se produce hipotensión se debe poner al paciente en decúbito y, si es necesario, se le debe administrar solución salina isotónica por vía intravenosa. Una respuesta hipotensiva pasajera no constituye una contraindicación para dosis posteriores que generalmente pueden administrarse sin inconvenientes una vez que la presión arterial ha aumentado después de la expansión de volumen.

##### **Bloqueo dual del sistema renina – angiotensina - aldosterona (SRAA)**

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética, dado que no se ha evidenciado 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.

Al añadir aliskiren a una terapia estándar con un IECA 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 observa un aumento en el riesgo de resultados

5

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA F. ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
Mb. 11.742

IF-2019-79260746-APN-DGA#ANMAT  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
IF-2019-92571752-APN-DEMA#ANMAT  
Página 7 de 114

adversos, entre ellos muerte por causas cardiovasculares e ictus, hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal. Por este motivo, el uso concomitante de Enalapril con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes *mellitus* o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver “CONTRAINDICACIONES”).

No se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren debido a la evidencia de que el uso concomitante aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

#### **Estenosis aórtica / miocardiopatía hipertrófica**

Como todos los vasodilatadores, los IECA deben administrarse con precaución en pacientes con obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo y evitarse en casos de shock cardiogénico y obstrucción hemodinámicamente significativa.

#### **Insuficiencia renal**

Principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal, se ha observado insuficiencia renal en asociación con Enalapril. Si se descubre rápidamente y se trata en forma adecuada, la insuficiencia renal es habitualmente reversible.

Las tiazidas pueden no ser los diuréticos apropiados para ser utilizados en pacientes con insuficiencia renal y son ineficaces con valores de *clearance* de creatinina de 30 ml/min o inferiores (por ejemplo, insuficiencia renal moderada o severa) (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “CONTRAINDICACIONES”).

No se debe administrar Enalapril/Hidroclorotiazida a pacientes con insuficiencia renal (*clearance* de creatinina  $< 80$  ml/min y  $> 30$  ml/min), hasta que el ajuste de Enalapril haya demostrado la necesidad de las dosis presentes en esta formulación (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal pre-existente, han presentado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina cuando se les ha administrado Enalapril al mismo tiempo que un diurético. Si así ocurre, debe interrumpirse la administración de **Gliotenzide**. Esta situación puede aumentar en pacientes con estenosis de la arteria renal subyacente.

#### **Hipertensión renovascular**

Los pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un único riñón funcional que reciben tratamiento con IECA, presentan un riesgo aumentado de hipotensión e insuficiencia renal. Puede darse cierta pérdida de función renal con pequeñas variaciones de la urea y 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.

#### **Pacientes en hemodiálisis**

No está indicado el uso de Enalapril en pacientes que requieren diálisis por insuficiencia renal. Se han comunicado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo tratados concomitantemente con un IECA. En estos casos, debe considerarse la

posibilidad de usar un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

### **Hepatopatías**

En casos raros, los IECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa hasta necrosis hepática fulminante y, en ocasiones, muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Si un paciente que recibe tratamiento con IECA presenta ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas, se debe suspender la administración del fármaco y el paciente debe recibir seguimiento médico apropiado.

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o hepatopatía progresiva, dado que alteraciones mínimas del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático.

### **Neutropenia / agranulocitosis**

En pacientes tratados con IECA se han observado 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 condiciones, sobre todo si la función renal estaba alterada previamente. Algunos de estos pacientes desarrollaron 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 en los valores de leucocitos y controlar la presencia de cualquier signo de infección.

### **Desequilibrio hidroelectrolítico**

Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con IECA, incluyendo Enalapril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia son: insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (>70 años), diabetes, otros acontecimientos concomitantes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio; o fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (por ejemplo, heparina).


El uso de estos fármacos, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal, puede producir un incremento significativo del potasio sérico, lo cual puede causar arritmias graves, que pueden ser mortales. Si el uso concomitante de Enalapril y cualquiera de los fármacos mencionados anteriormente se considera necesario, éstos deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico (ver "Interacciones medicamentosas").

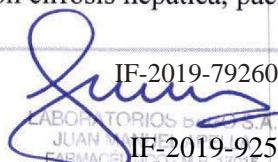
La combinación de Enalapril con un diurético en dosis bajas no excluye necesariamente el desarrollo de hiperpotasemia.

A cualquier paciente que recibiera tratamiento diurético, se le deben realizar, a intervalos adecuados, determinaciones periódicas de electrolitos séricos. Las tiazidas, incluyendo Hidroclorotiazida pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica), pudiendo ser signos de aviso de este desequilibrio xerostomía, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos digestivos tales como náuseas y vómitos.

Aunque la hipopotasemia puede desarrollarse durante el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concomitante con Enalapril puede reducir la hipopotasemia inducida por el diurético. Este riesgo es mayor en pacientes con cirrosis hepática, pacientes que experimentan

7

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA F. ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
Me. 11.742

  
IF-2019-79260746-APN-DGA#ANMAT  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN M. BAGO  
FARMACÉUTICA  
IF-2019-92571752-APN-DERM#ANMAT  
Página 9 de 114

diuresis abundante, ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o ACTH (ver “Interacciones medicamentosas”).

Se puede producir hiponatremia en pacientes con edema en época de calor. La pérdida de cloruro generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar una intermitente y ligera elevación del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia importante puede ser evidencia de un hiperparatiroidismo latente. El tratamiento con tiazidas deberá interrumpirse antes de evaluar la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, que puede resultar en hipomagnesemia.

#### **Pacientes diabéticos**

Los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina que empiezan a usar un IECA, deben controlar estrictamente su glucemia, especialmente durante el primer mes de uso combinado, por el riesgo de presentar hipoglucemia (ver “Interacciones medicamentosas”).

#### **Hipersensibilidad / edema angioneurótico**

Se han observado casos de edema angioneurótico afectando cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECA, incluyendo Enalapril. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender de inmediato la administración de Enalapril y se debe establecer una vigilancia adecuada hasta asegurarse de la completa resolución de los síntomas. Incluso en aquellos casos en los que el edema se limita sólo a la lengua, sin disnea, los pacientes pueden necesitar una observación prolongada ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoesteroides puede no ser suficiente. Muy raramente se han comunicado muertes debido a angioedema con edema de laringe o de lengua. Los pacientes con la lengua, glotis o laringe afectados son propensos a experimentar obstrucción de las vías respiratorias, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía en las mismas. En el caso de riesgo de obstrucción respiratoria, se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado, que puede incluir una solución de adrenalina al 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar una vía aérea adecuada.

Se ha comunicado que los pacientes de raza negra que reciben IECA tienen una mayor incidencia de angioedema. Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con un tratamiento de IECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema al estar tratados con un IECA (ver “CONTRAINDICACIONES”).

Los pacientes en tratamiento concomitante con IECA e inhibidores de mTOR (diana de la rapamicina en células de mamíferos, por ejemplo, temsirolimus, sirolimus, everolimus) presentan un mayor riesgo de angioedema.

#### **Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros**

En raras ocasiones, 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 raras ocasiones, 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.

#### **Tos**

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA F. ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.742

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL  
FARMACÉUTICA  
DIRECTOR

IF-2019-79260746-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-92571752-APN-DEMA#ANMAT

Página 10 de 114



Se ha reportado tos con el uso de IECA. La tos es característicamente no productiva y persistente, y desaparece al suspender el tratamiento. Esta reacción debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la tos.

#### **Cirugía / anestesia**

Enalapril bloquea la formación de angiotensina II y por lo tanto altera la capacidad de los pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión a compensar mediante el sistema renina - angiotensina. La hipotensión que se produce debido a este mecanismo se puede corregir aumentando el volumen plasmático (ver "Interacciones medicamentosas").

#### **Embarazo**

Durante el embarazo, no debe iniciarse el tratamiento con IECA. A menos que el tratamiento continuado con IECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben rotar 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 (ver "CONTRAINDICACIONES" y "Embarazo y lactancia").

#### **Diferencias étnicas**

Como sucede con otros IECA, Enalapril es menos efectivo disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en los pacientes hipertensos de raza negra.

#### **Cáncer de piel no - melanoma**

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no - melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de Hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el registro nacional danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de Hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del cáncer de piel no-melanoma.


Se debe informar a los pacientes tratados con Hidroclorotiazida del riesgo de cáncer de piel no - melanoma y se les debe indicar que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas e informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se debe indicar a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluyendo análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de Hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un cáncer de piel no-melanoma (ver "REACCIONES ADVERSAS").


#### **Efectos metabólicos y endócrinos**

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa, pudiendo requerirse un ajuste de la dosis de los fármacos antidiabéticos, incluyendo la insulina (ver "Interacciones medicamentosas").

El tratamiento con diuréticos tiazídicos puede asociarse con aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos, sin embargo, con la dosis de 12,5 mg de Hidroclorotiazida se han comunicados efectos mínimos o ningún efecto. Además en estudios clínicos con 6 mg de Hidroclorotiazida, no se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la glucosa, colesterol, triglicéridos, sodio, magnesio o potasio. El tratamiento con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Este efecto hiperuricémico está relacionado con la dosis y carece de importancia clínica a la dosis de 6 mg de Hidroclorotiazida. Además, Enalapril puede aumentar la excreción urinaria de ácido úrico, lo que atenúa el efecto hiperuricémico de Hidroclorotiazida.

9

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA E. ECHEVERRÍA  
FARMACEÚTICA  
No. 11.742

  
IF-2019-79260746-APN-DGA#ANMAT  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL TEBETA  
FARMACEÚTICA  
IF-2019-92571752-APN-DEMA#ANMAT  
Página 11 de 114

### **Prueba antidoping**

Hidroclorotiazida puede producir un resultado analítico positivo en una prueba antidoping.

### **Hipersensibilidad**

En pacientes que reciben tiazidas, se pueden producir reacciones de sensibilidad con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial. Con el uso de tiazidas se ha comunicado exacerbación o activación de *lupus* eritematoso sistémico.

### **Interacciones medicamentosas**

#### ***Enalapril Maleato / Hidroclorotiazida***

##### *Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*

No se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

##### *Otros fármacos antihipertensivos*

El uso concomitante de estos fármacos, así como de nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores, puede aumentar los efectos hipotensores de Enalapril e Hidroclorotiazida.

##### *Litio*

Durante la administración concomitante de litio con IECA, se han observado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con IECA puede producir un aumento adicional de las concentraciones de litio y potenciar el riesgo de toxicidad. No se recomienda el uso de **Gliotenzide** con litio, pero si la combinación se considera necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio.

##### *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*

La administración crónica de AINE (incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2) puede reducir el efecto antihipertensivo de un IECA o puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos. Los AINE (incluyendo los inhibidores de la COX-2) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II o los IECA, tienen un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. En raras ocasiones puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida (como en personas de edad avanzada o pacientes que tienen depleción de volumen, incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos).

##### *Antidiabéticos*

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de IECA y fármacos antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales) pueden causar un mayor 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. Puede requerirse ajuste de dosis del fármaco antidiabético (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

#### ***Enalapril Maleato***

##### *Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio*

Los IECA reducen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden producir incrementos significativos del potasio sérico. Si está indicado el uso concomitante debido a una demostrada hipopotasemia, deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

##### *Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa)*

10

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA F. ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
#11.747

JUAN MANUEL  
FARMACÉUTICA  
DIRECCIÓN TÉCNICA

IF-2019-79260746-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-92571752-APN-DERM#ANMAT

Página 12 de 114

El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con **Gliotenzide** (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”). Se pueden reducir los efectos hipotensores suspendiendo la administración del diurético o aumentando el volumen o la ingesta de sal.

*Antidepresivos tricíclicos / antipsicóticos/anestésicos*

El uso concomitante de determinados anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con IECA puede reducir aún más la presión arterial (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

*Simpaticomiméticos*

Los fármacos simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los IECA.

*Alcohol*

El alcohol potencia el efecto hipotensor de los IECA.

*Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y beta-bloqueantes*

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

*Oro*

Con escasa frecuencia se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubor facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiommalato sódico) y en tratamiento concomitante con un IECA, incluido Enalapril.

*Inhibidores de mTOR (diana de la rapamicina en las células mamíferos)*

Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR (por ejemplo, temsirolimus, sirolimus, everolimus) pueden presentar un mayor riesgo de angioedema (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

**Hidroclorotiazida**

*Relajantes musculares no despolarizantes*

Las tiazidas pueden aumentar la sensibilidad a la tubocurarina.

*Alcohol, barbitúricos y analgésicos opioides*

Puede producirse hipotensión ortostática.

*Resinas de colestiramina y colestipol*

La absorción de Hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio iónico. Dosis únicas de colestiramina y colestipol se unen a Hidroclorotiazida y reducen la absorción en el tubo digestivo hasta un 85% y 43%, respectivamente.

*Aumento del intervalo QT (por ejemplo, quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol)*

El uso concomitante puede incrementar el riesgo de torsades de pointes.

*Glucósidos digitálicos*

La hipopotasemia puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos (por ejemplo, aumentar la irritabilidad ventricular).

*Corticoesteroides, ACTH*

El uso concomitante puede producir reducción intensa de electrolitos, principalmente hipopotasemia.

*Diuréticos cal diuréticos (por ejemplo, furosemida), carbenoxolona o uso excesivo de laxantes*

Hidroclorotiazida puede aumentar la pérdida de potasio y/o magnesio.


*Aminas hipertensoras (por ejemplo, noradrenalina)*


El efecto de las aminas hipertensoras puede estar disminuido.

*Citostáticos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato)*

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de fármacos citotóxicos y potenciar sus efectos

11

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA F. ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
Me. 11.742

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN CARLOS BAGÓ  
FARMACÉUTICA  
Me. 11.742  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-79260746-APN-DGA#ANMAT  
IF-2019-92571752-APN-DERM#ANMAT  
Página 13 de 114

mielodepresores.

## **Embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

#### *Inhibidores de la ECA*

No se recomienda el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). El uso de IECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES").

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a IECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con IECA 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.

Es sabido que la exposición al tratamiento con IECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo produce toxicidad para el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). 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.

Si la exposición a IECA ha ocurrido durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda hacer una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo.

Los niños de madres que hayan tomado IECA deben ser observados estrechamente en relación a la ocurrencia de hipotensión.

#### *Hidroclorotiazida*

Hay limitada experiencia sobre el uso de Hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de Hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentaria del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictus, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe ser usada en el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia, debido al riesgo de reducción del volumen plasmático y la perfusión placentaria, sin ningún efecto beneficioso en el curso de la enfermedad. Hidroclorotiazida no puede administrarse a mujeres embarazadas para el tratamiento de la hipertensión arterial, excepto en raras situaciones en las que no pueda utilizarse otro tratamiento alternativo.

#### **Lactancia**

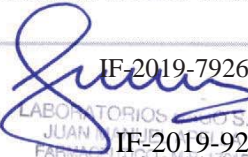
Los datos farmacocinéticos demuestran que Enalapril se elimina en muy bajas concentraciones en la leche humana. Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de Enalapril en la lactancia de niños prematuros y en las primeras semanas después del parto, debido al posible riesgo de efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica.

Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis altas provocan diuresis intensa pudiendo inhibir la producción de leche.

Aunque no se recomienda el uso de **Gliotenzide** durante la lactancia, en el caso de un lactante mayor, puede considerarse el uso de **Gliotenzide** en una madre que está amamantando si este tratamiento es necesario para ella, debiéndose observar al niño ante la aparición de cualquier

12

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA F. ECNEVERRIA  
FARMACÉUTICA  
MB-11.742

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN  
FARMACÉUTICA  
DIR

IF-2019-79260746-APN-20GA#ANMAT



IF-2019-92571752-APN-4DERM#ANMAT  
Página 14 de 114

efecto adverso. Si **Gliotenzide** se usa durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

**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.

**Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias**

Se debe tener en cuenta que ocasionalmente se pueden producir mareos o cansancio al conducir vehículos o utilizar maquinaria (ver "REACCIONES ADVERSAS").

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas comunicadas para la combinación de Enalapril / Hidroclorotiazida, Enalapril solo o Hidroclorotiazida sola, durante los estudios clínicos o luego del inicio de la comercialización se describen a continuación. Las mismas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las diferentes frecuencias se definen como: muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100 y <1/10), poco frecuentes (1/1000 y <1/100), raras (1/10000 y <1/1000), muy raras ( $\leq$ 1/10000), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Trastornos de la sangre 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, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes.

**Trastornos endócrinos:**

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

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

*Frecuentes:* hipopotasemia, aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, hiperuricemia.

*Poco frecuentes:* hipoglucemia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"), hipomagnesemia, gota.

*Raras:* aumento de la glucosa en sangre.

*Muy raras:* hipercalcemia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

**Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos:**

*Frecuentes:* cefalea, depresión, síncope, alteración del gusto.

*Poco frecuentes:* confusión, insomnio, parestesia, nerviosismo, vértigo, disminución de la libido.

*Raras:* sueños anormales, trastornos del sueño, parálisis (debido a hipopotasemia).

**Trastornos oculares:**

*Muy frecuentes:* visión borrosa.

**Trastornos del oído y del laberinto:**

*Poco frecuentes:* acúfenos.

**Trastornos cardíacos y vasculares:**

*Muy frecuentes:* mareos.

*Frecuentes:* hipotensión, hipotensión ortostática, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia.

*Poco frecuentes:* rubefacción, palpitaciones, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

13

**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, dificultad respiratoria (incluyendo neumonía y edema pulmonar), alveolitis alérgica / neumonía eosinofílica.

**Trastornos gastrointestinales:**

**Muy frecuentes:** náuseas.

**Frecuentes:** diarrea, dolor abdominal.

**Poco frecuentes:** íleo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica, flatulencia.

**Raras:** estomatitis / aftas, glositis.

**Muy raras:** angioedema intestinal.

**Trastornos hepatobiliares:**

**Raras:** insuficiencia hepática, hepatitis (hepatocelular o colestásica), necrosis hepática (que puede ser mortal), colestasis (en particular con colelitiasis pre-existente), ictericia.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

**Frecuentes:** erupción cutánea (exantema), hipersensibilidad / edema angioneurótico (afectando extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe) (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

**Poco frecuentes:** diaforesis, prurito, urticaria, alopecia.

**Raras:** eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, púrpura, *lupus* eritematoso cutáneo, eritrodermia, pénfigo.

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 musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**

**Frecuentes:** calambres musculares.

**Poco frecuentes:** artralgia.

**Trastornos renales y urinarios:**

**Poco frecuentes:** disfunción renal, fallo renal, proteinuria.

**Raras:** oliguria, nefritis intersticial.

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:**

**Poco frecuentes:** impotencia.

**Raras:** ginecomastia.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

**Muy frecuentes:** astenia.

**Frecuentes:** fatiga, dolor torácico.

**Poco frecuentes:** malestar general, fiebre.

**Exploraciones complementarias:**

**Frecuentes:** hiperpotasemia, aumentos en la creatinina sérica

**Poco frecuentes:** aumentos en la urea sanguínea, hiponatremia.

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

**Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):**

14

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA E. ECHEVERRÍA  
FARMACEÚTICA  
M.B. 11.742

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL  
FARMACEÚTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-79260746-APN-70GA#ANMAT



IF-2019-92571752-APN-DEMA#ANMAT

Página 16 de 114

**Frecuencia no conocida:** Cáncer de piel no - melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

**Descripción de determinadas reacciones adversas**

**Cáncer de piel no - melanoma:** con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre Hidroclorotiazida y cáncer de piel no - melanoma (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No se dispone de información específica en cuanto al tratamiento de la sobredosis con la combinación de Enalapril / Hidroclorotiazida. El tratamiento es sintomático y de soporte. Deberá suspenderse el tratamiento con Enalapril / Hidroclorotiazida y vigilar al paciente estrechamente. Las medidas sugeridas son la inducción del vómito, la administración de carbón activado, y la administración de un laxante si la ingesta es reciente, y corrección de la deshidratación, desequilibrio de los electrolitos e hipotensión mediante los procedimientos establecidos: administración intravenosa de suero salino normal y colocar al paciente en posición de shock. 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. Se puede extraer el enalaprilato de la circulación general por hemodiálisis. En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la implantación de un marcapasos. Se realizará una vigilancia continua de las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

La característica más sobresaliente de la sobredosis con Enalapril informada hasta el momento ha sido hipotensión arterial intensa, a partir de unas seis horas después de la ingesta de los comprimidos, asociada al bloqueo del sistema renina - angiotensina y estupor. Los síntomas asociados a la sobredosis de IECA pueden incluir shock circulatorio, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, 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 después de la ingesta de 300 y 440 mg de Enalapril, respectivamente.

La característica más sobresaliente de la sobredosis con Hidroclorotiazida es la depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de diuresis excesiva. Si el paciente ha tomado también digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

**PRESENTACIONES**

**Gliotenzide 10:** Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos redondos, grabados con GLZ10 y el logo Bagó, ranurados, color blanco siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

**Gliotenzide 20:** Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos redondos, grabados con GLZ20 y el logo Bagó, ranurados, color blanco siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA F. ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
Ma. N. 742

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTOR GENERAL  
IF-2019-79260746-APN-DGA#ANMAT  
IF-2019-92571752-APN-DERM#ANMAT  
Página 17 de 114

**Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.**

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **GLIOTENZIDE** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: [infoproducto@bago.com.ar](mailto:infoproducto@bago.com.ar) – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro. 38.737.

Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.:

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/animat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



*Ética al servicio de la salud*

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**


Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

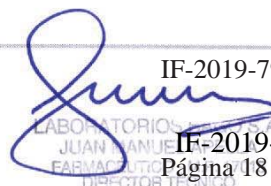
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires.

Tel.: (0221) 425-9550/54.

16

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA E. ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
Me. 11.742

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APPELLA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-79260746-APN-DGA#ANMAT



IF-2019-92571752-APN-DERM#ANMAT

Página 18 de 114