



331334



331334

# Vapresan Diur

## Enalapril - Hidroclorotiazida

### comprimidos

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA

#### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

##### Cada comprimido contiene:

Maleato de Enalapril .....	10 mg
Hidroclorotiazida .....	25 mg
Excipientes (Lactosa cristalizada 156,90 mg; Aerosil 200 1 mg; Croscarmelosa Sódica 1 mg; Talco 4 mg; Estearato de Magnesio 2 mg; Amarillo ocaso (laca aluminica) 0,10 mg)	

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antihipertensivo y diurético. Código ATC: C09BA02

#### INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión en aquellos pacientes no controlados adecuadamente con un inhibidor de la ECA en monoterapia o en pacientes que requieran tratamiento combinado de inicio.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS /

##### PROPIEDADES:

##### ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

VAPRESAN DIUR (Enalapril e Hidroclorotiazida) es una formulación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (Enalapril) y un diurético (Hidroclorotiazida), que es eficaz en el tratamiento de la hipertensión. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I a la sustancia hipertensora angiotensina II. Después de su absorción, Enalapril se hidroliza a enalaprilato, que inhibe la ECA. La inhibición de la ECA produce un descenso de la angiotensina II en plasma que provoca un aumento de la actividad de la renina plasmática (al suprimir la retroinhibición de la liberación de renina), y una disminución de la secreción de aldosterona.

La administración de VAPRESAN DIUR a pacientes hipertensos disminuye la presión arterial tanto en decúbito como de pie, sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca.

La hipotensión postural sintomática es poco frecuente. En algunos pacientes, la reducción óptima de la presión arterial puede requerir varias semanas de tratamiento. La interrupción brusca del tratamiento con VAPRESAN DIUR no se ha asociado con un aumento rápido de la presión arterial.

La inhibición efectiva de la actividad de la ECA suele ocurrir 2 a 4 horas después de la administración de una dosis individual de Enalapril por vía oral. Generalmente, la actividad antihipertensiva se inicia al cabo de una hora, y la disminución máxima de la presión arterial ocurre 4 a 6 horas después de la administración. La duración del efecto es dependiente de la dosis. Sin embargo, a las dosis recomendadas, los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se han mantenido durante por lo menos 24 horas.

En estudios hemodinámicos con Enalapril realizados en pacientes con hipertensión esencial, la disminución de la presión arterial se acompañó de una reducción de la resistencia arterial periférica, con aumento del gasto cardíaco y poco o ningún cambio de la frecuencia cardíaca. Tras la administración de Enalapril, aumentó el flujo sanguíneo renal; el índice de filtración glomerular no cambió. No hubo indicios de retención de sodio o de agua. Sin embargo, generalmente los índices aumentaron en pacientes que tenían el índice de filtración glomerular bajo antes del tratamiento.

En estudios clínicos a corto plazo con Enalapril en pacientes diabéticos y no diabéticos con nefropatía, se observaron disminuciones de la albuminuria, de la excreción urinaria de IgG y de



proteinuria total después de la administración de Enalapril.

La Hidroclorotiazida es un diurético y un agente hipotensor que aumenta la actividad de la renina plasmática.

En estudios clínicos, el grado de reducción de la presión arterial observado con la combinación de Enalapril e Hidroclorotiazida fue mayor que el observado con cada componente individual administrado solo. Además, el efecto antihipertensivo de VAPRESAN DIUR se mantuvo durante al menos 24 horas. El Enalapril puede reducir la pérdida de potasio asociada a Hidroclorotiazida.

## **FARMACOCINÉTICA:**

### **Enalapril:**

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

Tras la absorción, el Enalapril oral se hidroliza rápida y extensamente en enalaprilato. El enalaprilato alcanza concentraciones máximas en el suero 4 horas después de una dosis oral de Enalapril. La vida media del enalaprilato después de varias dosis de Enalapril oral es de 11 horas. En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato alcanzaron su estado de equilibrio después de 4 días de tratamiento.

En el intervalo de concentraciones que son terapéuticamente apropiadas, la unión de enalaprilato a proteínas plasmáticas humanas no supera el 60%.

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

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:**

La eliminación de Enalapril y enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal está aumentada. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina 40-60 ml/min), el área bajo la curva (ABC) de enalaprilato en el

estado de equilibrio fue aproximadamente 2 veces superior al de pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En la insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min), el ABC aumentó aproximadamente 8 veces. La vida media del enalaprilato después de múltiples dosis de Enalapril se prolonga en esta etapa de la insuficiencia renal y el tiempo hasta el estado de equilibrio se retrasa. Enalaprilato puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis. El clearance en diálisis es de 62 ml/min.

### **Hidroclorotiazida:**

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

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

### **Hipertensión:**

En hipertensión, la dosis habitual es un comprimido, administrado una vez al día. Si es necesario, puede aumentarse la dosis a dos comprimidos por día administrados en una o dos tomas al día. Los comprimidos pueden tomarse independientemente de la ingestión de alimentos.

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

### **Posología en la insuficiencia renal:**

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

En pacientes con clearance de creatinina > 30 y < 80 ml/min, VAPRESAN DIUR deberá utilizarse sólo tras el ajuste de la dosis de cada uno de los componentes.

### **Ancianos:**

En estudios clínicos, la eficacia y tolerancia de Enalapril e Hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, fueron similares en los pacientes hipertensos mayores y en los más jóvenes.

## Niños:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de VAPRESAN DIUR en niños.

## CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a Enalapril, Hidroclorotiazida, a cualquiera de los excipientes o a cualquier otro inhibidor de la ECA. Hipersensibilidad a otros fármacos derivados de las sulfonamidas. Antecedentes de angioedema asociado con tratamiento previo con un inhibidor de la ECA. Angioedema hereditario o idiopático. Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min), anuria. Insuficiencia hepática grave. Embarazo y Lactancia.

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

### Enalapril:

#### **-Hipotensión sintomática:**

Raramente se observa hipotensión sintomática en pacientes hipertensos no complicados. La hipotensión sintomática es más probable que ocurra si el paciente hipertenso que recibe Enalapril tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a tratamiento con diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diálisis, diarrea o vómito. En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Esta es más probable que ocurra en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, como se refleja por el uso de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o insuficiencia renal funcional. Se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes tanto al iniciar el tratamiento como cada vez que se ajuste la dosificación de Enalapril y/o del diurético. Consideraciones similares pueden ser aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio u un accidente cerebrovascular.

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

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca y presión arterial normal o baja, Enalapril puede ocasionar un descenso adicional de la presión arterial

sistémica. Este efecto es previsible y generalmente no obliga a interrumpir el tratamiento. Si aparecen síntomas de hipotensión sintomática, puede ser necesario disminuir la dosificación y/o suspender la administración del diurético y/o de Enalapril.

#### **-Estenosis de la válvula aórtica o mitral/Miocardio-patía hipertrofica:**

Como todos los vasodilatadores, los inhibidores de la ECA deben administrarse con precaución a pacientes con obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo y evitarse en casos de choque cardíogeno y obstrucción hemodinámicamente significativa.

#### **-Insuficiencia renal:**

En caso de insuficiencia renal (clearance de creatinina < 80 ml/min) es necesario ajustar la dosis inicial de Enalapril en función del clearance de creatinina del paciente y posteriormente en función de la respuesta del paciente al tratamiento. En estos pacientes, la práctica médica habitual incluye controles regulares del potasio y la creatinina.

Principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal, se ha comunicado insuficiencia renal en asociación con Enalapril.

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistente, han presentado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina cuando se les ha administrado Enalapril al mismo tiempo que un diurético. Puede ser necesario disminuir la dosificación de Enalapril y/o suspender la administración del diurético.

#### **-Hipertensión renovascular:**

Cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un único riñón funcionante reciben tratamiento con inhibidores de la ECA, aumenta el riesgo de hipotensión e insuficiencia renal. Puede darse cierta pérdida de función renal con pequeñas variaciones de la urea y creatinina sérica. En estos pacientes, el tratamiento se iniciará bajo estricta vigilancia médica con dosis bajas, ajuste cuidadoso de la dosis y control de la función renal.

#### **-Insuficiencia hepática:**

En casos raros, los inhibidores de la ECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestásica y progresa hasta necrosis hepática fulminante y en ocasiones muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Si un paciente que recibe tratamiento con inhibidores de la ECA presenta ictericia o elevaciones importantes de las

enzimas hepáticas, se suspenderá la administración del inhibidor de la ECA y será sometido al seguimiento médico apropiado.

#### **-Neutropenia/Agranulocitosis:**

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han comunicado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia es rara. Debe utilizarse Enalapril con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, sometidos a tratamiento inmunosupresor, tratamiento con allopurinol o procainamida, o que presentan una combinación de estas complicaciones, sobre todo si la función renal estaba alterada previamente.

#### **-Hipersensibilidad/Edema Angioneurótico:**

Ha aparecido edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, incluyendo Enalapril. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender de inmediato la administración de Enalapril y se establecerá una vigilancia adecuada hasta asegurarse de la completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente.

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

#### **-Tos:**

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

#### **-Hiperpotasemia:**

Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo Enalapril. Los pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia son aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus, o aquellos utilizando concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio; o aquellos pacientes que tomen otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (por ej. heparina). Si el uso

concomitante de los fármacos mencionados anteriormente se considera necesario, se recomienda la monitorización constante del potasio sérico.

#### **-Embarazo y lactancia:**

No se debe utilizar Enalapril durante el primer trimestre del embarazo. Enalapril está contraindicado en el segundo y tercer trimestres del embarazo. Cuando el embarazo sea detectado, se debe interrumpir el tratamiento con Enalapril tan pronto como sea posible. No se recomienda el uso de Enalapril durante la lactancia.

#### **-Uso pediátrico:**

Hay limitada experiencia sobre la seguridad y eficacia en niños hipertensos > 6 años, pero no hay experiencia en otras indicaciones. Hay limitados datos disponibles sobre la farmacocinética en niños <2 meses. No se recomienda Enalapril en niños en otra indicación distinta a la hipertensión. No se recomienda Enalapril en recién nacidos y pacientes pediátricos con filtración glomerular <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ya que no hay datos disponibles.

#### **Hidroclorotiazida:**

##### **-Insuficiencia renal:**

Las tiazidas pueden no ser los diuréticos apropiados para ser utilizados en pacientes con insuficiencia renal y son ineficaces con valores de clearance de creatinina de 30 ml/min o inferiores (p. ej., insuficiencia renal moderada o grave). Si se verifica insuficiencia renal progresiva, caracterizada por aumento del nitrógeno no proteico, es necesaria una reevaluación cuidadosa del tratamiento, considerando la suspensión del tratamiento con el diurético.

##### **-Hepatopatía:**

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

##### **-Efectos metabólicos y endócrinos:**

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede requerirse un ajuste de la dosis de los fármacos anti-diabéticos, incluida la insulina. Durante el tratamiento con tiazidas puede manifestarse diabetes mellitus latente. Aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos pueden asociarse con el tratamiento con diuréticos tiazídicos. El tratamiento con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Sin embargo, Enalapril puede aumentar



el ácido úrico en orina y, por tanto, atenuar el efecto hiperuricémico de la Hidroclorotiazida.

#### **-Piel:**

El uso continuo y prolongado en el tiempo de los diuréticos tiazídicos como la Hidroclorotiazida, podría aumentar en riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico.

#### **-Desequilibrio electrolítico:**

Las tiazidas pueden producir un desequilibrio hidroelectrolítico (hipocalcemia, hiponatremia, y alcalosis hipoclorémica). Los signos de alarma de un desequilibrio electrolítico son xerostomía, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio urinario. Las tiazidas pueden causar ligeras elevaciones intermitentes del calcio sérico. Las tiazidas pueden aumentar la excreción urinaria de magnesio, produciendo hipomagnesemia.

#### **-Interacciones con otras drogas:**

Otros tratamientos antihipertensivos pueden presentar efectos aditivos cuando Enalapril e Hidroclorotiazida son utilizados conjuntamente con otros tratamientos antihipertensivos. Uso de suplementos potásicos, de agentes ahorradores de potasio, o sustitutos que contengan potasio, particularmente en pacientes con función renal deteriorada, puede conducir a un incremento significativo del potasio en suero. Lítio: los agentes diuréticos y los inhibidores de la ECA disminuyen la depuración renal del litio y aumentan mucho el riesgo de toxicidad de éste. El uso concomitante no está recomendado. Antes de administrar un preparado de litio, consúltese las instrucciones para su empleo.

#### **Drogas antiinflamatorias no esteroides:**

La coadministración de inhibidores de la ECA puede resultar en un deterioro adicional de la función renal. Estos efectos son usualmente reversibles.

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

Las tiazidas pueden aumentar la sensibilidad a la tubocurarina.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas comunicadas para Enalapril - Hidroclorotiazida incluyen: Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥

1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), incluyendo casos aislados.

#### **-Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

Raras: descenso de la hemoglobina, descenso del hematocrito.

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

Poco frecuentes: hiperglucemia, hiperuricemia, gota, hipopotasemia.

#### **-Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico:**

Muy frecuentes: mareos. Frecuentes: insomnio, parestesia, cefalea, disminución de la libido. Poco frecuentes: nerviosismo, somnolencia, vértigo.

#### **-Trastornos del oído y del laberinto:**

Poco frecuentes: tinnitus.

#### **-Trastornos cardíacos y vasculares:**

Frecuentes: hipotensión ortostática, síncope. Poco frecuentes: dolor torácico, hipotensión no ortostática, palpitaciones, taquicardia.

#### **-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

Frecuentes: tos. Poco frecuentes: disnea.

#### **-Trastornos gastrointestinales:**

Frecuentes: náuseas, diarrea, vómitos. Poco frecuentes: dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, boca seca. Raras: pancreatitis.

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

Poco frecuentes: erupción cutánea, diaforesis, hipersensibilidad/edema angioneurótico (se ha comunicado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe).

Raras: prurito, síndrome de Stevens-Johnson.

Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir alguna de las siguientes reacciones: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, prueba de anticuerpos antinucleares positiva, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia y leucocitosis. También puede producirse erupción, fotosensibilidad u otras manifestaciones cutáneas.

#### **-Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo:**

Frecuentes: calambres musculares. Poco frecuentes: artralgia.

#### **-Trastornos renales y urinarios:**

Raras: disfunción renal, insuficiencia renal.

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

Poco frecuentes: impotencia.

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

Frecuentes: fatiga, astenia.

#### **-Exploraciones complementarias:**

Poco frecuentes: aumentos en la urea sanguínea,

aumentos en la creatinina sérica. Raras: aumentos de las enzimas hepáticas, aumentos de la bilirrubina sérica, hiperpotasemia.

### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

No se dispone de información específica en cuanto al tratamiento de la sobredosis con VAPRESAN DIUR. El tratamiento es sintomático y de soporte. Deberá suspenderse el tratamiento con VAPRESAN DIUR y vigilar al paciente estrechamente. Las medidas sugeridas incluyen inducción de emesis si la ingestión es reciente, y corrección de la deshidratación, desequilibrio de los electrolitos e hipotensión mediante los procedimientos establecidos. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/9247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

### **PRESENTACIÓN:**

Envase con 30 comprimidos.

**Conservar en lugar seco, a temperatura inferior a 30°C.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 38.511  
Elaborado en Laboratorios Temis Lostaló S.A.,  
Zepita 3178 (C1285ABF)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.  
Director Técnico: Pablo Stahl,  
Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: 24/01/2023

