



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-79472701-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-79472701-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SULOCTEN D 10 y 20 / ENALAPRIL - HIDROCLOROTIAZIDA Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / ENALAPRIL 10 mg y 20 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg y 12,5 mg; aprobada por Certificado N° 51.720.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SULOCTEN D 10 y 20 / ENALAPRIL - HIDROCLOROTIAZIDA Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / ENALAPRIL 10 mg y 20 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg y 12,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-87783147-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.720, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-79472701-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.09.30 19:58:20 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.30 19:58:22 -03:00

Proyecto Prospecto para el profesional  
Industria Argentina

**SULOCTEN D 10-20**  
**ENALAPRIL 10 mg-20 mg**  
**HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg-12,5 mg**

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Vía de administración: oral

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido contiene:

#### **SULOCTEN D 10**

Enalapril maleato            10 mg

Hidroclorotiazida            25 mg

*Excipientes:* Celulosa microcristalina 40 mg, Almidón pregelatinizado, 30 mg, Crospovidona 17 mg, Talco 15 mg, Acido esteárico 5 mg, Dióxido de silicio coloidal 4 mg, Lactosa anhidra c.s.p. 320 mg

#### **SULOCTEN D 20**

Enalapril maleato            20 mg

Hidroclorotiazida            12,5 mg

*Excipientes:* Celulosa microcristalina 40 mg, Almidón pregelatinizado, 30 mg, Crospovidona 17 mg, Talco 15 mg, Acido esteárico 5 mg, Dióxido de silicio coloidal 4 mg, Lactosa anhidra c.s.p. 320 mg

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antihipertensivo. Diurético. Vasodilatador. Código ATC: C09BA02

### **INDICACIONES**

SULOCTEN D está indicado en el tratamiento de:

- Hipertensión arterial leve, moderada o severa.
- Hipertensión maligna.

- Hipertensión renovascular (excepto en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en caso de riñón único).
- Insuficiencia cardíaca congestiva asociado con digitálicos cuando el paciente no responde a otras medidas terapéuticas.

## **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Enalapril inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en animales y humanos e impide la formación de angiotensina II que es un poderoso agente vasoconstrictor.

Hidroclorotiazida, diurético tiazídico, aumenta la excreción urinaria de sodio y agua en los túbulos renales, por inhibición de la reabsorción de sodio, con aumento de la excreción de potasio en los túbulos contorneados distales y colectores.

La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona que disminuye la secreción de aldosterona, lleva a una significativa reducción de la presión arterial supina y ortostática.

Los estudios hemodinámicos realizados en pacientes hipertensos, mostraron que la reducción de la presión arterial se acompaña por una reducción del trabajo cardíaco pre y post carga, aumento del volumen minuto y sistólico, sin modificación de la frecuencia cardíaca. El efecto hipotensor obtenido con esta asociación es similar a la lograda con mayores dosis de ambas drogas cuando se administran en forma separada, disminuyendo la incidencia de reacciones adversas.

## **Farmacocinética**

Luego de su administración oral el pico sérico de concentración de enalapril se obtiene en 1 hora. Su absorción es del 60% y no está influenciada por la ingesta conjunta con alimentos.

El principal metabolito es el enalaprilato que es más potente que enalapril y cuyo pico de concentración se alcanza en 3 ó 4 horas.

El 94% se excreta por orina, tanto de enalapril como de enalaprilato; no se encuentran otros metabolitos.

La vida media de enalaprilato es de 11 horas y aumenta en pacientes con insuficiencia renal con un volumen minuto de filtrado glomerular  $\leq$  a 30 ml/min.

Enalapril atraviesa escasamente la barrera hematoencefálica y también la barrera placentaria.

Se elimina en la leche materna.

La acción antihipertensiva comienza a la hora de administrada y la reducción máxima de la P.A. ocurre entre las cuatro y seis horas.

Hidroclorotiazida administrada oralmente alcanza la mayor concentración plasmática entre 1,5 a 5 horas. Se une a proteínas plasmáticas en un 40%.

Se elimina por vía renal en forma inalterada.

La vida media de eliminación es de 15 horas y su biodisponibilidad varía entre el 60 y 80%.

## **POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

SULOCTEN D 10 y SULOCTEN D 20 se administran por vía oral.

Si el paciente estuviera tratado con diuréticos, se aconseja la suspensión del mismo 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento con SULOCTEN D 10 o SULOCTEN D 20.

### ***SULOCTEN D 10:***

***Inicial:*** ½ comprimido (Enalapril 5 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg) una vez al día. Esta dosis debe ajustarse luego de 1 – 2 semanas de acuerdo a la respuesta terapéutica.

***Mantenimiento:*** 1 comprimido (Enalapril 10 mg – Hidroclorotiazida 25 mg) una vez al día.

### ***SULOCTEN D 20:***

1 comprimido (Enalapril 20 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg) una vez al día. Esta dosis puede ser incrementada hasta un máximo de 2 comprimidos por día.

Los pacientes deben permanecer bajo supervisión médica hasta que la presión se encuentre estabilizada.

Posología en la insuficiencia renal:

Las tiazidas pueden no ser diuréticos adecuados para usar en pacientes con insuficiencia renal y no son eficaces para valores de aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o inferiores (es decir, en insuficiencia renal moderada a grave). En pacientes con aclaramiento de creatinina >30 y <80 ml/min, enalapril/hidroclorotiazida deberá utilizarse sólo tras el ajuste de la dosis de cada uno de los componentes.

#### Pacientes de edad avanzada:

En los estudios clínicos, 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.

#### Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de enalapril/hidroclorotiazida en niños.

#### **Forma de administración**

Vía oral. Los comprimidos pueden tomarse independientemente de la ingestión de alimentos.

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del 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 grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Anuria.
- Insuficiencia hepática grave.
- Segundo y tercer trimestres 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 DE EMPLEO**

### **Maleato de enalapril-hidroclorotiazida**

#### **Hipotensión sintomática y desequilibrio hidroelectrolítico**

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 ingestión de sal, diálisis, diarrea o vómito.

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 cardiaca, 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 problemas una vez que la presión arterial ha aumentado después de la expansión de volumen.

#### **Insuficiencia renal**

No se debe administrar enalapril/hidroclorotiazida a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento 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.

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistente, 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 enalapril/hidroclorotiazida. Esta situación puede aumentar la posibilidad de estenosis de la arteria renal subyacente.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren.

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.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

### **Hiperpotasemia**

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

### **Litio**

Normalmente no se recomienda la combinación de litio con enalapril y diuréticos.

### **Maleato de enalapril**

#### **Estenosis aórtica/Miocardiopatía hipertrófica**

Como todos los vasodilatadores, los inhibidores de la ECA deben administrarse con precaución a pacientes con obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo y evitarse en casos de choque 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 comunicado insuficiencia renal en asociación con enalapril. Si se descubre rápidamente y se



trata adecuadamente, la insuficiencia renal cuando se asocia al tratamiento con enalapril es habitualmente reversible.

### **Hipertensión renovascular**

Cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un único riñón funcionando reciben tratamiento con inhibidores de la ECA, aumenta el riesgo 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 iniciará 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 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 (p. ej., AN 69®) tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA. En estos casos, debe considerarse la posibilidad de usar un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

### **Insuficiencia hepática**

En casos raros, los inhibidores de la ECA 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 inhibidores de la ECA presenta ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas, se suspenderá la administración del inhibidor de la ECA y será sometido al seguimiento médico apropiado

### **Neutropenia/Agranulocitosis**

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han comunicado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. En pacientes con

función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia es rara. Debe utilizarse enalapril con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, sometidos a tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida, o que presentan una combinación de estas complicaciones, sobre todo si la función renal estaba alterada previamente. Algunos de ellos 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 de la cifra de leucocitos para informar sobre cualquier signo de infección.

### **Hiperpotasemia**

Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Los factores de riesgo de desarrollar hiperpotasemia son aquellos con 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 (p. ej., espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio; o aquellos pacientes que tomen otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (p. ej., heparina).

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal, puede producir un incremento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces 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.

### **Pacientes diabéticos**

Los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina que empiezan a usar un inhibidor de la ECA, deben ser informados de que vigilen

estrechamente la hipoglucemia, especialmente durante el primer mes de uso combinado.

### **Hipersensibilidad/Edema Angioneurótico**

Ha aparecido edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, 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 establecerá una vigilancia adecuada hasta asegurarse de la completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Incluso en aquellos casos en los que la hinchazón 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 vías respiratorias. Si afecta a la lengua, la glotis o la laringe, puede provocar obstrucción respiratoria, por lo que 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 inhibidores de la ECA tienen una mayor incidencia de angioedema comparados con los pacientes no negros. Sin embargo, en general parece que los pacientes negros tienen un mayor riesgo de angioedema.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con un tratamiento de inhibidores de la ECA, pueden tener un mayor riesgo de angioedema al estar tratados con un inhibidor de la ECA

Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA e inhibidores de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos) (p. ej.,

temsirolimus, sirolimus, everolimus) pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

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

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

### **Reacciones anafilactoides en el curso de aféresis con LDL**

En casos raros, pacientes tratados con inhibidores de la ECA 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 inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

### **Tos**

Se ha comunicado la aparición de tos con el uso de inhibidores de la ECA. La tos es característicamente no productiva y persistente, y desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

### **Cirugía/Anestesia**

Enalapril bloquea la formación de angiotensina II y por tanto altera la capacidad de los pacientes sometidos a operaciones de 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.

### **Embarazo**

Durante el embarazo, no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA 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 inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

### **Diferencias étnicas**

Como sucede con otros inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, aparentemente, enalapril es menos efectivo disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes no negros, posiblemente debido a una mayor prevalencia de situaciones de niveles bajos de renina en los pacientes hipertensos de raza negra.

### **Hidroclorotiazida**

#### ***Cáncer de piel no-melanoma***

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán 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, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

### **Insuficiencia renal**

Las tiazidas pueden no ser los diuréticos apropiados para ser utilizados en pacientes con insuficiencia renal y son ineficaces con valores de aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o inferiores (p. ej. insuficiencia renal moderada o grave).

### **Hepatopatía**

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.

### **Efectos metabólicos y endocrinos**

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede requerirse un ajuste de la dosis de los fármacos antidiabéticos, incluida la insulina.

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 estudios clínicos con 6 mg de hidroclorotiazida, no se comunicó 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 parece estar 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.

A cualquier paciente que recibiera tratamiento diurético, se le deben realizar, a intervalos adecuados, determinaciones periódicas de electrolitos séricos. Las tiazidas (incluso hidroclorotiazida) pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico (hipopotasiemia, hiponatremia, y alcalosis hipoclorémica). Signos de aviso de desequilibrio hidroelectrolítico son 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 hipopotasiemia puede desarrollarse durante el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concomitante con enalapril puede reducir la hipopotasiemia inducida por el diurético. El riesgo de hipopotasiemia es mayor en pacientes con cirrosis del hígado, en pacientes que experimentan diuresis potente, en pacientes con ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o ACTH.

Se puede producir hiponatremia en pacientes edematosos en época de calor. La falta de cloruro generalmente es suave y normalmente no requiere tratamiento.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado.

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 importante hipercalcemia 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 hipomagnesiemia.

### **Prueba antidopaje**

La hidroclorotiazida contenida en este medicamento puede producir un resultado analítico positivo en una prueba antidopaje.

### **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.

### **Advertencia sobre excipientes:**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **Tratamientos odontológicos simultáneos:**

Los efectos neutropénicos de los inhibidores de la ECA pueden resultar en un aumento de la incidencia de la infección microbiana, demora de la curación y sangrado gingival.

En caso que se produzca neutropenia el trabajo dental se suspenderá hasta un recuento sanguíneo normal y el paciente será instruido acerca de su adecuada higiene bucal, incluyendo precaución en el uso del cepillo dental, hilo dental y mondadientes.

#### **Pediatría:**

No se han efectuado estudios adecuados y bien controlados en la población pediátrica, por la cual se desaconseja su uso en este grupo etario.

#### **Lactancia:**

No se han documentado problemas en seres humanos sin embargo se recomienda no administrar el producto dado que las drogas pasan a la leche materna.

#### **Pacientes ancianos:**

Los ancianos tienden a tener una baja actividad renina plasmática y pueden ser menos sensibles a los efectos hipotensivos. No obstante, por la reducción de las capacidades metabólicas y de eliminación pueden necesitar la reducción de la dosis.

Un efecto definido, es dudoso; el ajuste de las dosis se basará en la respuesta clínica.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

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

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensinaaldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

#### **Otros fármacos antihipertensivos**



El uso concomitante de estos fármacos puede aumentar los efectos hipotensores de enalapril e hidroclorotiazida. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

Los agentes antihipertensivos que producen liberación de renina o afectan la actividad simpática poseen el mayor efecto aditivo; si bien algunos antihipertensivos y/o combinaciones diuréticas se pueden usar por sus ventajas terapéuticas, el ajuste de las dosis es necesario durante el uso concurrente. Si se produce una significativa absorción oftálmica de betabloqueantes los efectos hipotensivos de los inhibidores de la ECA podrían potenciarse.

### **Litio**

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con inhibidores de la ECA puede producir un aumento adicional de las concentraciones de litio y potenciar el riesgo de toxicidad por litio. No se recomienda el uso de la combinación enalapril/hidroclorotiazida con litio, pero si la combinación se considera necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio.

### **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**

La administración crónica de AINE (incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2) puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA 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 inhibidores de la ECA, tienen un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles.

Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida (como en personas de edad avanzada o pacientes que tienen depleción de volumen).

### **Maleato de enalapril**

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los inhibidores de la ECA reducen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. 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.

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

El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con enalapril. Se pueden reducir los efectos hipotensores suspendiendo la administración del diurético o aumentando el volumen o la ingesta de sal.

### **Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos**

El uso concomitante de determinadas especialidades farmacéuticas anestésicas, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede reducir aún más la presión arterial.

### **Simpaticomiméticos**

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

### **Antidiabéticos**

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales) pueden causar un efecto mayor del descenso de la glucosa en sangre, con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno es más probable que ocurra durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

### **Alcohol**

El alcohol potencia el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA.

### **Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y betabloqueantes.**

Enalapril puede administrarse sin peligro concomitantemente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos y betabloqueantes.

### **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 (aurotiomalato sódico) y en tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA, incluido enalapril.

### **Inhibidores de mTOR de la diana de la rapamicina en los mamíferos**

Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej., temsirolimus, sirolimus, everolimus) pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

### **Hidroclorotiazida**

#### **Relajantes musculares no despolarizantes**

Las tiazidas pueden aumentar la sensibilidad a la tubocurarina .

#### **Alcohol, barbitúricos y analgésicos opioides**

Puede producirse hipotensión ortostática.

#### **Antidiabéticos orales e insulina**

Puede requerirse ajuste de dosis del fármaco antidiabético.

#### **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 (p. ej., quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol)**

Riesgo elevado de torsades de pointes.

#### **Glucósidos digitálicos**

La hipopotasiemia puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos (p. ej., aumentar la irritabilidad ventricular).

#### **Corticoesteroides, ACTH**

Reducción intensa de electrolitos, principalmente hipopotasiemia.

**Diuréticos calioréticos (p. ej., furosemida), carbenoxolona o uso excesivo de laxantes**

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

**Aminas hipertensoras (p. ej., noradrenalina)**

El efecto de las aminas hipertensoras puede estar disminuido.

**Citostáticos (p. ej., ciclofosfamida, metotrexato)**

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

**Interacción e influencia sobre las pruebas de laboratorio:**

Puede presentarse disminución del valor de hemoglobina o hematocrito.

Se describen casos aislados de aumento de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina sérica.

Aumento moderado de la urea y creatinina plasmática, hiponatremia, hipokalemia, hipocloremia.

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la fertilidad:**

No se describen evidencias de tumorigenicidad o carcinogenicidad en animales tratados con enalapril.

No se halló evidencia de mutagenicidad en las pruebas efectuadas, incluyendo la prueba de Ames para mutágeno microbiano con o sin activación metabólica, el ensayo de mutación revertida con E. coli con intercambio de cromátide gemelo con células cultivadas de mamífero, la prueba de micronúcleos con ratones, y un estudio citogenético (in vivo) empleando médula ósea de ratón.

No se describen efectos adversos sobre la fertilidad.

**Embarazo - Efectos teratogénicos:**

Durante el embarazo están contraindicados los inhibidores de la ECA porque se han registrado casos de oligohidramnios, daños al feto que incluyen hipotensión neonatal, microcefalia, insuficiencia renal irreversible, hipoplasia pulmonar, ductus arteriovenoso y retraso del crecimiento corporal fetal.

Los recién nacidos que han estado expuestos a ECA deben ser controlados para detectar hipotensión, oliguria o hipervolemia.

Asimismo, la hidroclorotiazida está contraindicada en el embarazo.

### **Lactancia**

Enalapril:

Los limitados datos farmacocinéticos demuestran muy bajas concentraciones en la leche humana. Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de enalapril/hidroclorotiazida en la lactancia de niños prematuros y en las primeras semanas después del parto, debido al hipotético riesgo de efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica. En caso de un lactante más mayor, puede considerarse el uso de enalapril/hidroclorotiazida en una madre que está dando el pecho si este tratamiento es necesario para ella y debe observarse al niño por si aparece cualquier efecto adverso.

Hidroclorotiazida:

Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis altas que provocan diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de enalapril/hidroclorotiazida durante la lactancia. Si enalapril/hidroclorotiazida se usa durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas comunicadas para enalapril/hidroclorotiazida, enalapril solo o hidroclorotiazida sola, durante los estudios clínicos o después de que el fármaco fuera comercializado incluyen:

[Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), 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 endocrinos:

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

### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: hipopotasiemia, aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, hiperuricemia.

Poco frecuentes: hipoglucemia, hipomagnesiemia, gota.

Raras: aumento de la glucosa en sangre.

Muy raras: hipercalcemia.

### Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos:

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

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

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

### Trastornos oculares:

Muy frecuentes: visión borrosa.

Frecuencia no conocida: derrame coroideo

### Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: acúfenos.

### Trastornos cardiacos 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.

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 preexistente), ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción cutánea (exantema), 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, púrpura, lupus eritematoso cutáneo, eritroderma, 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)

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 HCTZ y el CPNM.

Ver la información de las secciones: Contraindicaciones y Advertencias y precauciones de empleo.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.



Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente se puede comunicar directamente con el laboratorio Microsules Argentina o con Farmacovigilancia de ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:***

***<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”***

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se dispone de información específica en cuanto al tratamiento de la sobredosis con 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 vegetal activado, y la administración de un laxante si la ingestión es reciente, y corrección de la deshidratación, desequilibrio de los electrolitos e hipotensión mediante los procedimientos establecidos.

### **Maleato de enalapril:**

La característica más sobresaliente de sobredosis informada hasta ahora ha sido hipotensión arterial intensa, a partir de unas seis horas después de la ingestión de los comprimidos, asociada al bloqueo del sistema renina-angiotensina y estupor. Los síntomas asociados a la sobredosis de inhibidores de la ECA 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 ingestión de 300 y 440 mg de enalapril, respectivamente.

El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en la administración intravenosa de suero salino normal. Si se produce hipotensión, se colocará 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. Si la ingestión es reciente, se tomarán medidas dirigidas a eliminar el enalapril (p. ej., vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico).

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.

### **Hidroclorotiazida:**

Los signos y síntomas observados con más frecuencia son los causados por la depleción de electrolitos (hipopotasiemia, hipocloremia, hiponatremia) y por la deshidratación resultante de diuresis excesiva. Si el paciente ha tomado también digitálicos, la hipopotasiemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

***"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:***

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777"

**"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"**

### **Conservación**

*Conservar en lugar seco, preferentemente entre 15° y 30°C*

### **Presentación**

#### **Sulocten 10 y Sulocten 20:**

Envases con 10, 20, 30, 50 y 60; Envase de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO con 500 y 1000 comprimidos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.720

**Director Técnico:** Saez, Gabriel. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana km 36,5 (C1619IEA)  
Garín (Pdo. de Escobar) - Provincia de Buenos Aires  
TE (03327) 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

**Fecha última revisión:**



"Este medicamento es libre de gluten"



SAEZ Gabriel  
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-79472701 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.17 11:45:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.17 11:45:52 -03:00