



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **0167**

BUENOS AIRES, **10 ENE 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021326-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GADOPRIL D / ENALAPRIL MALEATO - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ENALAPRIL MALEATO 10 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg, aprobada por Certificado N° 51.161.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN N° 0167

Que a fojas 110 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada GADOR S.A., Forma farmacéutica y concentración: GADOPRIL D / ENALAPRIL MALEATO - HIDROCLOROTIAZIDA, aprobada por Certificado N° 51.161 y Disposición N° 6031/03, propiedad de la firma GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 60 a 107.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6031/03 los prospectos autorizados por las fojas 60 a 75, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

0167

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.161 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021326-11-1

DISPOSICIÓN N°

nc


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0167





*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **0.167** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.161 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GADOPRIL D / ENALAPRIL MALEATO - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ENALAPRIL MALEATO 10 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6031/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013448-02-3.-

5,

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|--------------------------------|--|
| Prospectos. | Disposición N° 6031/03.- | Prospectos de fs. 60 a 107, corresponde desglosar de fs. 60 a 75.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

9



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

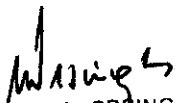
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.161 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **10 ENE 2012**

Expediente Nº 1-0047-0000-021326-11-1

DISPOSICIÓN Nº

nc

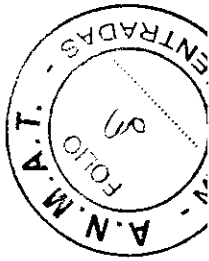
0167


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9

Proyecto de prospecto interior del envase:

09 3 2



GADOPRIL® D
ENALAPRIL MALEATO 10 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg
Comprimidos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido de Gadopril® D contiene:

| | |
|------------------------------------|------------|
| Enalapril maleato..... | 10,000 mg |
| Hidroclorotiazida..... | 25,000 mg |
| Excipientes: | |
| Celactosa..... | 124,345 mg |
| Almidón pregelatinizado..... | 12,500 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 37.500 mg |
| Dióxido de silicio coloidal..... | 3,125 mg |
| Povidona CL..... | 7.500 mg |
| Acido maleico..... | 1,030 mg |
| Rojo allura laca alumínica..... | 0,750 mg |
| Amarillo ocase laca alumínica..... | 0,750 |
| mg | |
| Talco siliconado compuesto | 20,000 |
| mg | |
| Estearato de magnesio..... | 2,500 mg |
| Acido esteárico..... | 5.000 mg |

ACCION TERAPEUTICA

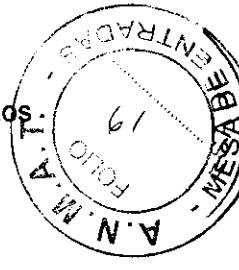
GADOPRIL® D (Enalapril e Hidroclorotiazida) es una combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y un diurético. GADOPRIL® D es altamente efectivo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Los efectos antihipertensivos de sus componentes se sinergizan y se mantienen por al menos 24 horas. Un alto porcentaje de

9

GADOPRIL S.A.
ADELMO F. ABENIACAR.
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOPRIL S.A.
OLGA M. ...
NICA

0167



pacientes hipertensos responde en forma satisfactoria a GADOPRIL® D aún en algunos casos en los que no hayan respondido a alguno de los componentes por separado.

INDICACIONES

GADOPRIL® D está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes para los cuales la terapia combinada es apropiada.

ACCION FARMACOLOGICA

Como resultado del efecto diurético, la hidroclorotiazida aumenta la actividad plasmática de la renina, aumenta la secreción de aldosterona y disminuye el potasio sérico. La administración de enalapril bloquea el eje del sistema renina-angiotensina-aldosterona y tiende a revertir la perdida de potasio asociada al diurético.

En estudios clínicos, el grado de disminución de la presión arterial con la combinación de enalapril e hidroclorotiazida observado fue aditivo o sinérgico. El efecto antihipertensivo de GADOPRIL® D fue usualmente sostenido durante por lo menos 24 horas. La administración concomitante de enalapril e hidroclorotiazida no altera la biodisponibilidad de cada droga. La combinación es bioequivalente a la administración concomitante de los fármacos por separado.

Mecanismo de acción: el enalapril, luego de hidrolizarse a enalaprilato, inhibe a la enzima convertidora de angiotensina (ECA), tanto a nivel clínico como preclínico. La ECA es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II, sustancia con potente acción vasoconstrictora. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por parte de la corteza adrenal. La inhibición de la ECA ocasiona una disminución de las concentraciones de la angiotensina II, lo que conduce a un descenso de la actividad vasopresora y de la secreción de aldosterona. Esta última puede producir aumentos del potasio sérico. En pacientes hipertensos tratados con enalapril por un lapso máximo de 48 horas, se observaron aumentos medios en el potasio

9

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.036

GADOR S.A.
SOCIEDAD ANONIMA
CALLE 100 N. 100
C.A.

0167



sérico de aproximadamente 0,2 mEq/L. En cambio, en pacientes tratados con enalapril y un diurético tiazídico, no hubo cambios esenciales en el potasio sérico.

La ECA es idéntica a la cininasa, una enzima que degrada la bradiquinina. Aún se desconoce si los elevados niveles de bradiquinina, un potente péptido vasodilatador, tienen relación con los efectos terapéuticos del enalapril.

Si bien el mecanismo a través del cual enalapril disminuye la presión sanguínea es primariamente la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, enalapril tiene efecto antihipertensivo aún en pacientes hipertensos con bajos niveles de renina. Aunque el enalapril tuvo efecto antihipertensivo en toda clase de estudios, los pacientes hipertensos de raza negra (una población que comúnmente presenta niveles de renina bajos), presentaron promedios más bajos de respuesta a la monoterapia con enalapril que los pacientes de raza blanca. En contraste, la hidroclorotiazida fue más efectiva en los pacientes de raza negra. La administración concomitante de enalapril y de hidroclorotiazida fue igualmente efectiva en pacientes de raza negra y blanca.

Además, el enalapril produce un aumento del flujo sanguíneo renal y una mejoría de la función del riñón que se manifiesta por un aumento en el índice de filtración glomerular. Estos efectos son similares en los pacientes que padecen hipertensión renovascular. El efecto antihipertensivo del enalapril favorece la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda con preservación de su función sistólica.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca con enalapril y digitálicos produce descenso de la resistencia arterial periférica, de la presión arterial, de la presión capilar pulmonar, disminución del tamaño del corazón y un aumento del volumen minuto y de la tolerancia al ejercicio.

Después de la administración oral de la primera dosis, la inhibición de la ECA se produce al cabo de 2 a 4 horas. La actividad antihipertensiva comienza a manifestarse

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.036

GADOR S.A.
MIGRECO
MÉCNICA
1987

09 67



aproximadamente a la hora. El efecto antihipertensivo máximo ocurre aproximadamente a las 6 horas y persiste al menos 24 horas.

La hidroclorotiazida es un diurético con efecto antihipertensivo. Afecta al mecanismo de reabsorción electrolítica distal renal tubular. La hidroclorotiazida aumenta la excreción de sodio y cloro en aproximadamente cantidades equivalentes. La natriuresis puede estar acompañada de alguna pérdida de potasio y bicarbonato. Usualmente las tiazidas no afectan la presión sanguínea normal.

GADOPRIL® D en pacientes hipertensos reduce la presión arterial y la resistencia arterial periférica, con aumento del volumen minuto y sin cambios importantes en la frecuencia cardiaca.

FARMACOCINETICA

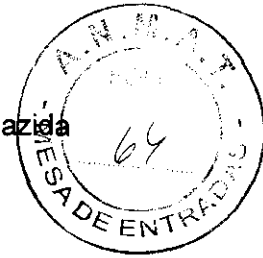
El 60% de la dosis oral de enalapril se absorbe rápidamente y las concentraciones séricas máximas se producen aproximadamente a la primera hora de la toma. Los alimentos no modifican la absorción de GADOPRIL® D. Una vez absorbido, es metabolizado en forma rápida y amplia a enalaprilato, cuyos valores máximos en suero se observan a las 3 a 4 horas después de administrado. La vida media efectiva del enalapril con, dosis múltiples de enalapril es de 11 horas, incrementándose sólo en los pacientes cuyo índice de filtración glomerular es igual o menor a 30 mL/min. El enalaprilato es dializable a razón de 62 mL/min. Se ha observado que el enalapril atraviesa la placenta, está presente en la leche de ratas en período de amamantamiento y atraviesa en pequeñas cantidades la barrera hematoencefálica.

La hidroclorotiazida ejerce su efecto diurético dentro de las dos horas de administrado, alcanza el efecto máximo en alrededor de cuatro horas y persiste aproximadamente de 6 a 12 horas. La hidroclorotiazida no se metaboliza pero se elimina rápidamente por el riñón. Su vida media plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas. Aproximadamente el 60%

GADOR S. A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
ING. GREGO
TA TECNICA
1987

9167



de la dosis oral es eliminado sin cambios dentro de las 24 horas. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

El enalapril y la hidroclorotiazida tienen similares esquemas de dosificación. Por lo tanto, GADOPRIL® D provee una formulación conveniente para la administración concomitante de enalapril e hidroclorotiazida.

La dosis de GADOPRIL® D depende del criterio del médico y del cuadro clínico del paciente. Su absorción no es alterada por las comidas. A modo orientativo:

Hipertensión arterial: la dosis habitual de GADOPRIL® D es de 1 ó 2 comprimidos administrados una vez por día.

Se recomienda especial precaución al iniciar el tratamiento, ya que puede ocurrir hipotensión sintomática luego de la dosis inicial de GADOPRIL® D. Esto es más probable en pacientes con depleción de volumen o de sodio como resultado de un tratamiento diurético previo. El tratamiento diurético debe discontinuarse dos a tres días antes del tratamiento con GADOPRIL® D.

CONTRAINDICACIONES

GADOPRIL® D esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, pacientes con antecedentes de angioedema relacionado a tratamientos previos con un IECA y en pacientes con angioedema hereditario o idiopático. Debido al componente de hidroclorotiazida, el producto esta contraindicado en pacientes con anuria o hipersensibilidad a otras drogas derivadas de la sulfonamida.

ADVERTENCIAS

Los IECA pueden producir reacciones anafilactoides que se resuelven espontáneamente o con antihistamínicos, o bien pueden requerir la interrupción de su administración y el

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

0167



tratamiento correspondiente. Estas reacciones anafilácticas pueden ocurrir también en pacientes hemodializados con membranas de alto flujo.

La hipotensión excesiva rara vez ocurre en pacientes tratados únicamente con GADOPRIL® D; es mas probable que se presente en pacientes hipovolémicos que reciben

en forma concomitante diuréticos, dietas hiposódicas, diálisis, o que padecen diarreas o vómitos.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca con o sin insuficiencia renal asociada y aquellos con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, pueden presentar mayor tendencia a sufrir una hipotensión sintomática luego de la primera dosis. Para evitar estos casos se recomienda interrumpir el diurético dos o tres días antes de iniciar el tratamiento con GADOPRIL® D y si ello no fuere posible, administrar una dosis inicial de 2,5 mg de enalapril y controlar al paciente hasta la estabilización de la presión arterial.

Al igual que todos los vasodilatadores, los IECA deben administrarse con precaución en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

En los pacientes que estén recibiendo IECA y desarrollen ictericia con elevaciones de las enzimas hepáticas, se recomienda discontinuar el tratamiento y monitorear adecuadamente la evolución del paciente.

Durante el tratamiento con GADOPRIL® D se debe monitorear la potasemia y evaluar si es necesario suplementar la dieta con potasio.

Los pacientes diabéticos deben ser cuidadosamente monitoreados, ya que puede aumentar la glucemia y aparecer fotosensibilidad.

La hipotensión y la hipopotasemia son mas frecuentes en las personas de edad avanzada.

PRECAUCIONES

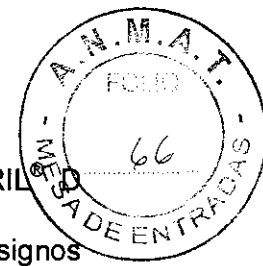
Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S. A.
CARLOS MIGRECO
INGENIERO EN TÉCNICA
Nº 11.257

0167



Al igual que con todos los antihipertensivos, puede presentarse con GADOPRIL[®] hipotensión sintomática en algunos pacientes. Debe prestarse especial atención a signos o síntomas clínicos de depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipokalemia, que pueden presentarse durante un estado de diarrea o vómitos intercurrentes. Debe realizarse una determinación periódica de electrolitos séricos. Debe otorgarse una particular consideración cuando el tratamiento es administrado a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, pues una excesiva caída en la presión arterial podría resultar en un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Una respuesta hipotensiva transitoria no es contraindicación para administrar posteriores dosis. Luego del restablecimiento del volumen sanguíneo y de la presión arterial, puede ser posible la reinstitución del tratamiento a una dosificación reducida o el uso apropiado de alguno de los dos componentes solamente.

Deterioro de la función renal

GADOPRIL[®] D no debe administrarse a pacientes con alteración de la función renal (clearance de creatinina <80mL/min) hasta que la titulación de los componentes individuales haya demostrado la necesidad de las dosis presentes en el comprimido de GADOPRIL[®] D. Algunos hipertensos sin enfermedad renal preexistente aparente, han desarrollado aumentos transitorios de la uremia y de la creatininemia cuando se administró enalapril concomitantemente con un diurético. Si ocurriera esto durante el tratamiento con GADOPRIL[®] D, el mismo debe ser suspendido. En estos casos, puede restituirse el tratamiento a dosis reducidas o utilizarse cualquiera de los componentes apropiadamente por separado. En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón solitario en tratamiento con un IECA, se han observado aumentos de la uremia y de la creatininemia, habitualmente reversibles con la discontinuación del tratamiento. No se recomienda el uso de tiazidas en pacientes con deterioro renal, las tiazidas son inefectivas a valores de clearance de creatinina de 30 mL/min o inferiores.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENÍACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
GUSTAVO M. GRECO
CINCA
S.A. N.º 1257

9

01871



Estenosis aórtica/Cardiomiopatía Hipertrófica. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina deben administrarse con precaución a los pacientes con obstrucción en el flujo de salida del ventrículo izquierdo.

Enfermedad hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o enfermedad hepática progresiva, dado que pequeñas alteraciones en el balance hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático.

Cirugía/anestesia

Se debe realizar un cuidadoso monitoreo en pacientes sometidos a cirugía mayor en tratamiento con GADOPRIL® D, ya que durante la anestesia con agentes que produzcan hipotensión, el enalaprilato bloquea la formación de angiotensina II, secundario a la liberación compensatoria de renina. Esto podría producir hipotensión y requerimiento de expansión de volumen.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede requerirse un ajuste en la dosificación de los agentes antidiabéticos incluyendo la insulina. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y pueden causar una elevación ligera e intermitente del calcio en suero. Una hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de realizar tests de función paratiroidea. Incrementos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados a terapias con tiazidas; sin embargo, en la dosis de 12,5 mg estos efectos son raros. El tratamiento con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Sin embargo, el enalapril puede aumentar el ácido úrico urinario y así atenuar el efecto hiperuricémico de la hidroclorotiazida.

Hipersensibilidad/edema angioneurótico

Raramente se ha informado edema angioneurótico en cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECA. Si durante el tratamiento con

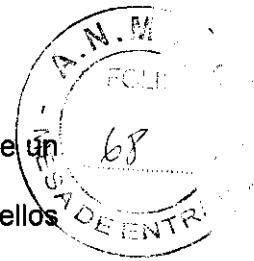
GADOPRIL S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOPRIL S. A.
OSCAR N. VILLALBA
D.N.I.: 4.094.086

9

0167



GADOPRIL® D ésto ocurriera, debe discontinuarse el mismo rápidamente e instituirse un control adecuado para asegurar la completa resolución de los síntomas. En aquellos casos en que la inflamación este limitada a la cara y labios, la condición puede resolverse sin tratamiento o con antihistamínicos. El edema angioneurótico asociado con edema de laringe puede ser fatal. Cuando existe compromiso de lengua, glotis o laringe capaz de causar obstrucción de las vías aéreas, debe administrarse rápidamente un tratamiento apropiado, como ser solución de epinefrina y/o medidas para asegurar una adecuada oxigenación. Los pacientes con antecedentes de angioedema pueden hallarse en mayor riesgo de padecer angioedema mientras reciben un IECA (ver CONTRAINDICACIONES"). En pacientes que reciben tiazidas, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad como alergias o asma bronquial. Se ha informado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros

Los pacientes que reciben IECA raramente han experimentado reacciones anafilactoides con riesgo para su vida durante la desensibilización al veneno de himenópteros. Estas reacciones se evitaron mediante la interrupción temporaria del tratamiento con IECA antes de cada desensibilización.

Pacientes Hemodializados.

El uso de GADOPRIL® D no esta indicado en pacientes en diálisis por insuficiencia renal (ver "POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION"). Se han informado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (por ej. AN 69) y tratados concomitantemente con un IECA. En estos pacientes se debe considerar o usar un diferente tipo de membrana o de agente antihipertensivo.

Tos

Durante el empleo de un IECA se ha observado la aparición de tos, que característicamente es seca, persistente y cesa al suspender el tratamiento. La tos inducida por IECA debería ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de tos.

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
R.N.I. 4.094.086

GADOR S. A.
INGENIERO EN QUÍMICA
INGENIERO EN FÍSICA
INGENIERO EN MECÁNICA
INGENIERO EN ELECTRICIDAD
INGENIERO EN SISTEMAS DE INFORMACIÓN
INGENIERO EN SEGURIDAD
INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA TIERRA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA CONSTRUCCIÓN
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA SALUD
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA AMBIENTE
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA ENERGÍA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA OCEANOGRAFÍA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA PESQUERA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA SILVICULTURA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA ZOOLOGÍA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA AGRICULTURA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA GANADERÍA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA FORESTAL
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA MINERÍA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA METALURGIA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA QUÍMICA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA FÍSICA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA MATEMÁTICA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA ECONOMÍA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA ADMINISTRACIÓN
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA PSICOLOGÍA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA SOCIOLOGÍA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA POLÍTICA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA DERECHO
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA HISTORIA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA LINGÜÍSTICA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA LINGÜÍSTICA
INGENIERO EN CIENCIAS DE LA LINGÜÍSTICA

0107
A.N.E.
FOLIO
69
DE ENT...

Hiperkalemia

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio (ej: espironolactona, eplerenona, amiloride o triamtirene), o sustitutos de sal que contienen potasio particularmente en pacientes con deterioros en la función renal puede conducir a un incremento significativo en el potasio sérico. La hiperkalemia puede causar arritmias serias, a veces fatales. El uso concomitante de GADOPRIL® D con alguno de los agentes mencionados, debe ser con precaución y con monitoreo del potasio sérico.

Interacciones farmacológicas

Otros tratamientos antihipertensivos: pueden presentarse efectos aditivos cuando GADOPRIL® D es utilizado conjuntamente con otros tratamientos antihipertensivos.

Potasio sérico: el efecto eliminador de potasio de los diuréticos tiazídicos esta habitualmente atenuado por el efecto del enalapril. El potasio sérico habitualmente permanece dentro de los límites normales durante el tratamiento con GADOPRIL® D. El uso de suplementos potásicos, de agentes ahorradores de potasio, o sustitutos que contengan potasio, particularmente en pacientes con función renal deteriorada, puede conducir a un incremento significativo del potasio en suero.

Litio: los agentes diuréticos y los IECA disminuyen la depuración renal del litio y aumentan

mucho el riesgo de toxicidad de éste. El uso concomitante no está recomendado.

Drogas antiinflamatorias no esteroideas (incluidos los inhibidores de la Ciclooxygenasa 2): la coadministración de IECA puede resultar en un deterioro adicional de la función renal. Estos efectos son usualmente reversibles. También podrían reducir el efecto de los diuréticos y de otras drogas antihipertensivas. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA podrían ser atenuados por las drogas antiinflamatorias no esteroideas.

Relajantes musculares no despolarizantes: las tiazidas pueden aumentar la sensibilidad a la tubocurarina.

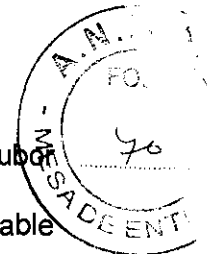
①

GADOPRIL S. A.

ADELMO F. ABENIACAF
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOPRIL S. A.
INGENIERO EN QUÍMICA
N.º 1237

0187



Oro: Se han reportado raramente reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubor facial, náusea, vómito e hipotensión) en pacientes en terapia con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y en terapia concomitante con inhibidores de la ECA incluido el enalapril.

Carcinogénesis, tumorogénesis y mutagénesis

Enalapril: no se presentaron evidencias de efectos tumorogénicos al administrar enalapril durante 106 semanas a ratas macho y hembra a razón de hasta 90 mg/kg/día o durante 94 semanas a ratones macho y hembra a razón de hasta 90 - 180 mg/kg/día, respectivamente.

Esas dosis son 26 veces (en ratas y ratones hembra) y 13 veces (en ratones macho) la dosis diaria humana máxima recomendada comparada sobre un área base de superficie corporal. Ni el enalapril ni el enalaprilato fueron mutagénicos en el test mutagénico microbiano Ames con o sin activación metabólica. Enalapril resulto negativo en distintos estudios de genotoxicidad (ensayo de mutación reversa con E. Coli, etc.) Hidroclorotiazida: estudios efectuados en ratones y ratas alimentados durante dos años, conducidos bajo el auspicio del National Toxicology Program (NTP) demostraron que no existe evidencia de potencial carcinogénico de hidroclorotiazida en ratones hembra a una dosis de aproximadamente 600 mg/kg/día. La hidroclorotiazida no fue genotóxica *in vitro* en el ensayo de mutagénesis Ames de Salmonella typhimurium.

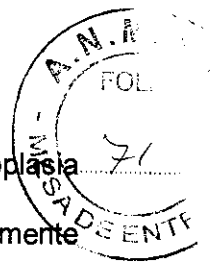
Embarazo y reproducción

No se recomienda el uso de GADOPRIL® D durante el embarazo. Tanto el enalapril como la hidroclorotiazida atraviesan la barrera placentaria. Cuando se sospecha un embarazo, GADOPRIL® D debe ser discontinuado tan pronto como sea posible a menos que se considere vital para la madre. Los ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se los administra a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre. El uso de IECA durante este periodo ha sido asociado con daño fetal y

GADOPRIL S. A.

ADELMO F. ABENIACAP.
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOPRIL S. A.
MESA DE ENT
70



neonatal, incluyendo hipotensión, insuficiencia renal, hiperkalemia y/o hipoplasia craneana en el recién nacido. Se ha observado oligohidramnios, que presumiblemente representa disminución de la función renal fetal, lo que puede provocar contracturas de los miembros, deformaciones craneofaciales y desarrollo pulmonar hipoplásico. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en mujeres embarazadas ya que expone a la madre y al feto a un peligro innecesario, incluyendo ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y otras posibles reacciones adversas que han ocurrido en adultos. Si GADOPRIL® D es utilizado durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. En aquellos casos raros en los cuales el uso durante el embarazo es considerado esencial, se deben realizar exámenes ecográficos para controlar el medio intraamniótico. Si se detecta oligohidramnios se recomienda discontinuar GADOPRIL® D. Se debe tener en cuenta que el oligohidramnios puede no aparecer hasta que el feto haya sufrido un daño irreversible. Los niños cuyas madres han tomado GADOPRIL® D deberían ser cuidadosamente observados para detectar hipotensión, oliguria e hiperkalemia.

Lactancia

Tanto el enalapril como las tiazidas aparecen en la leche materna, por lo que si se considera indispensable emplear este medicamento, la paciente debe dejar de amamantar.

Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

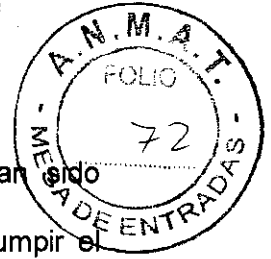
Empleo en geriatría

En estudios clínicos la eficacia y tolerabilidad del enalapril y de la hidroclorotiazida administrados concomitantemente, fueron similares tanto en pacientes hipertensos de edad avanzada como en los más jóvenes.

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S. A.
INGENIERO EN QUÍMICA
N.º 12.557



REACCIONES ADVERSAS

GADOPRIL® D es generalmente bien tolerado y las reacciones adversas han sido transitorias y leves en la mayoría de los pacientes, no siendo necesario interrumpir el tratamiento. Su frecuencia no estuvo relacionada con la dosis diaria total recomendada.

Generales. *Frecuentes:* astenia. *Ocasionales:* fatiga, ortostatismo, dolor precordial, reacciones anafilactoides en cara, extremidades, labios, lengua, glotis y faringe. *Raras:* enrojecimiento, malestar, fiebre, sialadenitis, debilidad.

Cardiovasculares. *Ocasionales:* hipotensión arterial, hipotensión ortostática, síncope, angina de pecho, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular por hipotensión en pacientes de riesgo, dolor torácico, palpitaciones, trastornos del ritmo cardíaco incluidas bradicardia, taquicardia y fibrilación auricular. Síndrome de Raynaud. Vasculitis necrotizante.

Digestivas. *Frecuentes:* náuseas. *Ocasionales:* diarrea, dolor abdominal. - *Raras:* ileo, dispepsia, constipación, vómitos, anorexia, flatulencia, estomatitis, glositis, boca seca, irritación gástrica, úlcera péptica, melena, pancreatitis, insuficiencia hepática, hepatitis hepatocelular o ictericia colestásica, hepatitis incluyendo necrosis, colestasis, ictericia, angioedema intestinal.

Neurológicos. *Frecuentes:* mareos. *Ocasionales:* depresión, cefaleas. *Raros:* confusión, ataxia, somnolencia, insomnio, trastornos del sueño, nerviosismo, parestesias, vértigo, pérdida de apetito.

Endocrinos y metabolismo. *Raros:* Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética. Hipoglucemia.

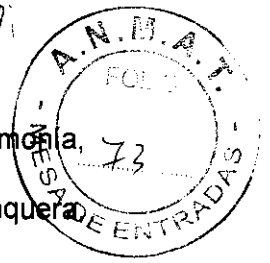
Musculoesqueléticos. *Ocasionales:* calambres musculares. *Raros:* espasmos musculares.

Hematológicos. *Raras:* anemia (aplásica y hemolítica), neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes, depresión de la médula ósea.

GADOR S. A.

ADÉLMO P. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. : 4.094.086

GADOR S. A.
C/BA NOEMI GRECO
10000 BARRIO LAS TERNAS
TEL: 0357



Respiratorias. *Frecuentes:* tos. *Ocasionales:* tos, bronquitis, disnea, neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior. *Raros:* rinorrea, dolor de garganta, ronquera, asma, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, rinitis, alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica. Distress respiratorio.

Piel y anexos. *Ocasionales:* rash, hipersensibilidad, edema angioneurótico en cara, extremidades, labios, lengua, glotis o laríngeo. *Raros:* Diaforesis, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, pénfigo, necrólisis tóxico-epidérmica, eritrodermia, urticaria, prurito, alopecia, tuforadas, fotosensibilidad. Reacciones simil lúpus eritematoso cutáneo, reacciones anafilácticas.

Sensoriales. *Frecuentes:* visión borrosa. *Ocasionales:* alteraciones del gusto. *Raras:* anosmia, tinnitus, conjuntivitis, ojos secos, lagrimeo, xantopsia.

Urogenitales. *Raras:* insuficiencia renal, oliguria, disfunción renal, dolor, ginecomastia, impotencia, proteinuria, nefritis intersticial.

Otras. Complejo sintomático caracterizado por fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, factor antinuclear positivo, eritrosedimentación elevada, leucocitosis, eosinofilia, fotosensibilidad, rash y otras manifestaciones dermatológicas.

Laboratorio. *Ocasionales:* Hiperkalemia, aumento de la creatinina sérica, hiperuricemia, hiperglucemia. *Raras:* hiponatremia e hipokalemia, incrementos de la urea reversible con la discontinuación del tratamiento, descensos de la hemoglobina y el hematocrito, elevaciones de las enzimas hepáticas y la bilirrubinemia. Glucosuria. Incrementos en el colesterol y los triglicéridos.

SOBREDOSIFICACION

La DL_{50} oral de enalapril es de 2000 mg/kg en ratas y ratones.

Los pocos casos de sobredosificación informados se caracterizan por una marcada hipotensión cuyo tratamiento es sintomático y de soporte consiste en la inducción a la

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I.: 4.094.085

GADOR S.A.
C.I.A. 10.000.000
C.I.A. 10.000.000
C.I.A. 10.000.000

emesis, si la ingestión fue reciente, y corrección de la deshidratación, del desequilibrio electrolítico e hipotensión mediante la infusión intravenosa de solución salina.

Enalapril: La más importante manifestación de sobredosificación es la hipotensión marcada, de comienzo a las seis horas después de la ingestión del comprimido, concomitante al bloqueo del sistema renina-angiotensina y estupor. Puede ser removido de la circulación general por hemodiálisis y de la circulación del recién nacido por diálisis peritoneal.

Hidroclorotiazida: los signos y síntomas mas frecuentes observados son los causados por depleción electrolítica (hipokalemia, hipocloremia e hiponatremia) y deshidratación como resultado de diuresis excesiva.

Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de medicación ingerida y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate.

“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 Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Toxicología.”

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 20, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los tres últimos para Uso Exclusivo Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente entre 15°C y 30 °C.

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

9

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

0167



Gador

Al Cuidado de la Vida

Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar

o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI, Buenos Aires - Tel: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.161

Fecha de Última revisión: __/__/__

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 2007