

# Maxen D

Enalapril 10 mg  
Hidroclorotiazida 25 mg



Expendio bajo receta  
Industria Argentina  
**Comprimidos ranurados**

## FORMULA:

Cada comprimido ranurado contiene:  
Enalapril maleato 10,0 mg, Hidroclorotiazida 25,0 mg.  
Excipientes: Cellactose 80 (lactosa+polvo de celulosa), almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco siliconado, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

## ACCION TERAPEUTICA:

Antihipertensivo. Asociación de un inhibidor de la ECA (IECA) y un diurético.

## INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión arterial.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

### PROPIEDADES:

#### ACCION FARMACOLOGICA

Después de la absorción, enalapril se hidroliza a enalaprilato, un inhibidor de la enzima convertora de angiotensina (ECA). La ECA es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II.

Angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. La inhibición de la ECA por enalapril resulta en una disminución de angiotensina plasmática, lo cual lleva a una disminución de la actividad vasopresora y a una disminución de la secreción de aldosterona.

Debido a la similitud estructural entre la ECA y quininasa, el efecto farmacológico de los IECA podría también estar relacionado con la inhibición de la degradación de bradiquinina, un potente péptido vasodilatador periférico. Sin embargo, aún no se ha dilucidado la importancia de este mecanismo en la actividad terapéutica de enalapril.

Aunque se cree que el mecanismo por el cual enalapril disminuye la presión arterial es principalmente la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, enalapril tiene acción antihipertensiva aún en los casos de hipertensión con renina baja.

La administración de enalapril en pacientes con hipertensión provoca reducción de la presión arterial en posición su-

pina y de pie sin aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca. En algunos pacientes, la reducción óptima de la presión arterial puede requerir varias semanas de tratamiento. La discontinuación abrupta del tratamiento con enalapril no se ha asociado con un incremento rápido de la presión arterial.

En estudios hemodinámicos en pacientes con hipertensión esencial, la reducción de la presión arterial producida por enalapril se acompañó de una reducción de la resistencia arterial periférica con un incremento en el gasto cardíaco y poco o ningún cambio de la frecuencia cardíaca.

Hidroclorotiazida (HCT) es un diurético tiazídico. Las tiazidas afectan el mecanismo tubular renal de reabsorción de electrolitos, incrementando directamente la excreción de sodio y cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. Indirectamente, la acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, con el consecuente incremento en la actividad de renina plasmática, en la secreción de aldosterona y en la pérdida de potasio urinario, y una disminución de potasio sérico. Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas.

En estudios clínicos, en pacientes tratados concomitantemente con enalapril e hidroclorotiazida, se ha demostrado que los efectos antihipertensivos de las drogas son aditivos y persisten durante al menos 24 horas.

#### FARMACOCINETICA:

##### Enalapril

**Absorción:** tras la administración de maleato de enalapril, la  $C_{max}$  se alcanza a la hora de la toma. En la mayoría de los pacientes estudiados, luego de una dosis oral de enalapril, el inicio del efecto antihipertensivo se observa una hora después de la administración, produciéndose la máxima reducción de la presión arterial a las 4-6 horas. Con las dosis recomendadas, el efecto antihipertensivo se mantuvo durante al menos 24 horas.

Basándose en su recuperación en orina, se deduce que la absorción gastrointestinal es del 60%. La presencia de alimentos en el tubo digestivo no influye en la absorción oral de enalapril.

**Metabolismo y eliminación:** tras la absorción, enalapril se hidroliza rápida y extensamente en su metabolito activo, enalaprilato, el cual alcanza la  $C_{max}$  a las 3-4 horas de la toma.

En individuos con función renal normal, la concentración plasmática de enalaprilato en el estado de equilibrio se alcanza al cuarto día de tratamiento.

Excepto por la conversión en enalaprilato, no hay indicios de ninguna otra transformación metabólica significativa de enalapril. Aproximadamente el 94% de la dosis es recuperada en orina y heces como enalapril o enalaprilato. Enalapril es excretado principalmente por vía renal. Los principales componentes en la orina son enalaprilato, que representa aproximadamente el 40% de la dosis, y enalapril sin metabolizar.

La curva de concentración plasmática de enalaprilato muestra una fase terminal prolongada e independiente de la dosis, que se corresponde con la fracción de la dosis administrada que se une a la ECA.

La vida media de eliminación efectiva, luego de la administración de dosis orales múltiples, es de 11 horas.

Los estudios realizados en perros indican que enalapril no atraviesa la barrera hematoencefálica, o lo hace muy escasamente; enalaprilato no penetra en el cerebro. Tras la administración de dosis múltiples de enalapril por vía oral en ratas, no se produjo acumulación en ningún tejido. Después de la administración del fármaco marcado con  $^{14}C$ , se detectó radioactividad en la leche de ratas lactantes y en la placenta de hamsters preñadas.

#### Hidroclorotiazida

**Absorción:** la biodisponibilidad de hidroclorotiazida es de alrededor del 70%. En el rango de dosis terapéuticas, la disponibilidad sistémica de hidroclorotiazida es proporcional a la dosis. La  $C_{max}$  promedio se alcanza luego de aproximadamente 2 horas y es coincidente con el comienzo de la diuresis, la que presenta picos alrededor de las 4 horas. Su actividad perdura entre 6 y 12 horas.

**Distribución:** HCT atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Se liga a proteínas plasmáticas en alrededor de un 40-70%. El volumen de distribución aparente es de 5-6 litros/kg.

**Metabolismo y eliminación:** HCT no se metaboliza pero es eliminada rápidamente por los riñones. Cuando los niveles plasmáticos se han mantenido por al menos 24 horas, se observa que la vida media plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas. Al menos el 61% de la dosis oral es eliminada (el 45% sin cambios) dentro de las 24 horas. Aproximadamente un 24% de la dosis oral es excretada con las heces.

#### Enalapril + HCT

La administración concomitante de maleato de enalapril y de hidroclorotiazida tiene poco o ningún efecto sobre la biodisponibilidad de los dos fármacos. La administración de enalapril e hidroclorotiazida en un único comprimido es bioequivalente a la administración concomitante de los dos fármacos por separado.

#### Poblaciones especiales

**Insuficiencia renal:** la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina superior a 30 ml/min) es comparable a la de adultos sanos. En pacientes con clearance de creatinina  $\leq 30$  ml/min, la vida media efectiva de enalaprilato, después de dosis múltiples, se prolonga e incrementa el  $t_{max}$  y el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario. Enalaprilato es dializable a una velocidad de 62 ml/min.

El pico plasmático promedio y los valores del ABC de HCT están elevados en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con clearance de creatinina 30-70 ml/min, la vida media de eliminación es casi el doble.

**Insuficiencia hepática:** la cirrosis hepática no afecta los parámetros cinéticos de HCT de manera significativa.

**Pacientes de edad avanzada:** en pacientes de edad avanzada el ABC de hidroclorotiazida y la concentración plasmática en el estado estacionario están elevadas y el clearance sistémico considerablemente disminuido en relación con adultos jóvenes.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis deberá adecuarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada paciente.

La dosis inicial usual es 1/2-1 comprimido de Maxen D por día. Si

fuera necesario, la dosis se puede incrementar a intervalos de 2 a 3 semanas, hasta una dosis diaria máxima de 2 comprimidos.

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

**Tratamiento sustitutivo:** Maxen D puede ser sustituido por la administración de sus componentes por separado en las dosis tituladas.

#### **Poblaciones especiales:**

**Insuficiencia renal:** en pacientes con clearance de creatinina >30 ml/min no se requiere ajuste posológico. En pacientes con deterioro renal más severo se prefiere el uso de diuréticos del asa, en lugar de tiazidas, por lo tanto, no se recomienda administrar Maxen D.

**Pacientes previamente tratados con un diurético:** antes de comenzar el tratamiento con Maxen D, deberá considerarse la interrupción de la administración del diurético, como mínimo durante 2-3 días.

**Pacientes de edad avanzada:** se recomienda una dosis inicial de ½ comprimido diario. La dosis debe ajustarse de acuerdo a la función renal y a la respuesta clínica.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, IECA, diuréticos tiazídicos o derivados de las sulfonamidas. Antecedentes de edema angioneurótico. Encefalopatía hepática. Estenosis arterial renal bilateral hemodinámicamente relevante, o estenosis en riñón único. Embarazo. Lactancia. Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min). Hiperkalemia. Anuria.

#### **ADVERTENCIAS:**

**Reacciones anafilactoides y relacionadas/angioedema:** debido a que los IECA afectan el metabolismo de sustancias eicosanoides y polipeptidos, incluyendo bradiquina, los pacientes tratados con estas drogas pueden sufrir una variedad de reacciones adversas, algunas de ellas serias.

Se ha informado angioedema del rostro, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y la laringe en pacientes tratados con IECA. El angioedema asociado con edema laríngeo puede ser fatal. En presencia de reacciones anafilácticas o angioedema, el tratamiento con Maxen D debe ser suspendido, y se instaurará la terapéutica sintomática apropiada. El uso de antihistamínicos puede ser útil en casos leves de angioedema de cara o labios, pero cuando existe compromiso de lengua, laringe o glotis debe utilizarse solución de adrenalina 1:1000 (0,3-0,5 ml) por vía subcutánea, y se tomarán los recaudos necesarios para evitar obstrucción de la vía aérea.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con un tratamiento con IECA, pueden tener un riesgo mayor de angioedema durante el tratamiento con enalapril.

**Reacciones anafilactoides durante procedimientos de desensibilización:** se informó de dos pacientes tratados con IECA que desarrollaron reacciones anafilactoides durante tratamientos de

desensibilización a venenos de himenópteros. Estas reacciones pueden evitarse suspendiendo temporariamente el tratamiento. **Reacciones anafilactoides durante hemodíalisis:** se han reportado reacciones anafilactoides con riesgo de vida en pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados concomitantemente con IECA. Tomar en consideración las instrucciones del fabricante de membranas. También se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad con absorción de sulfato de dextrán.

**Hipotensión:** al igual que otros IECA, enalapril se ha asociado raramente al desarrollo de hipotensión excesiva en pacientes con hipertensión no complicada. Es más probable que la hipotensión se produzca en pacientes con hipovolemia o con depleción de sodio, como resultado de una terapia prolongada con diuréticos, dieta hiposódica, diálisis, diarrea o vómitos.

La incidencia de síncope con el tratamiento combinado es mayor que con enalapril como monoterapia, pero puede reducirse mediante la adecuada titulación de los componentes por separado. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, los IECA pueden producir hipotensión severa, la cual puede asociarse a oliguria, uremia elevada y, en casos raros, a insuficiencia renal aguda. En dichos pacientes el tratamiento con Maxen D debe comenzar bajo estricta supervisión médica, siendo necesario asimismo un cuidadoso seguimiento durante las dos primeras semanas de tratamiento y cada vez que se produzca un aumento en la dosis de enalapril e/o hidroclorotiazida. Si se produce hipotensión, debe colocarse al paciente en decúbito y, de ser necesario, se administrará solución salina mediante infusión endovenosa. El tratamiento con Maxen D puede continuar una vez recuperados la tensión arterial y el volumen plasmático.

**Neutropenia/agranulocitosis:** en base a los antecedentes de agranulocitosis y depresión de la médula ósea descritos con captopril en pacientes con insuficiencia renal asociada a enfermedades como lupus eritematoso sistémico (LES) y esclerodermia, se recomienda realizar el monitoreo del recuento de glóbulos blancos en pacientes con enfermedades del colágeno, especialmente si la enfermedad está asociada con deterioro de la función renal.

**Insuficiencia hepática:** en raras ocasiones los IECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestática y progresa hasta necrosis hepática. El mecanismo de este síndrome se desconoce. Los pacientes bajo tratamiento con Maxen D que desarrollen ictericia o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas deberán suspender la medicación y ser sometidos a un control médico apropiado.

**Morbimortalidad fetal y neonatal:** el uso de IECA durante el segundo y tercer trimestre de embarazo se ha asociado a daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, malformaciones craneales neonatales, anuria, falla renal reversible e irreversible y muerte. También se ha detectado la aparición de oligohidramnios presumiblemente como resultado de una disminución de la función renal fetal. La presencia de oligohidramnios se ha asociado con deformación craneofacial y desarrollo hipoplásico de los pulmones. Estas reacciones no aparecen como resultado de la exposición a la droga durante el primer trimestre del embarazo. Si la paciente

queda embarazada, durante el tratamiento con Maxen D, el mismo deberá discontinuarse tan rápido como sea posible.

En casos muy raros ( $\leq 1/1000$  embarazos) no se encuentran alternativas para reemplazar el uso del IECA. En estos casos, debe informarse a la paciente acerca del riesgo para el feto, y se recomienda realizar un seguimiento seriado con ecografías para evaluar el ambiente intraamniótico.

Si se observa el desarrollo de oligohidramnios Maxen D debe suspenderse, a menos que esta conducta ponga en peligro la vida de la madre.

Los niños con antecedentes de exposición intrauterina a antagonistas de angiotensina II deben ser cuidadosamente vigilados ante el riesgo de aparición de hipotensión, oliguria e hiperkalemia. Si se produce oliguria, deben controlarse principalmente la tensión arterial y la perfusión renal. Puede ser necesario el empleo de exanguinotransfusión y diálisis peritoneal.

El tratamiento con hidroclorotiazida durante el primer trimestre entraña riesgo de ictericia y trombocitopenia fetal o neonatal.

**LES:** se ha informado que los diuréticos tiazídicos causan exacerbación o activación de LES.

**Reacciones de hipersensibilidad:** las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial.

**Enfermedad renal:** pueden desarrollarse efectos acumulativos de los componentes de Maxen D en pacientes con función renal disminuida. En pacientes con insuficiencia renal, las tiazidas pueden precipitar una azoemia.

#### **PRECAUCIONES:**

**Enfermedad hepática:** las tiazidas se deben usar con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, pues las alteraciones aún leves del balance hídrosalino, pueden precipitar coma hepático.

**Estenosis aórtica/cardiomopatía hipertrófica:** al igual que con otros vasodilatadores, enalapril debe administrarse con particular precaución en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

**Trastornos de la función renal:** en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con un IECA puede asociarse a oliguria y/o azoemia progresiva, y rara vez con insuficiencia renal aguda.

En pacientes con hipertensión que presenten estenosis uni o bilateral de la arteria renal, el tratamiento con enalapril e hidroclorotiazida puede asociarse con incrementos de nitrógeno ureico y de creatinina plasmática. Estas elevaciones se reversionan al suspender el tratamiento. Cuando estos pacientes reciben tratamiento con Maxen D debe monitorearse la función renal durante las primeras semanas de terapia. Algunos pacientes con hipertensión o con insuficiencia cardíaca tratados con enalapril asociado a un diurético, que no presentaban enfermedad vascular renal, han desarrollado aumentos en los niveles de nitrógeno ureico y de creatinina plasmática. Estos cambios son transitorios y de escasa trascendencia clínica. En algunos casos puede requerirse una

disminución de la dosis de Maxen D.

La evaluación del paciente con hipertensión debe incluir siempre un examen de la función renal.

**Trastornos electrofisiológicos:** en estudios clínicos, se ha observado hiperkalemia (mayor de 5,7 mEq/litro) en el 1% de los pacientes con hipertensión que recibieron enalapril. La mayoría de los casos se resolvieron con la discontinuación del tratamiento. Dicho secundarismo fue menos frecuente en pacientes tratados concomitantemente con enalapril e hidroclorotiazida. Entre los factores de riesgo de desarrollo de hiperkalemia se encuentran: insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos con potasio, y/o sustitutos de sal que contienen potasio.

Todos los pacientes bajo tratamiento con tiazidas, y muy especialmente aquellos que presentan vómitos abundantes o que reciben fluidos parenterales, deben ser monitoreados en busca de signos clínicos de desbalance electrolítico o de fluidos (hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e hipokalemia).

Asimismo, deben ser advertidos sobre los signos y síntomas clínicos del desequilibrio hidrosalino: sequedad bucal, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, confusión, convulsiones, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales (como náuseas y vómitos). La hipokalemia se puede desarrollar especialmente con diuresis rápida, cirrosis grave o después de un tratamiento prolongado con tiazidas. Sin embargo, enalapril, a través de la reducción de aldosterona, es capaz de disminuir la excreción de potasio provocada por hidroclorotiazida. Asimismo un aporte oral inadecuado de electrolitos también contribuye a la hipokalemia.

La hipocloremia asociada al tratamiento con tiazidas es generalmente leve, y usualmente no requiere un tratamiento específico. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias (enfermedad hepática o renal), puede ser necesaria la reposición de cloruros para tratar la alcalosis metabólica.

En pacientes con edemas tratados con diuréticos tiazídicos que residen en lugares de climas cálidos puede ocurrir hiponatremia dilucional. Se recomienda restricción de líquidos y, si es necesario, la administración de sales.

Las tiazidas incrementan la excreción de magnesio, lo que puede resultar en hipomagnesemia.

**Efectos endocrino-metabólicos:** las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio urinario y causar una elevación leve e intermitente de calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo cálcico. Una hipercalemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben ser discontinuadas antes de realizar estudios sobre la función paratiroidea.

Se puede producir hiperuricemia o una crisis gotosa aguda en ciertos pacientes que reciben tratamiento con tiazidas.

En pacientes tratados con diuréticos tiazídicos puede ocurrir hiperglucemia, y una diabetes mellitus latente puede convertirse en manifiesta durante el tratamiento. En pacientes con diabetes puede resultar necesario el ajuste posológico de insulina o anti-diabéticos orales.

Pueden presentarse aumentos de los niveles de colesterol y trigli-

céridos asociados al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

**Tos:** como con todos los IECA, se ha informado la aparición de tos no productiva persistente, la cual se resuelve con la suspensión del tratamiento. La causa de esta reacción adversa parece ser la inhibición de la degradación de bradiquinina endógena. La tos inducida por IECA deberá considerarse en el diagnóstico diferencial de tos.

**Cirugía/anestesia:** en los pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con drogas que producen hipotensión, enalapril puede bloquear la formación de angiotensina II inducida como respuesta a la liberación compensadora de renina. Si ocurriera hipotensión ésta puede corregirse mediante la expansión de volumen.

**Pacientes pediátricos:** no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

**Embarazo:** véase ADVERTENCIAS - Morbimortalidad fetal y neonatal.

Se recomienda verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con el producto.

**Lactancia:** enalapril, enalaprilato e hidroclorotiazida son excretados en la leche materna humana. Debido al potencial riesgo para el lactante, se recomienda no administrar durante la lactancia, o discontinuar la misma, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

**Interacciones medicamentosas:**

**AINES:** el tratamiento concomitante puede provocar una disminución del efecto antihipertensivo de enalapril, y del efecto diurético y natriurético de hidroclorotiazida, así como también un empeoramiento de la función renal en pacientes con función renal disminuida.

**Diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio:** enalapril atenúa los efectos hipokalemiantes de los diuréticos tiazídicos. Los diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, amilorida, triamtereno) y los suplementos de potasio pueden aumentar el riesgo de hiperkalemia (véase PRECAUCIONES). En caso de uso combinado de estos fármacos con Maxen D, se recomienda precaución y monitoreo frecuente de los valores plasmáticos de potasio.

**Litio:** los IECA y los diuréticos pueden aumentar la litemia en pacientes bajo tratamiento con litio. Esto podría llevar a niveles séricos incrementados de litio con el consiguiente aumento del riesgo de efectos cardiotoxicos y neurotóxicos. Se aconseja, no administrar concomitantemente litio con Maxen D.

**Drogas hipoglucemiantes (como derivados de insulina y sulfonilurea):** los IECA pueden reducir la resistencia a insulina. En casos aislados, dicha reducción puede provocar hipoglucemia en pacientes tratados concomitantemente con hipoglucemiantes. En consecuencia, se recomienda monitorear la glucemia en la fase inicial del tratamiento concomitante.

Las tiazidas pueden debilitar la efectividad de los agentes antidiabéticos, como insulina o derivados de sulfonilurea.

**Alcohol, barbitúricos o narcóticos:** puede ocurrir potenciación de la hipotensión ortostática.

**Colestiramina y colestipol:** las resinas disminuyen significativamente la absorción de hidroclorotiazida.

**Corticoides, ACTH:** el empleo concomitante puede conducir a una depleción aumentada de electrolitos, particularmente potasio.

**Aminas presoras (como noradrenalina):** con la terapia concomitante puede ocurrir una disminución de la respuesta a aminas presoras, aunque no de magnitud suficiente como para impedir su uso conjunto.

**Relajantes musculares, no despolarizantes (como tubocurarina):** la terapia concomitante puede aumentar la respuesta al relajante muscular.

**Otros antihipertensivos:** cuando se usan concomitantemente otros agentes antihipertensivos u otras sustancias con potencial antihipertensivo (como nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos) se debe prever la potenciación del efecto antihipertensivo. El tratamiento diurético debe discontinuarse 2-3 días antes de la iniciación del tratamiento con Maxen D para reducir la probabilidad de hipotensión excesiva con la primera dosis.

**Digitálicos:** las modificaciones de las concentraciones de electrolitos (como hipokalemia) por efecto de Maxen D puede conducir a un aumento de la toxicidad de los medicamentos digitálicos coadministrados.

**Interacción con pruebas de laboratorio:** debido a sus efectos sobre el metabolismo de calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de función paratiroidea.

## REACCIONES ADVERSAS:

La seguridad de enalapril maleato-hidroclorotiazida ha sido evaluada en más de 1500 pacientes; más de 300 de estos pacientes fueron tratados, por lo menos, durante 1 año. En estudios clínicos con enalapril maleato-hidroclorotiazida, no se han observado reacciones adversas particulares. Las reacciones adversas observadas estuvieron limitadas a aquellas previamente informadas con enalapril maleato e hidroclorotiazida por separado.

En estos estudios clínicos controlados, las reacciones adversas ocurridas, en al menos 2% de los pacientes, fueron: mareo (8,6%), cefalea (5,5%), fatiga (3,9%), tos (3,5%) (véase PRECAUCIONES), calambres musculares (2,7%), náuseas (2,5%), astenia (2,4%), efectos ortostáticos (2,3%), impotencia (2,1%), diarrea (2,1%).

Otras reacciones adversas observadas en estudios clínicos controlados, reportadas con una incidencia 0,5-2%, fueron: **Cardiovasculares:** hipotensión (0,9%), hipotensión ortostática (1,5%), otros efectos ortostáticos (2,3%). Se reportó síncope en el 1,3% de los pacientes. **Palpitaciones, taquicardia.**

**Gastrointestinales:** vómitos, dispepsia, constipación, flatulencia, sequedad bucal.

**Neurológicas:** parestesia, vértigo.

**Psiquiátricas:** insomnio, nerviosismo, somnolencia.

**Dermatológicas:** prurito, rash. Se ha presentado edema angio-neurótico, como hinchazón de rostro, labios, lengua, glotis y/o laringe (véase ADVERTENCIAS - Reacciones anafilactoides y relacionadas / angioedema).

**Otras:** dolor torácico, dolor abdominal, dolor de espalda, disnea, gota, artralgia, diaforesis, disminución de la libido, tinnitus, infección del tracto urinario.

Otras reacciones adversas observadas con uno u otro de los

componentes han sido:

**- Enalapril**

**Cardiovasculares:** paro cardíaco, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (posiblemente secundarios a una hipotensión excesiva en pacientes con alto riesgo), embolismo e infarto pulmonar, trastornos del ritmo cardíaco, palpitaciones, dolor precordial, fenómeno de Raynaud.

**Gastrointestinales:** íleo, pancreatitis, hepatitis (hepatocelular o ictericia colestática), anorexia, dispepsia, constipación, glositis, estomatitis.

**Hematológicas:** casos raros de neutropenia, trombocitopenia, y depresión medular. Anemia hemolítica, incluyendo hemólisis en pacientes con déficit de G6PD.

**Neurológicas:** ataxia, neuropatía periférica, trastornos del sueño.

**Psiquiátricas:** depresión, confusión.

**Urogenitales:** insuficiencia renal, oliguria, disfunción renal, dolor lumbar, ginecomastia, impotencia.

**Respiratorias:** infiltrado pulmonar, broncoespasmo, neumonía, bronquitis, rinoarrea, ronquera, asma, infección respiratoria superior.

**Dermatológicas:** dermatitis exfoliativa, diaforesis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, prurito, alopecia, fotosensibilidad.

**Sensoriales:** visión borrosa, disgeusia, anosmia, conjuntivitis, ojo seco, lagrimeo.

**Otras:** reacciones anafilácticas (véase Reacciones anafilatoideas durante la hemodiálisis). Se ha reportado un complejo sintomático que puede incluir anticuerpos antinucleares positivos, aumento de la eritrosedimentación, artralgia/artritis, mialgia/miositis, fiebre, serositis, vasculitis, leucocitosis, eosinofilia, fotosensibilidad, exantema y otras manifestaciones dermatológicas.

**- Hidroclorotiazida**

**Gastrointestinales:** ictericia colestática intrahepática, pancreatitis, sialadenitis, gastritis, dolor abdominal, anorexia.

**Hematológicas:** anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia.

**Hipersensibilidad:** púrpura, fotosensibilidad, urticaria, vasculitis, fiebre, distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas.

**Musculosqueléticas:** espasmos musculares.

**Psiquiátricas:** inquietud.

**Dermatológicas:** eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, alopecia.

**Urológicas:** insuficiencia o disfunción renal, nefritis intersticial.

**Sensoriales:** visión borrosa transitoria.

**Metabólicas:** hiperuricemia o incluso la precipitación de una crisis aguda de gota en pacientes predisuestos, hiperglucemia, hipermagnesuria e hipomagnesemia, hipercalemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

**Otras:** debilidad.

**Laboratorio:**

**- Creatinina, uremia:** incrementos leves en BUN o en la creatinina sérica fueron observados en alrededor del 0,6% de los pacientes con hipertensión esencial tratados con enalapril e hidroclorotiazida. Los incrementos más pronunciados se presentaron en pacien-

tes con estenosis arterial renal (véase PRECAUCIONES).

**- Ácido úrico, glucosa, magnesio y calcio séricos:** véase PRECAUCIONES.

**- Hemoglobina y hematocrito:** disminuciones menores en la hemoglobina y en el hematocrito (disminución promedio de aproximadamente 0,3 g/% y 1,0 volumen/%, respectivamente) ocurrieron frecuentemente en pacientes tratados con enalapril-hidroclorotiazida, pero en raras ocasiones fueron clínicamente importantes. Menos del 0,1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a anemia.

**- Tests de la función hepática:** raramente se han informado elevaciones de la bilirrubina sérica y de las enzimas hepáticas.

**SOBREDOSIFICACION:**

**Sintomatología:** no se dispone de datos de sobredosis con la asociación enalapril-hidroclorotiazida en humanos. La manifestación más probable de la sobredosis de enalapril es hipotensión, cuyo tratamiento es infusión intravenosa de solución salina normal. El enalaprilato puede ser removido de la circulación general mediante hemodiálisis. En caso de sobredosis de hidroclorotiazida los signos y síntomas más comúnmente observados son los causados por la depleción electrolítica (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultantes de la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipokalemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

**Tratamiento:** el tratamiento deberá ser sintomático y de sostén. Deberá discontinuarse la administración de enalapril-hidroclorotiazida, realizándose una observación cuidadosa del paciente. Las medidas terapéuticas sugeridas incluyen la inducción de la emesis y/o lavado gástrico, la corrección de la deshidratación, del desequilibrio electrolítico y de la hipotensión, mediante los procedimientos habituales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

**Hospital Posadas**

(011) 4654-6648 / 4658-7777

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez**

(011) 4962-2247 / 6666

**PRESENTACION:**

Envases conteniendo 30 comprimidos ranurados.



Comprimidos oblongos, color amarillo claro, ranurados, codificados en una cara con MD y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.



Este Medicamento es Libre de Gluten

**CONDICIONES DE CONSERVACION:**

Mantener a una temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.788

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Febrero 2006.



**Baliarda S.A.**

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires