



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-80643744-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-80643744-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ENATRAL D 20/12,5 – ENATRAL D 10/25 / ENALAPRIL MALEATO - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: ENATRAL D 10/25: COMPRIMIDOS, ENALAPRIL MALEATO 10,00 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25,00 mg; ENATRAL D 20/12,5: COMPRIMIDOS, ENALAPRIL MALEATO 20,00 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg; aprobado por Certificado N° 59.290.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ENATRAL D 20/12,5 – ENATRAL D 10/25 / ENALAPRIL MALEATO - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: ENATRAL D 10/25: COMPRIMIDOS, ENALAPRIL MALEATO 10,00 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25,00 mg; ENATRAL D 20/12,5: COMPRIMIDOS, ENALAPRIL MALEATO 20,00 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: ENATRAL D 10/25: IF-2020-89702778-APN-DERM#ANMAT – ENATRAL D 20/12,5: IF-2020-89702546-APN-DGA#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: ENATRAL D 10/25: IF-2020-89702348-APN-DERM#ANMAT – ENATRAL D 20/12,5: IF-2020-89702027-APN-DGA#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.290 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-80643744-APN-DGA#ANMAT

Proyecto de Prospecto

ENATRAL D 10/25

ENALAPRIL MALEATO 10 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

COMPRIMIDOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido de 10 mg/25 mg contiene: Enalapril maleato 10,00mg; Hidroclorotiazida 25,00 mg; Almidón de maíz 11,20; Carbonato ácido de sodio 5,20 mg; Celulosa microcristalina 54,00 mg; Lactosa granulada 58,50 mg; Óxido de hierro rojo 1,00 mg; Croscarmelosa sódica 3,40 mg; Estearato de magnesio 1,70 mg.

ACCION TERAPEUTICA:

Antihipertensivo. Vasodilatador. Diurético.
Cod. ATC C09BA02

INDICACIONES:

ENATRAL D 10/25 está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas:

La administración concomitante de enalapril e hidroclorotiazida reduce la presión sanguínea de forma más significativa que cada sustancia por separado

La administración de enalapril inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona y tiende a reducir el potasio inducido por hidroclorotiazida.

La combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético tiazídico produce un efecto sinérgico y también disminuye el riesgo de hipocalcemia provocado por el diurético solo.

Propiedades Farmacocinéticas:

La coadministración de enalapril e hidroclorotiazida en varias dosis tiene poco o ningún efecto en la biodisponibilidad de estas dos sustancias.

Enalapril maleato:

Absorción: el enalapril administrado por vía oral, se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones séricas máximas en el término de una hora. Los alimentos no alteran la absorción de enalapril maleato. La presencia de alimentos en el tubo digestivo no influye en la absorción de enalapril.

Distribución: el enalapril oral se hidroliza rápida y extensamente en enalaprilato, un potente inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina. El enalaprilato alcanza concentraciones máximas en el suero 3 a 4 horas de la administración por vía oral. En el intervalo de concentraciones que son terapéuticamente apropiadas, la unión de enalapril a las proteínas plasmáticas humanas no supera el 60 %.

Biotransformación: excepto por la conversión en enalaprilato, no hay indicios de un significativo metabolismo 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%).

Insuficiencia renal:

En insuficiencia renal la farmacocinética es comparable al individuo normal hasta 30ml/min de filtrado glomerular, con clearance de creatinina menores comienzan a incrementarse los niveles séricos.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
FEDRA MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

Hidroclorotiazida:

Absorción: la absorción oral de hidroclorotiazida es relativamente rápida.

La biodisponibilidad de hidroclorotiazida varía entre un 60% y un 80%. El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima varía entre 1,5 y 5 horas, con una media de unas 4 horas.

Distribución: la unión a proteínas es aproximadamente del 40%. Se ha comunicado que la semivida plasmática media en individuos en ayunas es de 5 a 15 horas.

Eliminación: La hidroclorotiazida se elimina rápidamente por el riñón y se excreta inalterada (>95%) en la orina. Al menos un 61% de la dosis oral se elimina inalterada al cabo de 24 horas.

En insuficiencia renal y cardiaca, así como en ancianos, el aclaramiento renal de hidroclorotiazida esta reducido, y la semivida de eliminación está aumentada. Los ancianos muestran también concentraciones plasmáticas máximas aumentadas.

POSOLOGIA Y FORMAS DE ADMINISTRACION:

En aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con diuréticos, se aconseja suspender la administración del mismo 2 ó 3 días antes de iniciar tratamiento con ENATRAL D 10/25.

Posología Inicial: 1/2 comprimido (5 mg de enalapril/ 12.5 mg de hidroclorotiazida) una vez al día.

Posología habitual: 1 comprimido (10 mg de enalapril / 25 mg de hidroclorotiazida) una vez al día.

Si es necesario puede aumentarse la dosis hasta un máximo de 2 comprimidos por día.

En aquellos pacientes que, recibiendo la dosis máxima de 2 comprimidos diarios, necesiten un mayor control, se deberán indicar dosis adicionales de enalapril o el agregado de otros agentes antihipertensivos no diuréticos.

Insuficiencia renal: en pacientes con clearance de creatinina >30 ml/min/1.73m² (creatinina sérica aproximada <= 3 mg/dl) no es necesario efectuar ajustes de la dosis. En pacientes con menor grado de filtración glomerular normalmente se utilizan diuréticos del asa, por lo cual no se recomienda el uso de ENATRAL D 10/25.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min),
- Anuria,
- Historial de angioedema asociado al tratamiento previo con inhibidores de la ECA,
- Angioedema idiopático o hereditario,
- Hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas,
- Segundo y tercer trimestre de embarazo
- Disfunción hepática grave/encefalopatía hepática,
- El uso concomitante de enalapril/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²)
- El uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

La evaluación del paciente debe incluir el estudio de la función renal antes de la iniciación del tratamiento y durante su transcurso cuando resulte apropiado.

Hipotensión y desequilibrio de electrolitos líquidos:

La hipotensión sintomática es poco frecuente en pacientes hipertensos no complicados. En pacientes hipertensos tratados con enalapril maleato/hidroclorotiazida, es más probable que se produzca hipotensión sintomática si el paciente ha sufrido una disminución en el volumen, por ejemplo: tratamiento con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos. Se debe realizar una determinación periódica de electrolitos séricos a intervalos apropiados en estos pacientes. Se debe



LABORATORIO AUSTRAL S.A.
FIRM. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

prestar especial atención a los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en quienes una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. En pacientes hipertensos con insuficiencia cardiaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Es más normal que se produzca en pacientes con fallo cardiaco de grado más grave, como se ve reflejado por el uso de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o disfunción renal.

Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si es necesario, debe recibir una infusión intravenosa de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores, que habitualmente se pueden administrar sin dificultad una vez que la presión arterial ha aumentado después del aumento de volumen.

Después de la repleción de volumen y establecimiento de la presión sanguínea satisfactoria, se puede reiniciar el tratamiento, ya sea en una dosis menor o de cualquiera de los componentes.

En algunos pacientes con fallo cardíaco que tienen presión sanguínea normal o baja, se puede producir una disminución adicional de la presión sanguínea sistémica con enalapril. Este efecto es anticipado y normalmente no es una razón para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se convierte en sintomática, puede ser necesaria una reducción o interrupción de la dosis de diuréticos y/o enalapril.

Insuficiencia renal:

Enalapril maleato / hidroclorotiazida no se debe administrar en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de la creatinina <80 ml/min y >30 ml/min.) hasta que la valoración de enalapril haya mostrado la necesidad de la dosis presente en esta formulación.

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistentes, han desarrollado incrementos en urea en sangre y creatinina cuando se ha administrado conjuntamente con un diurético. Si esto ocurre, el tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida se debe interrumpir. Esta situación puede aumentar la posibilidad de estenosis de la arteria renal subyacente.

Hiperpotasemia:

Con la combinación de enalapril y un diurético a dosis bajas no se puede excluir la posibilidad de que se produzca una hiperpotasemia. No obstante, la combinación de inhibidores de la ECA y diuréticos ahorradores de potasio no evita el desarrollo de hipopotasemia, en particular en pacientes diabéticos o con disfunción renal. El potasio plasmático se debe controlar regularmente.

Litio: la combinación de litio con enalapril y agentes diuréticos generalmente no se recomienda.

Diurético tiazídico el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico.

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del cáncer cutáneo no melanocítico. Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida de tal riesgo y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión sospechosa de la piel. Se indicaran 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 hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un cáncer cutáneo no melanocítico.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Otros agentes antihipertensivos: el uso concomitante de estos agentes 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.

Litio: se han detectado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar aún más los niveles de litio y aumentar el riesgo de toxicidad por litio con inhibidores de la ECA.

El uso de enalapril/hidroclorotiazida con litio no es recomendable, pero si a combinación fuera necesaria, se debe realizar el seguimiento riguroso de los niveles séricos de litio.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

Los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de angiotensina II, los inhibidores de la ECA o los diuréticos se puede ver atenuado por los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2.

La administración conjunta de AINEs (incluidos los inhibidores de la COX-2) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II o inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre e incremento del potasio sérico y pueden provocar el deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. En raras ocasiones, se puede reducir la función aguda, especialmente en pacientes con función renal alterada (pacientes ancianos o que están con depleción de volumen, incluidas las relativas al tratamiento con diuréticos).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo:

Inhibidores ECA: No está recomendado el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo. El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

A menos que se considere esencial la continuación con el tratamiento del inhibidor de la ECA, las pacientes que estén planeando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que dispongan de un perfil de seguridad establecido para su utilización durante el embarazo. Cuando se confirme un embarazo, se debe interrumpir un tratamiento con inhibidores de la ECA y, en caso apropiado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que el uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad en el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hipercalemia).

Si la exposición al inhibidor de la ECA ha ocurrido durante el segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar controles por ultrasonido de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA, deben ser observados cuidadosamente por si presentar hipotensión.

Hidroclorotiazida: existen datos limitados con el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar efectos fetales y neonatales tales como ictericia, alteración del balance electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe utilizar para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución en el volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria sin efectos beneficiosos en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe utilizar en casos de hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en situaciones raras donde no se puede utilizar ningún otro tratamiento.

Lactancia:

El uso de enalapril/hidroclorotiazida en la lactancia no está recomendado. No es recomendable en madres de recién nacidos prematuros y durante las primeras semanas después del parto, debido al riesgo hipotético de efectos renales y cardiovasculares. En caso de niños mayores, el uso de enalapril/hidroclorotiazida en madres lactantes se debe considerar si es necesario para la madre y si observa algún acontecimiento adverso al niño.

REACCIONES ADVERSAS:

Enalapril maleato/hidroclorotiazida son normalmente bien tolerados. Los efectos secundarios generalmente han sido leves y transitorios, y en la mayoría de los casos no han requerido la


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Por: MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas más comunes aturdimiento y fatiga son: dolor de cabeza y tos.

Se han notificado los siguientes efectos adversos no deseados para enalapril/hidroclorotiazida, en combinación o solos:

- **Infecciones e infestaciones:** sialadenitis (poco frecuente).
- **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:** cáncer de piel no melanoma (frecuencia no conocida).
- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** anemia, incluyendo anemia aplásica y hemolítica (poco frecuente). Neutropenia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la medula ósea, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes (frecuencia rara).
- **Trastornos del sistema inmunológico:** reacción anafiláctica (frecuencia rara).
- **Trastornos endócrinos:** síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (frecuencia no conocida).
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hipocalcemia, aumento del colesterol, aumento de triglicéridos, hiperuricemia (frecuente). Hipoglucemia, hipomagnesemia, gota, trastorno del equilibrio electrolítico, incluyendo hiponatremia (poco frecuente). Aumento de la glucosa en la sangre (frecuencia rara). Hipocalcemia (frecuencia muy rara).
- **Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos:** Dolor de cabeza, síncope, alteración del gusto, depresión (frecuente). Confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo, disminución de la libido, inquietud (poco frecuente). Alteraciones del sueño, trastornos del sueño, paresia (frecuencia rara).
- **Trastornos oculares:** visión borrosa (muy frecuente). Trastornos de acomodación transitorios, xantopsia (poco frecuente).
- **Trastornos del oído y del laberinto:** tinnitus (poco frecuente).
- **Trastornos cardíacos y vasculares:** mareos (muy frecuente). Hipotensión, hipotensión ortostática, alteraciones del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia (frecuente). Enrojecimiento, palpitaciones, vasculitis necrosante, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (poco frecuente). Fenómeno de Raynaud (frecuencia rara).
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Tos (muy frecuente). Disnea (frecuente). Rinorrea, dolor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma. Infiltrados pulmonares, dificultad respiratoria (frecuencia rara).
- **Trastornos gastrointestinales:** Nauseas (muy frecuente). Diarrea, dolor abdominal (frecuente). Ileo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, ulcera péptica, flatulencia (poco frecuente). Estomatitis/ulceraciones aftosas, glositis (frecuencia rara). Angioedema intestinal (muy raro).
- **Trastornos hepato biliares:** insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis (hepatocelular o colestásica), ictericia, colecistitis (frecuencia rara).
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción cutánea, hipersensibilidad/angioedema (frecuente). Sudoración, prurito, urticaria, alopecia, fotosensibilización (poco frecuente). Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrolisis epidérmica tóxica, púrpura, lupus eritematoso cutáneo, eritrodermia, pénfigo (frecuencia rara).
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** calambres musculares (frecuente). Artralgia (poco frecuente).
- **Trastornos renales y urinarios:** disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria (poco frecuente). Oliguria, nefritis intersticial (frecuencia rara).
- **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** impotencia (poco frecuente). Ginecomastia (frecuencia rara).
- **Trastornos generales:** astenia (muy frecuente). Dolor en el pecho, fatiga (frecuente). Malestar general, fiebre (poco frecuente).
- **Exploraciones complementarias:** hipercaliemia, aumento de la creatinina sérica (frecuente). Aumentos de urea en sangre, hiponatremia (poco frecuente). Elevaciones de las enzimas hepáticas el aumento de la bilirrubina sérica (frecuencia rara).

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA Y
APODERADA LEGAL

Sobredosificación:

No se conocen manifestaciones clínicas de sobredosis de enalapril maleato e hidroclorotiazida. La reacción más probable a una sobredosis de enalapril es la hipotensión arterial que se puede tratar con infusión intravenosa de solución salina normal.

Los signos y síntomas atribuibles a una sobredosis de hidroclorotiazida son los causados por la depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultantes de la diuresis excesiva.

Si también se administra digital, la hipokalemia puede acentuar las arritmias cardíacas. Interrumpir el tratamiento y controlar cuidadosamente al paciente.

Luego de la evaluación clínica, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: evacuación gástrica, corrección de la deshidratación, del equilibrio hidroelectrolítico y de la hipotensión. El enalaprilato puede ser removido de la circulación mediante hemodiálisis. No se han descrito antídotos específicos.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Policlínico Dr. A Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Presentación: Estuches conteniendo 20, 40 y 60 comprimidos para venta
Envase conteniendo 120, 200, 480, 540, 840 y 1200 comprimidos de Uso Hospitalario Exclusivo.

Conservación: Conservar en lugar seco a temperatura ambiente.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Lote:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Av. Olascoaga 943/951 (Q8300AWJ)
Neuquén - Argentina

Directora Técnica: Ma. Laura Rodríguez Ullate. Farmacéutica.

Bajo Licencia LEPETIT PHARMA SA

Fecha Última revisión: .../.../...


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-80643744- Prospectos - AUSTRAL - Certificado N°59290

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.22 16:29:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.22 16:29:37 -03:00

Proyecto de Prospecto

ENATRAL D 20/12,5

ENALAPRIL MALEATO 20 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12.50 mg

COMPRIMIDOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido de 20 mg/12.5 mg contiene: Enalapril maleato 20,00mg; Hidroclorotiazida 12,50 mg; Almidón de maíz 11,20; Carbonato ácido de sodio 10,40 mg; Celulosa microcristalina 61,20 mg; Lactosa granulada 67,00 mg; Óxido de hierro rojo 2,00 mg; Croscarmelosa sódica 3,80 mg; Estearato de magnesio 1,90 mg.

ACCION TERAPEUTICA:

Antihipertensivo. Vasodilatador. Diurético.
Cod. ATC C09BA02

INDICACIONES:

ENATRAL D 20/12,5 está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas:

La administración concomitante de enalapril e hidroclorotiazida reduce la presión sanguínea de forma más significativa que cada sustancia por separado

La administración de enalapril inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona y tiende a reducir el potasio inducido por hidroclorotiazida.

La combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético tiazídico produce un efecto sinérgico y también disminuye el riesgo de hipocalcemia provocado por el diurético solo.

Propiedades Farmacocinéticas:

La coadministración de enalapril e hidroclorotiazida en varias dosis tiene poco o ningún efecto en la biodisponibilidad de estas dos sustancias.

Enalapril maleato:

Absorción: el enalapril administrado por vía oral, se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones séricas máximas en el término de una hora. Los alimentos no alteran la absorción de enalapril maleato. La presencia de alimentos en el tubo digestivo no influye en la absorción de enalapril.

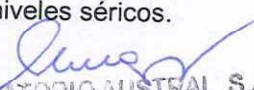
Distribución: el enalapril oral se hidroliza rápida y extensamente en enalaprilato, un potente inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina. El enalaprilato alcanza concentraciones máximas en el suero 3 a 4 horas de la administración por vía oral. En el intervalo de concentraciones que son terapéuticamente apropiadas, la unión de enalapril a las proteínas plasmáticas humanas no supera el 60 %.

Biotransformación: excepto por la conversión en enalaprilato, no hay indicios de un significativo metabolismo 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%).

Insuficiencia renal:

En insuficiencia renal la farmacocinética es comparable al individuo normal hasta 30ml/min de filtrado glomerular, con clearance de creatinina menores comienzan a incrementarse los niveles séricos.


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
DRA. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

Hidroclorotiazida:

Absorción: la absorción oral de hidroclorotiazida es relativamente rápida.

La biodisponibilidad de hidroclorotiazida varía entre un 60% y un 80%. El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima varía entre 1,5 y 5 horas, con una media de unas 4 horas.

Distribución: la unión a proteínas es aproximadamente del 40%. Se ha comunicado que la semivida plasmática media en individuos en ayunas es de 5 a 15 horas.

Eliminación: La hidroclorotiazida se elimina rápidamente por el riñón y se excreta inalterada (>95%) en la orina. Al menos un 61% de la dosis oral se elimina inalterada al cabo de 24 horas.

En insuficiencia renal y cardiaca, así como en ancianos, el aclaramiento renal de hidroclorotiazida esta reducido, y la semivida de eliminación está aumentada. Los ancianos muestran también concentraciones plasmáticas máximas aumentadas.

POSOLOGIA Y FORMAS DE ADMINISTRACION:

En aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con diuréticos, se aconseja suspender la administración del mismo 2 ó 3 días antes de iniciar tratamiento con ENATRAL D 20/12,5.

Posología habitual: 1 comprimido de ENATRAL D 20/12,5 una vez al día.

En caso de ser necesario puede aumentarse la dosis un máximo de 2 comprimidos de ENATRAL D 20/12,5 por día.

En aquellos pacientes que, recibiendo la dosis máxima de 2 comprimidos diarios de ENATRAL D 20/12,5 es necesario un mayor control, se deberán indicar dosis adicionales de enalapril o el agregado de otros agentes antihipertensivos no diuréticos.

Insuficiencia renal: los diuréticos tiazídicos son ineficaces en pacientes con clearance de creatinina de 30 ml/min o menores.

En pacientes con clearance de creatinina > 30ml/min, y < 80 ml/min, ENATRAL D 20/12,5 solo debería usarse luego de la titulación de dosis de sus componentes por separado.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min),
- Anuria,
- Historial de angioedema asociado al tratamiento previo con inhibidores de la ECA,
- Angioedema idiopático o hereditario,
- Hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas,
- Segundo y tercer trimestre de embarazo
- Disfunción hepática grave/encefalopatía hepática,
- El uso concomitante de enalapril/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²)
- El uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

La evaluación del paciente debe incluir el estudio de la función renal antes de la iniciación del tratamiento y durante su transcurso cuando resulte apropiado.

Hipotensión y desequilibrio de electrolitos líquidos:

La hipotensión sintomática es poco frecuente en pacientes hipertensos no complicados. En pacientes hipertensos tratados con enalapril maleato/hidroclorotiazida, es más probable que se produzca hipotensión sintomática si el paciente ha sufrido una disminución en el volumen, por ejemplo: tratamiento con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos. Se debe realizar una determinación periódica de electrolitos séricos a intervalos apropiados en estos pacientes. Se debe

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
DR. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLA
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

prestar especial atención a los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en quienes una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. En pacientes hipertensos con insuficiencia cardiaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Es más normal que se produzca en pacientes con fallo cardiaco de grado más grave, como se ve reflejado por el uso de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o disfunción renal.

Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si es necesario, debe recibir una infusión intravenosa de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores, que habitualmente se pueden administrar sin dificultad una vez que la presión arterial ha aumentado después del aumento de volumen.

Después de la repleción de volumen y establecimiento de la presión sanguínea satisfactoria, se puede reiniciar el tratamiento, ya sea en una dosis menor o de cualquiera de los componentes.

En algunos pacientes con fallo cardíaco que tienen presión sanguínea normal o baja, se puede producir una disminución adicional de la presión sanguínea sistémica con enalapril. Este efecto es anticipado y normalmente no es una razón para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se convierte en sintomática, puede ser necesaria una reducción o interrupción de la dosis de diuréticos y/o enalapril.

Insuficiencia renal:

Enalapril maleato / hidroclorotiazida no se debe administrar en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de la creatinina <80 ml/min y >30 ml/min.) hasta que la valoración de enalapril haya mostrado la necesidad de la dosis presente en esta formulación.

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistentes, han desarrollado incrementos en urea en sangre y creatinina cuando se ha administrado conjuntamente con un diurético. Si esto ocurre, el tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida se debe interrumpir. Esta situación puede aumentar la posibilidad de estenosis de la arteria renal subyacente.

Hiperpotasemia:

Con la combinación de enalapril y un diurético a dosis bajas no se puede excluir la posibilidad de que se produzca una hiperpotasemia. No obstante, la combinación de inhibidores de la ECA y diuréticos ahorradores de potasio no evita el desarrollo de hipopotasemia, en particular en pacientes diabéticos o con disfunción renal. El potasio plasmático se debe controlar regularmente.

Litio: la combinación de litio con enalapril y agentes diuréticos generalmente no se recomienda.

Diurético tiazídico el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico.

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del cáncer cutáneo no melanocítico. Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida de tal riesgo y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión sospechosa de la piel. Se indicaran 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 hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un cáncer cutáneo no melanocítico.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Otros agentes antihipertensivos: el uso concomitante de estos agentes 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.

Litio: se han detectado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar aún más los niveles de litio y aumentar el riesgo de toxicidad por litio con inhibidores de la ECA.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Firma: MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA Y
APODERADA LEGAL

El uso de enalapril/hidroclorotiazida con litio no es recomendable, pero si a combinación fuera necesaria, se debe realizar el seguimiento riguroso de los niveles séricos de litio.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

Los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de angiotensina II, los inhibidores de la ECA o los diuréticos se puede ver atenuado por los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2.

La administración conjunta de AINEs (incluidos los inhibidores de la COX-2) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II o inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre e incremento del potasio sérico y pueden provocar el deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. En raras ocasiones, se puede reducir la función aguda, especialmente en pacientes con función renal alterada (pacientes ancianos o que están con depleción de volumen, incluidas las relativas al tratamiento con diuréticos).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo:

Inhibidores ECA: No está recomendado el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo. El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

A menos que se considere esencial la continuación con el tratamiento del inhibidor de la ECA, las pacientes que estén planeando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que dispongan de un perfil de seguridad establecido para su utilización durante el embarazo. Cuando se confirme un embarazo, se debe interrumpir un tratamiento con inhibidores de la ECA y, en caso apropiado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que el uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad en el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hipercalemia).

Si la exposición al inhibidor de la ECA ha ocurrido durante el segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar controles por ultrasonido de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA, deben ser observados cuidadosamente por si presentar hipotensión.

Hidroclorotiazida: existen datos limitados con el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar efectos fetales y neonatales tales como ictericia, alteración del balance electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe utilizar para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución en el volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria sin efectos beneficiosos en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe utilizar en casos de hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en situaciones raras donde no se puede utilizar ningún otro tratamiento.

Lactancia:

El uso de enalapril/hidroclorotiazida en la lactancia no está recomendado. No es recomendable en madres de recién nacidos prematuros y durante las primeras semanas después del parto, debido al riesgo hipotético de efectos renales y cardiovasculares. En caso de niños mayores, el uso de enalapril/hidroclorotiazida en madres lactantes se debe considerar si es necesario para la madre y si observa algún acontecimiento adverso al niño.

REACCIONES ADVERSAS:

Enalapril maleato/hidroclorotiazida son normalmente bien tolerados. Los efectos secundarios generalmente han sido leves y transitorios, y en la mayoría de los casos no han requerido la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas más comunes aturdimiento y fatiga son: dolor de cabeza y tos.

LABORATORIO FARMACÉUTICO S.A.
FARM. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
GERENTORA TÉCNICA Y APODERADA LEGAL

Se han notificado los siguientes efectos adversos no deseados para enalapril/hidroclorotiazida, en combinación o solos:

- **Infecciones e infestaciones:** sialadenitis (poco frecuente).
- **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:** cáncer de piel no melanoma (frecuencia no conocida).
- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** anemia, incluyendo anemia aplásica y hemolítica (poco frecuente). Neutropenia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la medula ósea, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes (frecuencia rara).
- **Trastornos del sistema inmunológico:** reacción anafiláctica (frecuencia rara).
- **Trastornos endócrinos:** síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (frecuencia no conocida).
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hipocalemia, aumento del colesterol, aumento de triglicéridos, hiperuricemia (frecuente). Hipoglucemia, hipomagnesemia, gota, trastorno del equilibrio electrolítico, incluyendo hiponatremia (poco frecuente). Aumento de la glucosa en la sangre (frecuencia rara). Hipercalcemia (frecuencia muy rara).
- **Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos:** Dolor de cabeza, síncope, alteración del gusto, depresión (frecuente). Confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo, disminución de la libido, inquietud (poco frecuente). Alteraciones del sueño, trastornos del sueño, paresia (frecuencia rara).
- **Trastornos oculares:** visión borrosa (muy frecuente). Trastornos de acomodación transitorios, xantopsia (poco frecuente).
- **Trastornos del oído y del laberinto:** tinnitus (poco frecuente).
- **Trastornos cardíacos y vasculares:** mareos (muy frecuente). Hipotensión, hipotensión ortostática, alteraciones del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia (frecuente). Enrojecimiento, palpitaciones, vasculitis necrosante, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (poco frecuente). Fenómeno de Raynaud (frecuencia rara).
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Tos (muy frecuente). Disnea (frecuente). Rinorrea, dolor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma. Infiltrados pulmonares, dificultad respiratoria (frecuencia rara).
- **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas (muy frecuente). Diarrea, dolor abdominal (frecuente). Ileo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica, flatulencia (poco frecuente). Estomatitis/ulceraciones aftosas, glositis (frecuencia rara). Angioedema intestinal (muy raro).
- **Trastornos hepatobiliares:** insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis (hepatocelular o colestásica), ictericia, colecistitis (frecuencia rara).
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción cutánea, hipersensibilidad/angioedema (frecuente). Sudoración, prurito, urticaria, alopecia, fotosensibilización (poco frecuente). Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrosis epidérmica tóxica, púrpura, lupus eritematoso cutáneo, eritrodermia, pénfigo (frecuencia rara).
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** calambres musculares (frecuente). Artralgia (poco frecuente).
- **Trastornos renales y urinarios:** disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria (poco frecuente). Oliguria, nefritis intersticial (frecuencia rara).
- **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** impotencia (poco frecuente). Ginecomastia (frecuencia rara).
- **Trastornos generales:** astenia (muy frecuente). Dolor en el pecho, fatiga (frecuente). Malestar general, fiebre (poco frecuente).
- **Exploraciones complementarias:** hipercalemia, aumento de la creatinina sérica (frecuente). Aumentos de urea en sangre, hiponatremia (poco frecuente). Elevaciones de las enzimas hepáticas y el aumento de la bilirrubina sérica (frecuencia rara).

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARÍA LAURA RODRÍGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA Y
APODERADA LEGAL

Sobredosificación:

No se conocen manifestaciones clínicas de sobredosis de enalapril maleato e hidroclorotiazida. La reacción más probable a una sobredosis de enalapril es la hipotensión arterial que se puede tratar con infusión intravenosa de solución salina normal.

Los signos y síntomas atribuibles a una sobredosis de hidroclorotiazida son los causados por la depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultantes de la diuresis excesiva.

Si también se administra digital, la hipokalemia puede acentuar las arritmias cardíacas. Interrumpir el tratamiento y controlar cuidadosamente al paciente.

Luego de la evaluación clínica, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: evacuación gástrica, corrección de la deshidratación, del equilibrio hidroelectrolítico y de la hipotensión. El enalaprilato puede ser removido de la circulación mediante hemodialis. No se han descrito antídotos específicos.

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

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

Policlínico Dr. A Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Presentación: Estuches conteniendo 20, 40 y 60 comprimidos para venta
Envase conteniendo 120, 200, 480, 540, 840 y 1200 comprimidos de Uso Hospitalario Exclusivo.

Conservación: Conservar en lugar seco a temperatura ambiente.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Lote:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....

LABORATORIO AUSTRAL S.A.

Av. Olascoaga 943/951 (Q8300AWJ)

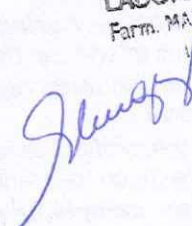
Neuquén - Argentina

Directora Técnica: Ma. Laura Rodríguez Ullate. Farmacéutica.

Bajo Licencia LEPETIT PHARMA SA

Fecha Última revisión:../.../...

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MA. LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA Y
APODERADA LEGAL





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-80643744 - Prospectos 2- AUSTRAL - Certificado N59290

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.22 16:29:10 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.22 16:29:11 -03:00

ENATRAL D 10/25

ENALAPRIL MALEATO 10 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

COMPRIMIDOS

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- ✓ Este medicamento se le ha recetado a Ud. No debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- ✓ Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si experimenta un efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ENATRAL D 10/25 y para qué se utiliza?
2. Qué necesita saber antes de tomar ENATRAL D 10/25?
3. Como tomar ENATRAL D 10/25?
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de ENATRAL D10/25.
6. Información adicional.

1. Qué es ENATRAL D 10/25 y para que se utiliza?

ENATRAL D 10/25 contiene una combinación de enalapril e hidroclorotiazida y se usa como antihipertensivo. Vasodilatador. Diurético.

ENATRAL D 10/25 está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial.

2. Qué necesita saber antes de tomar ENATRAL D 10/25?

No tome Enalapril/Hidroclorotiazida

- si es alérgico a enalapril, a hidroclorotiazida o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- si es alérgico a medicamentos derivados de la sulfonamida (por ejemplo: sulfametoxazol).
- si previamente ha padecido hinchazón de las extremidades, cara, labios, garganta, boca o lengua (angioedema) cuando ha sido tratado con otros medicamentos pertenecientes al grupo de medicamentos llamado inhibidores de la ECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), o bajo cualquier otra circunstancia.
- si un miembro de su familia ha padecido previamente hinchazón de las extremidades, cara, labios, garganta, boca o lengua (angioedema),
- si tiene problemas graves de riñón, o problemas para orinar.
- si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskirén,
- si tiene problemas graves de hígado o un trastorno neurológico como consecuencia de problemas graves de hígado (encefalopatía hepática),
- si está embarazada de más de 3 meses (también es mejor evitar enalapril maleato/hidroclorotiazida en el comienzo del embarazo).
- si ha tomado o está tomando sacubitril/valsartán, un medicamento utilizado para tratar un tipo de insuficiencia cardíaca a largo plazo (crónica) en adultos, pues el riesgo de angioedema (Inflamación rápida debajo de la piel en un área como la garganta) es elevado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La evaluación del paciente debe incluir el estudio de la función renal antes de la iniciación del tratamiento y durante su transcurso cuando resulte apropiado.

Hipotensión y desequilibrio de electrolitos líquidos:

La hipotensión sintomática es poco frecuente en pacientes hipertensos no complicados. En pacientes hipertensos tratados con enalapril/hidroclorotiazida, es más probable que se produzca hipotensión sintomática si el paciente ha sufrido una disminución en el volumen, por ejemplo: tratamiento con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos. Se debe realizar una determinación periódica de electrolitos séricos a intervalos apropiados en estos pacientes. Se debe prestar especial atención a los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en quienes una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. En pacientes hipertensos con insuficiencia cardiaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Es más normal que se produzca en pacientes con fallo cardiaco de grado más grave, como se ve reflejado por el uso de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o disfunción renal.

Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si es necesario, debe recibir una infusión intravenosa de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores, que habitualmente se pueden administrar sin dificultad una vez que la presión arterial ha aumentado después del aumento de volumen.

Después de la repleción de volumen y establecimiento de la presión sanguínea satisfactoria, se puede reiniciar el tratamiento, ya sea en una dosis menor o de cualquiera de los componentes.

En algunos pacientes con fallo cardiaco que tienen presión sanguínea normal o baja, se puede producir una disminución adicional de la presión sanguínea sistémica con enalapril. Este efecto es anticipado y normalmente no es una razón para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se convierte en sintomática, puede ser necesaria una reducción o interrupción de la dosis de diuréticos y/o enalapril.

Insuficiencia renal:

Enalapril / hidroclorotiazida no se debe administrar en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de la creatinina <80 ml/min y >30 ml/min.) hasta que la valoración de enalapril haya mostrado la necesidad de la dosis presente en esta formulación.

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistentes, han desarrollado incrementos en urea en sangre y creatinina cuando se ha administrado conjuntamente con un diurético. Si esto ocurre, el tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida se debe interrumpir. Esta situación puede aumentar la posibilidad de estenosis de la arteria renal subyacente.

Hiperpotasemia:

Con la combinación de enalapril y un diurético a dosis bajas no se puede excluir la posibilidad de que se produzca una hiperpotasemia. No obstante, la combinación de inhibidores de la ECA y diuréticos ahorradores de potasio no evita el desarrollo de hipopotasemia, en particular en pacientes diabéticos o con disfunción renal. El potasio plasmático se debe controlar regularmente.

Litio: la combinación de litio con enalapril y agentes diuréticos generalmente no se recomienda.

Diurético tiazídico el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico.

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del cáncer cutáneo no melanocítico. Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida de tal riesgo y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión sospechosa de la piel. Se indicaran 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 se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un cáncer cutáneo no melanocítico.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Otros agentes antihipertensivos: el uso concomitante de estos agentes 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.

Litio: se han detectado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar aún más los niveles de litio y aumentar el riesgo de toxicidad por litio con inhibidores de la ECA.

El uso de enalapril/hidroclorotiazida con litio no es recomendable, pero si a combinación fuera necesaria, se debe realizar el seguimiento riguroso de los niveles séricos de litio.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

Los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de angiotensina II, los inhibidores de la ECA o los diuréticos se puede ver atenuado por los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2.

La administración conjunta de AINEs (incluidos los inhibidores de la COX-2) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II o inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre e incremento del potasio sérico y pueden provocar el deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. En raras ocasiones, se puede reducir la función aguda, especialmente en pacientes con función renal alterada (pacientes ancianos o que están con depleción de volumen, incluidas las relativas al tratamiento con diuréticos).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo:

Inhibidores ECA: No está recomendado el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo. El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

A menos que se considere esencial la continuación con el tratamiento del inhibidor de la ECA, las pacientes que estén planeando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que dispongan de un perfil de seguridad establecido para su utilización durante el embarazo. Cuando se confirme un embarazo, se debe interrumpir un tratamiento con inhibidores de la ECA y, en caso apropiado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que el uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad en el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hipercalemia).

Si la exposición al inhibidor de la ECA ha ocurrido durante el segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar controles por ultrasonido de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA, deben ser observados cuidadosamente por si presentar hipotensión.

Hidroclorotiazida: existen datos limitados con el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar efectos fetales y neonatales tales como ictericia, alteración del balance electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe utilizar para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución en el volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria sin efectos beneficiosos en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe utilizar en casos de hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en situaciones raras donde no se puede utilizar ningún otro tratamiento.

Lactancia:

El uso de enalapril/hidroclorotiazida en la lactancia no está recomendado. No es recomendable en madres de recién nacidos prematuros y durante las primeras semanas después del parto, debido al riesgo hipotético de efectos renales y cardiovasculares. En caso de niños mayores, el uso de enalapril/hidroclorotiazida en madres lactantes se debe considerar si es necesario para la madre y si observa algún acontecimiento adverso al niño.

3. Como tomar ENATRAL D 10/25


Su médico evaluará la dosis adecuada, dependiendo de su afección y de si esta tomando otros medicamentos.

En aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con diuréticos, se aconseja suspender la administración del mismo 2 ó 3 días antes de iniciar tratamiento con ENATRAL D 10/25.

Posología Inicial: 1/2 comprimido (5 mg de enalapril/ 12.5 mg de hidroclorotiazida) una vez al día.

Posología habitual: 1 comprimido (10 mg de enalapril / 25 mg de hidroclorotiazida) una vez al día.

Si es necesario puede aumentarse la dosis hasta un máximo de 2 comprimidos por día.


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Escriba. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

En aquellos pacientes que, recibiendo la dosis máxima de 2 comprimidos diarios, necesiten un mayor control, se deberán indicar dosis adicionales de enalapril o el agregado de otros agentes antihipertensivos no diuréticos.

Insuficiencia renal: en pacientes con clearance de creatinina >30 ml/min/1.73m² (creatinina sérica aproximada ≤ 3 mg/dl) no es necesario efectuar ajustes de la dosis. En pacientes con menor grado de filtración glomerular normalmente se utilizan diuréticos del asa, por lo cual no se recomienda el uso de ENATRAL D 10/25.

Si toma más ENATRAL D 10/25 del que debiera, consulte inmediatamente a su médico, farmacéutico o llame al Servicio de Toxicología indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Los probables síntomas serían sensación de mareo o vértigo debido a un descenso repentino o excesivo de la tensión arterial, sed excesiva, desorientación, disminución de la producción de orina y/o taquicardia.

Si olvido tomar ENATRAL D 10/25, no tome dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Límitese a tomar la dosis siguiente del modo habitual.

Si interrumpe el tratamiento con ENATRAL D 10/25, su médico le indicara la duración del tratamiento. No suspenda el tratamiento antes o de forma brusca, ya que su problema podría volver a aparecer o podría sufrir otros síntomas.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles Efectos Adversos

Enalapril/hidroclorotiazida son normalmente bien tolerados. Los efectos secundarios generalmente han sido leves y transitorios, y en la mayoría de los casos no han requerido la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas más comunes aturdimiento y fatiga son: dolor de cabeza y tos.

Se han notificado los siguientes efectos adversos no deseados para enatral/hidroclorotiazida, en combinación o solos:

- **Infecciones e infestaciones:** sialadenitis (poco frecuente).
- **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:** cáncer de piel no melanoma (frecuencia no conocida).
- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** anemia, incluyendo anemia aplásica y hemolítica (poco frecuente). Neutropenia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes (frecuencia rara).
- **Trastornos del sistema inmunológico:** reacción anafiláctica (frecuencia rara).
- **Trastornos endócrinos:** síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (frecuencia no conocida).
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hipocalemia, aumento del colesterol, aumento de triglicéridos, hiperuricemia (frecuente). Hipoglucemia, hipomagnesemia, gota, trastorno del equilibrio electrolítico, incluyendo hiponatremia (poco frecuente). Aumento de la glucosa en la sangre (frecuencia rara). Hipocalcemia (frecuencia muy rara).
- **Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos:** Dolor de cabeza, síncope, alteración del gusto, depresión (frecuente). Confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo, disminución de la libido, inquietud (poco frecuente). Alteraciones del sueño, trastornos del sueño, parestesia (frecuencia rara).
- **Trastornos oculares:** visión borrosa (muy frecuente). Trastornos de acomodación transitorios, xantopsia (poco frecuente).
- **Trastornos del oído y del laberinto:** tinnitus (poco frecuente).
- **Trastornos cardiacos y vasculares:** mareos (muy frecuente). Hipotensión, hipotensión ortostática, alteraciones del ritmo cardiaco, angina de pecho, taquicardia (frecuente). Enrojecimiento, palpitaciones, vasculitis necrosante, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (poco frecuente). Fenómeno de Raynaud (frecuencia rara).
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Tos (muy frecuente). Disnea (frecuente). Rinorrea, dolor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma. Infiltrados pulmonares, dificultad respiratoria (frecuencia rara).
- **Trastornos gastrointestinales:** Nauseas (muy frecuente). Diarrea, dolor abdominal (frecuente). Ileo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, ulcera péptica, flatulencia (poco frecuente). Estomatitis/ulceraciones aftosas, glositis (frecuencia rara). Angioedema intestinal (muy raro).

- **Trastornos hepatobiliares:** insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis (hepatocelular o colestásica), ictericia, colecistitis (frecuencia rara).
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción cutánea, hipersensibilidad/angioedema (frecuente). Sudoración, prurito, urticaria, alopecia, fotosensibilización (poco frecuente). Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrolisis epidérmica tóxica, púrpura, lupus eritematoso cutáneo, eritrodermia, pénfigo (frecuencia rara).
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** calambres musculares (frecuente). Artralgia (poco frecuente).
- **Trastornos renales y urinarios:** disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria (poco frecuente). Oliguria, nefritis intersticial (frecuencia rara).
- **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** impotencia (poco frecuente). Ginecomastia (frecuencia rara).
- **Trastornos generales:** astenia (muy frecuente). Dolor en el pecho, fatiga (frecuente). Malestar general, fiebre (poco frecuente).
- **Exploraciones complementarias:** hipercaliemia, aumento de la creatinina sérica (frecuente). Aumentos de urea en sangre, hiponatremia (poco frecuente). Elevaciones de las enzimas hepáticas el aumento de la bilirrubina sérica (frecuencia rara).

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

5. **Conservación:**

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente.

6. **Contenido del envase:**

Estuches conteniendo 20, 40 y 60 comprimidos para venta

Envase conteniendo 120, 200, 480, 540, 840 y 1200 comprimidos de Uso Hospitalario Exclusivo.

Cada comprimido de 10 mg/25 mg contiene: Enalapril maleato 10,00mg; Hidroclorotiazida 25,00 mg; Almidón de maíz 11,20; Carbonato ácido de sodio 5,20 mg; Celulosa microcristalina 54,00 mg; Lactosa granulada 58,50 mg; Óxido de hierro rojo 1,00 mg; Croscarmelosa sódica 3,40 mg; Estearato de magnesio 1,70 mg.

“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”

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Lote:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....

LABORATORIO AUSTRAL S.A.

Av. Olascoaga 943/951 (Q8300AWJ)
Neuquén - Argentina

Directora Técnica: Ma. Laura Rodríguez Ullate. Farmacéutica.

Bajo Licencia LEPETIT PHARMA SA

Fecha Última revisión:..../..../..


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Escriba. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA Y
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-80643744- Inf. pacientes - AUSTRAL - Certificado N59.290

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.22 16:28:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.22 16:28:47 -03:00

ENATRAL D 20/12,5

ENALAPRIL MALEATO 20 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12.50 mg

COMPRIMIDOS

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- ✓ Este medicamento se le ha recetado a Ud. No debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- ✓ Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si experimenta un efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ENATRAL D 20/12,5 y para qué se utiliza?
2. Qué necesita saber antes de tomar ENATRAL D 20/12,5?
3. Como tomar ENATRAL D 20/12,5?
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de ENATRAL D20/12,5.
6. Información adicional.

1. Qué es ENATRAL D 20/12,5 y para que se utiliza?

ENATRAL D 20/12,5 contiene una combinación de enalapril e hidroclorotiazida y se usa como antihipertensivo. Vasodilatador. Diurético.

ENATRAL D 20/12,5 está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial.

2. Qué necesita saber antes de tomar ENATRAL D 20/12,5?

No tome Enalapril/Hidroclorotiazida

- si es alérgico a enalapril, a hidroclorotiazida o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- si es alérgico a medicamentos derivados de la sulfonamida (por ejemplo: sulfametoxazol).
- si previamente ha padecido hinchazón de las extremidades, cara, labios, garganta, boca o lengua (angioedema) cuando ha sido tratado con otros medicamentos pertenecientes al grupo de medicamentos llamado inhibidores de la ECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), o bajo cualquier otra circunstancia.
- si un miembro de su familia ha padecido previamente hinchazón de las extremidades, cara, labios, garganta, boca o lengua (angioedema),
- si tiene problemas graves de riñón, o problemas para orinar.
- si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskirén,
- si tiene problemas graves de hígado o un trastorno neurológico como consecuencia de problemas graves de hígado (encefalopatía hepática),
- si está embarazada de más de 3 meses (también es mejor evitar enalapril maleato/hidroclorotiazida en el comienzo del embarazo).
- si ha tomado o está tomando sacubitril/valsartán, un medicamento utilizado para tratar un tipo de insuficiencia cardiaca a largo plazo (crónica) en adultos, pues el riesgo de angioedema (Inflamación rápida debajo de la piel en un área como la garganta) es elevado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La evaluación del paciente debe incluir el estudio de la función renal antes de la iniciación del tratamiento y durante su transcurso cuando resulte apropiado.


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
MARÍA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA Y
APODERADA LEGAL

Hipotensión y desequilibrio de electrolitos líquidos:

La hipotensión sintomática es poco frecuente en pacientes hipertensos no complicados. En pacientes hipertensos tratados con enalapril/hidroclorotiazida, es más probable que se produzca hipotensión sintomática si el paciente ha sufrido una disminución en el volumen, por ejemplo: tratamiento con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos. Se debe realizar una determinación periódica de electrolitos séricos a intervalos apropiados en estos pacientes. Se debe prestar especial atención a los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en quienes una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. En pacientes hipertensos con insuficiencia cardiaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Es más normal que se produzca en pacientes con fallo cardiaco de grado más grave, como se ve reflejado por el uso de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o disfunción renal.

Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si es necesario, debe recibir una infusión intravenosa de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores, que habitualmente se pueden administrar sin dificultad una vez que la presión arterial ha aumentado después del aumento de volumen.

Después de la repleción de volumen y establecimiento de la presión sanguínea satisfactoria, se puede reiniciar el tratamiento, ya sea en una dosis menor o de cualquiera de los componentes.

En algunos pacientes con fallo cardiaco que tienen presión sanguínea normal o baja, se puede producir una disminución adicional de la presión sanguínea sistémica con enalapril. Este efecto es anticipado y normalmente no es una razón para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se convierte en sintomática, puede ser necesaria una reducción o interrupción de la dosis de diuréticos y/o enalapril.

Insuficiencia renal:

Enalapril / hidroclorotiazida no se debe administrar en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de la creatinina <80 ml/min y >30 ml/min.) hasta que la valoración de enalapril haya mostrado la necesidad de la dosis presente en esta formulación.

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistentes, han desarrollado incrementos en urea en sangre y creatinina cuando se ha administrado conjuntamente con un diurético. Si esto ocurre, el tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida se debe interrumpir. Esta situación puede aumentar la posibilidad de estenosis de la arteria renal subyacente.

Hiperpotasemia:

Con la combinación de enalapril y un diurético a dosis bajas no se puede excluir la posibilidad de que se produzca una hiperpotasemia. No obstante, la combinación de inhibidores de la ECA y diuréticos ahorradores de potasio no evita el desarrollo de hipopotasemia, en particular en pacientes diabéticos o con disfunción renal. El potasio plasmático se debe controlar regularmente.

Litio: la combinación de litio con enalapril y agentes diuréticos generalmente no se recomienda.

Diurético tiazídico el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico.

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del cáncer cutáneo no melanocítico. Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida de tal riesgo y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión sospechosa de la piel. Se indicaran 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 hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un cáncer cutáneo no melanocítico.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Otros agentes antihipertensivos: el uso concomitante de estos agentes 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.

Litio: se han detectado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar aún más los niveles de litio y aumentar el riesgo de toxicidad por litio con inhibidores de la ECA.

El uso de enalapril/hidroclorotiazida con litio no es recomendable, pero si a combinación fuera necesaria, se debe realizar el seguimiento riguroso de los niveles séricos de litio.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

Los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de angiotensina II, los inhibidores de la ECA o los diuréticos se puede ver atenuado por los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2.

La administración conjunta de AINEs (incluidos los inhibidores de la COX-2) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II o inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre e incremento del potasio sérico y pueden provocar el deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. En raras ocasiones, se puede reducir la función aguda, especialmente en pacientes con función renal alterada (pacientes ancianos o que están con depleción de volumen, incluidas las relativas al tratamiento con diuréticos).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo:

Inhibidores ECA: No está recomendado el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo. El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

A menos que se considere esencial la continuación con el tratamiento del inhibidor de la ECA, las pacientes que estén planeando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que dispongan de un perfil de seguridad establecido para su utilización durante el embarazo. Cuando se confirme un embarazo, se debe interrumpir un tratamiento con inhibidores de la ECA y, en caso apropiado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que el uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad en el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hipercalemia).

Si la exposición al inhibidor de la ECA ha ocurrido durante el segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar controles por ultrasonido de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA, deben ser observados cuidadosamente por si presentar hipotensión.

Hidroclorotiazida: existen datos limitados con el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar efectos fetales y neonatales tales como ictericia, alteración del balance electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe utilizar para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución en el volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria sin efectos beneficiosos en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe utilizar en casos de hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en situaciones raras donde no se puede utilizar ningún otro tratamiento.

Lactancia:

El uso de enalapril/hidroclorotiazida en la lactancia no está recomendado. No es recomendable en madres de recién nacidos prematuros y durante las primeras semanas después del parto, debido al riesgo hipotético de efectos renales y cardiovasculares. En caso de niños mayores, el uso de enalapril/hidroclorotiazida en madres lactantes se debe considerar si es necesario para la madre y si observa algún acontecimiento adverso al niño.

3. Como tomar ENATRAL D 20/12,5

Su médico evaluará la dosis adecuada, dependiendo de su afección y de si está tomando otros medicamentos.

En aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con diuréticos, se aconseja suspender la administración del mismo 2 ó 3 días antes de iniciar tratamiento con **ENATRAL D 20/12,5**.

Posología habitual: 1 comprimido de **ENATRAL D 20/12,5** una vez al día.

En caso de ser necesario puede aumentarse la dosis un máximo de 2 comprimidos de **ENATRAL D 20/12,5** por día.


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Papel. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

En aquellos pacientes que, recibiendo la dosis máxima de 2 comprimidos diarios de **ENATRAL D 20/12,5** es necesario un mayor control, se deberán indicar dosis adicionales de enalapril o el agregado de otros agentes antihipertensivos no diuréticos.

Insuficiencia renal: los diuréticos tiazídicos son ineficaces en pacientes con clearance de creatinina de 30 ml/min o menores.

En pacientes con clearance de creatinina > 30ml/min, y < 80 ml/min, **ENATRAL D 20/12,5** solo debería usarse luego de la titulación de dosis de sus componentes por separado.

Si toma más ENATRAL D 20/12,5 del que debiera, consulte inmediatamente a su médico, farmacéutico o llame al Servicio de Toxicología indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Los probables síntomas serían sensación de mareo o vértigo debido a un descenso repentino o excesivo de la tensión arterial, sed excesiva, desorientación, disminución de la producción de orina y/o taquicardia.

Si olvido tomar ENATRAL D 20/12,5, no tome dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Límitese a tomar la dosis siguiente del modo habitual.

Si interrumpe el tratamiento con ENATRAL D 20/12,5, su médico le indicara la duración del tratamiento. No suspenda el tratamiento antes o de forma brusca, ya que su problema podría volver a aparecer o podría sufrir otros síntomas.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles Efectos Adversos

Enalapril/hidroclorotiazida son normalmente bien tolerados. Los efectos secundarios generalmente han sido leves y transitorios, y en la mayoría de los casos no han requerido la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas más comunes aturdimiento y fatiga son: dolor de cabeza y tos.

Se han notificado los siguientes efectos adversos no deseados para enatral/hidroclorotiazida, en combinación o solos:

- **Infecciones e infestaciones:** sialadenitis (poco frecuente).
- **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:** cáncer de piel no melanoma (frecuencia no conocida).
- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** anemia, incluyendo anemia aplásica y hemolítica (poco frecuente). Neutropenia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes (frecuencia rara).
- **Trastornos del sistema inmunológico:** reacción anafiláctica (frecuencia rara).
- **Trastornos endócrinos:** síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (frecuencia no conocida).
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hipocalcemia, aumento del colesterol, aumento de triglicéridos, hiperuricemia (frecuente). Hipoglucemia, hipomagnesemia, gota, trastorno del equilibrio electrolítico, incluyendo hiponatremia (poco frecuente). Aumento de la glucosa en la sangre (frecuencia rara). Hipercalcemia (frecuencia muy rara).
- **Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos:** Dolor de cabeza, síncope, alteración del gusto, depresión (frecuente). Confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo, disminución de la libido, inquietud (poco frecuente). Alteraciones del sueño, trastornos del sueño, parestesia (frecuencia rara).
- **Trastornos oculares:** visión borrosa (muy frecuente). Trastornos de acomodación transitorios, xantopsia (poco frecuente).
- **Trastornos del oído y del laberinto:** tinnitus (poco frecuente).
- **Trastornos cardíacos y vasculares:** mareos (muy frecuente). Hipotensión, hipotensión ortostática, alteraciones del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia (frecuente). Enrojecimiento, palpitaciones, vasculitis necrosante, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (poco frecuente). Fenómeno de Raynaud (frecuencia rara).
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Tos (muy frecuente). Disnea (frecuente). Rinorrea, dolor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma. Infiltrados pulmonares, dificultad respiratoria (frecuencia rara).
- **Trastornos gastrointestinales:** Nauseas (muy frecuente). Diarrea, dolor abdominal (frecuente). Ileo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica, flatulencia (poco frecuente). Estomatitis/ulceraciones aftosas, glositis (frecuencia rara). Angioedema intestinal (muy raro).

- **Trastornos hepato biliares:** insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis (hepatocelular o colestásica), ictericia, colecistitis (frecuencia rara).
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción cutánea, hipersensibilidad/angioedema (frecuente). Sudoración, prurito, urticaria, alopecia, fotosensibilización (poco frecuente). Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrosis epidérmica tóxica, púrpura, lupus eritematoso cutáneo, eritrodermia, pénfigo (frecuencia rara).
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** calambres musculares (frecuente). Artralgia (poco frecuente).
- **Trastornos renales y urinarios:** disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria (poco frecuente). Oliguria, nefritis intersticial (frecuencia rara).
- **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** impotencia (poco frecuente). Ginecomastia (frecuencia rara).
- **Trastornos generales:** astenia (muy frecuente). Dolor en el pecho, fatiga (frecuente). Malestar general, fiebre (poco frecuente).
- **Exploraciones complementarias:** hipercaliemia, aumento de la creatinina sérica (frecuente). Aumentos de urea en sangre, hiponatremia (poco frecuente). Elevaciones de las enzimas hepáticas el aumento de la bilirrubina sérica (frecuencia rara).

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

5. Conservación:

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente.

6. Contenido del envase:

Estuches conteniendo 20, 40 y 60 comprimidos para venta

Envase conteniendo 120, 200, 480, 540, 840 y 1200 comprimidos de Uso Hospitalario Exclusivo.

Cada comprimido de 20 mg/12.5 mg contiene: Enalapril maleato 20,00mg; Hidroclorotiazida 12,50 mg; Almidón de maíz 11,20; Carbonato ácido de sodio 10,40 mg; Celulosa microcristalina 61,20 mg; Lactosa granulada 67,00 mg; Óxido de hierro rojo 2,00 mg; Croscarmelosa sódica 3,80 mg; Estearato de magnesio 1,90 mg.

“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”

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Lote:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....

LABORATORIO AUSTRAL S.A.

Av. Olascoaga 943/951 (Q8300AWJ)
Neuquén - Argentina

Directora Técnica: Ma. Laura Rodríguez Ullate. Farmacéutica.

Bajo Licencia LEPETIT PHARMA SA

Fecha Última revisión: .../.../...


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Firma: MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA Y
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-80643744- Inf. pacientes 2- AUSTRAL - Certificado N59.290

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.22 16:28:10 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.22 16:28:11 -03:00