

## **GLIOTEN**

maleato de enalapril

### **Forma farmacêutica e apresentações**

#### **GLIOTEN 2,5** - Comprimido

Embalagens contendo 30 comprimidos de 2,5 mg de maleato de enalapril.

#### **GLIOTEN 5** - Comprimido

Embalagens contendo 30 comprimidos de 5,0 mg de maleato de enalapril.

#### **GLIOTEN 10** - Comprimido

Embalagens contendo 30 comprimidos de 10,0 mg de maleato de enalapril.

#### **GLIOTEN 20** - Comprimido

Embalagens contendo 30 comprimidos de 20,0 mg de maleato de enalapril.

Via Oral - **USO ADULTO**

### **Composição**

Cada comprimido de Glioten 2,5 contém:

maleato de enalapril.....2,5 mg

Excipiente q.s.p. .... 1 comprimido

**Excipientes:** amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, estearato de magnésio, lactose, povidona

Cada comprimido de Glioten 5 contém:

maleato de enalapril.....5 mg

Excipiente q.s.p. .... 1 comprimido

**Excipientes:** amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, estearato de magnésio, lactose, povidona).

Cada comprimido de Glioten 10 contém:

maleato de enalapril.....10 mg

Excipiente q.s.p. .... 1 comprimido

**Excipientes:** amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, estearato de magnésio, lactose, povidona).

Cada comprimido de Glioten 20 contém:

maleato de enalapril.....20 mg

Excipiente q.s.p. .... 1 comprimido

**Excipientes:** amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, estearato de magnésio, lactose, povidona).

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE:**

#### **Ação esperada do medicamento**

Para tratamento de pressão alta (hipertensão) e insuficiência cardíaca.

#### **Cuidados de armazenamento**

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

#### **Prazo de validade**

24 meses a partir da data de fabricação impressa no rótulo.

#### **Gravidez e lactação**

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

#### **Cuidados de administração**

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem mastigar, com um pouco de líquido. Siga as orientações do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

#### **Interrupção do tratamento**

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

## **Reações adversas**

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

## **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

### **Ingestão concomitante com outras substâncias**

Como a absorção do produto não é afetada pela ingestão de alimentos, os comprimidos podem ser administrados antes, durante ou após as refeições.

### **Contra-indicações e precauções**

O produto é contra-indicado para pessoas com alergia a qualquer uma das substâncias que compõem o produto, ou que tenham tido reações a outros produtos com a mesma composição. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

## **NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

### **Informação técnica**

#### **Características**

O maleato de enalapril é um sal derivado de dois aminoácidos, L-alanina e L-prolina. Após administração oral, o maleato de enalapril é rapidamente absorvido e, a seguir, hidrolisado a enalaprilato, que é um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) altamente específico, de longa ação e não sulfidrílico.

Um estudo da disfunção ventricular esquerda (SOLVD), multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo avaliou os efeitos do maleato de enalapril em 6.797 pacientes. Dois mil, quinhentos e sessenta e nove (2.569) pacientes com todos os graus de insuficiência cardíaca sintomática (principalmente leve a moderada, Classes II e III da New York Heart Association - NYHA) foram aleatoriamente selecionados para o "Estudo Tratamento", e 4.228 pacientes com disfunção assintomática do ventrículo esquerdo foram aleatoriamente selecionados para o "Estudo Prevenção". Os resultados combinados demonstraram redução global do risco de ocorrência dos principais eventos isquêmicos.

O maleato de enalapril reduziu a incidência de infarto do miocárdio e o número de hospitalizações por angina pectoris instável em pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo. Adicionalmente, no "Estudo Prevenção", o maleato de enalapril preveniu significativamente o desenvolvimento de insuficiência cardíaca sintomática e reduziu o número de hospitalizações devido à insuficiência cardíaca. No "Estudo Tratamento", adicionado à terapêutica convencional, o maleato de enalapril reduziu significativamente a taxa global de mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca, além de melhorar a classificação funcional baseada nos critérios da NYHA. Em um estudo similar, envolvendo 253 pacientes com insuficiência cardíaca severa (New York Heart Association, Classe IV), o maleato de enalapril demonstrou melhorar os sintomas e reduzir significativamente a mortalidade.

#### **Indicações**

É indicado no tratamento de todos os graus de hipertensão essencial e na hipertensão renovascular. Pode ser usado isoladamente, como terapia inicial, ou concomitantemente com outros anti-hipertensivos, particularmente diuréticos. Também é indicado para o tratamento e prevenção da insuficiência cardíaca.

#### **Contra-indicações**

O maleato de enalapril é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto e para pacientes com história de edema angioneurótico relacionado a tratamento prévio com inibidores da enzima conversora da angiotensina.

#### **Precauções e advertências**

##### **Hipotensão sintomática**

Foi observada hipotensão sintomática raramente em hipertensos sem complicações. Em pacientes recebendo maleato de enalapril, a hipotensão pode ocorrer mais freqüentemente quando houver depleção de volume, por exemplo, devido à terapia diurética, restrição dietética de sal, diálise, diarreia ou vômitos (veja Interações medicamentosas e Reações adversas). Em pacientes com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal associada, foi observada hipotensão sintomática, principalmente naqueles com graus mais avançados de insuficiência cardíaca, relacionados com o uso de altas doses de diuréticos de alça, hiponatremia ou insuficiência renal.

Nestes casos, a terapia deve ser iniciada sob supervisão médica e os pacientes devem ser seguidos cuidadosamente sempre que a dose de maleato de enalapril e/ou do diurético for ajustada. Considerações semelhantes podem se aplicar a pacientes com doença cardíaca isquêmica ou cerebrovascular, nos quais a excessiva queda de pressão arterial poderia resultar em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve receber infusão venosa de solução salina. Uma resposta hipotensora transitória não é contra-indicação para novas doses, que podem ser dadas geralmente sem dificuldade, uma vez que a pressão arterial tenha aumentado após a expansão do volume. Em alguns pacientes com insuficiência cardíaca, que tenham pressão arterial normal ou baixa, decréscimos adicionais da pressão arterial sistêmica podem ocorrer com o uso de maleato de enalapril. Este efeito é esperado, e geralmente não é razão para a interrupção do tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, a redução da dose e/ou a descontinuação do diurético e/ou de maleato de enalapril podem ser necessárias.

### **Insuficiência renal**

Em alguns pacientes, a hipotensão decorrente do início da terapia com inibidores da ECA pode levar à deterioração adicional da função renal. Foi relatada, nesta situação, insuficiência renal aguda usualmente reversível. Pacientes com insuficiência renal podem requerer doses reduzidas e/ou menos frequentes de maleato de enalapril (veja Posologia). Em alguns pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria renal de rim único, têm sido observados aumentos dos níveis séricos de uréia e creatinina, reversíveis com a interrupção da terapia. Isto é particularmente importante em pacientes com insuficiência renal. Alguns pacientes sem lesão renal preexistente aparente desenvolveram aumentos pequenos e geralmente transitórios da uréia e creatinina sanguíneas quando receberam maleato de enalapril concomitantemente com um diurético. Pode ser necessária a redução da dose e/ou a interrupção do diurético e/ou de maleato de enalapril.

### **Hipersensibilidade/edema angioneurótico**

Edema angioneurótico de face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foi relatado raramente em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo maleato de enalapril. Isto pode ocorrer em qualquer momento do tratamento. Nestes casos, maleato de enalapril deve ser descontinuado prontamente e o paciente observado cuidadosamente até a resolução completa dos sintomas, antes de lhe dar alta. Nos casos de edema localizado da face e dos lábios, geralmente o quadro regride sem tratamento, embora os anti-histamínicos possam ser úteis para alívio dos sintomas. O edema angioneurótico associado a edema da laringe pode ser fatal. Quando houver envolvimento da língua, glote ou faringe, com potencial para causar obstrução das vias aéreas, deve-se prontamente administrar o tratamento adequado, inclusive adrenalina 1:1000 subcutaneamente (0,3 ou 0,5 ml). Pacientes com história de edema angioneurótico não relacionado com os inibidores da ECA podem apresentar maior risco de angioedema enquanto estiverem recebendo estes agentes (veja também Contra-indicações).

### **Reações anafilatóides durante dessensibilização com himenóptera**

Raramente, pacientes que estão recebendo inibidores da ECA durante dessensibilização com veneno de himenóptera sofreram reações anafilatóides com risco de vida. Evitaram-se estas reações com a suspensão temporária da terapia com o inibidor da ECA, antes de cada dessensibilização.

### **Pacientes submetidos à hemodiálise**

Tem sido relatada a ocorrência de reações anafilatóides em pacientes submetidos à diálise com membranas de alto fluxo (exemplo: AN69) e tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nestes pacientes, deve-se considerar a utilização de um outro tipo de membrana de diálise ou uma classe diferente de agente anti-hipertensivo.

### **Tosse**

Foi relatada tosse com o uso dos inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse é não-produtiva, persistente e desaparece com a descontinuação da terapia. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial de tosse.

### **Cirurgia/anestesia**

Em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte ou sob anestesia com agentes que produzem hipotensão, o maleato de enalapril bloqueia a formação de angiotensina II, secundária à liberação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão e for considerada devida a este mecanismo, ela poderá ser corrigida pela expansão de volume.

### **Potássio sérico**

(veja Interações medicamentosas).

### **Uso na gravidez**

Não é recomendado o uso de maleato de enalapril na gravidez. O tratamento com maleato de enalapril deve ser suspenso logo que se confirme a gravidez, a menos que seja considerado vital para a mãe. Os inibidores da ECA podem causar morbidade e mortalidade fetal e neonatal quando administrados a

mulheres no segundo ou terceiro trimestres da gravidez. A utilização de inibidores da ECA durante este período foi associada a danos para o feto e para o recém-nascido, incluindo hipotensão, insuficiência renal, hipercalemia e/ou hipoplasia de crânio no recém-nascido. Houve ocorrência de oligodrâmnio materno, presumivelmente representando uma redução da função renal fetal, podendo resultar em contraturas de membros, deformidades craniofaciais e desenvolvimento de pulmão hipoplástico. Se for utilizado maleato de enalapril, a paciente deverá ser devidamente informada sobre os riscos para o feto. Estes efeitos adversos para o embrião e para o feto não parecem ter resultado da exposição intra-uterina ao inibidor da ECA, durante o primeiro trimestre. Em raros casos, onde a utilização de inibidores da ECA é considerada essencial, deve ser feita ultrassonografia seriada para se acompanhar o meio intra-amniótico. Se for detectado oligodrâmnio, deve-se descontinuar o tratamento com maleato de enalapril, a menos que seja considerado vital para a mãe.

Pacientes e médicos devem, contudo, estar cientes de que o oligodrâmnio pode não aparecer até que o feto tenha sofrido danos irreversíveis. Crianças cujas mães tenham tomado maleato de enalapril devem ser acompanhadas de perto para verificar a ocorrência de hipotensão, oligúria e hipercalemia. O maleato de enalapril, que atravessa a placenta, foi removido da circulação de recém-nascidos por meio de diálise peritoneal, com alguns benefícios clínicos e, teoricamente, pode ser removido por exsanguínio-transfusão.

### **Nutrizes**

O maleato de enalapril e o enalaprilato são excretados no leite humano, em quantidades virtuais. Deve-se ter cuidado se o medicamento for prescrito a nutrizes.

### **Uso pediátrico**

O medicamento não foi estudado em crianças.

### **Interações medicamentosas**

Terapia anti-hipertensiva

Efeito aditivo pode ocorrer quando o maleato de enalapril for usado com outra terapia anti-hipertensiva.

### **Potássio sérico**

Em estudos clínicos, o potássio sérico permaneceu dentro dos limites da normalidade. Em pacientes hipertensos tratados com maleato de enalapril por até 48 semanas foram observados aumentos médios de 0,2 mEq/l no potássio sérico. Nos pacientes tratados com maleato de enalapril mais um diurético tiazídico, o efeito espoliador de potássio do diurético foi, em geral, atenuado pelo efeito do maleato de enalapril. Se maleato de enalapril for dado com um diurético espoliador de potássio, a hipocalcemia induzida por este pode ser atenuada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalemia incluem insuficiência renal, diabetes mellitus, uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo: espironolactona, triantereno ou amilorida), suplementos potássicos ou substitutos do sal de cozinha contendo potássio. O uso destes agentes, particularmente em pacientes com função renal diminuída, pode levar a aumentos significativos do potássio sérico. Se o uso concomitante dos agentes mencionados acima for julgado apropriado, ele deve ser feito com cuidado e o potássio sérico monitorizado com frequência.

### **Lítio sérico**

Assim como ocorre com outras drogas que eliminam sódio, a depuração do lítio pode ser reduzida. Portanto, os níveis séricos de lítio devem ser monitorizados cuidadosamente, se forem administrados sais de lítio.

### **Reações adversas/colaterais e alterações de exames laboratoriais**

O maleato de enalapril demonstrou ser geralmente bem tolerado. Em estudos clínicos, a incidência global de reações adversas não foi maior com maleato de enalapril do que com placebo. Na maioria dos casos, as reações adversas foram leves e transitórias e não requereram a interrupção da terapia. Os seguintes efeitos colaterais foram associados com o uso de maleato de enalapril comprimidos: tonturas e cefaléia foram os efeitos mais comumente relatados. Fadiga e astenia foram relatadas em 2 a 3% dos pacientes. Outros efeitos colaterais ocorreram em menos de 2% dos casos e incluíram hipotensão ortostática, síncope, náuseas, diarreia, câibras musculares, erupção cutânea e tosse. Menos frequentemente, disfunção renal, insuficiência renal e oligúria foram relatadas.

### **Hipersensibilidade/edema angioneurótico**

Edema angioneurótico de face, extremidades, lábios, língua, glote e (ou) faringe foram relatados raramente (veja Precauções).

## **Efeitos colaterais que ocorreram muito raramente em estudos controlados ou durante uso clínico:**

### **Cardiovasculares**

Infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, possivelmente secundários à hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (veja Precauções); dor torácica, distúrbios do ritmo cardíaco, palpitações, angina pectoris.

### **Gastrintestinais**

Ileo paralítico, insuficiência hepática, hepatite (hepatocelular ou colestática), icterícia, vômitos, obstipação, estomatite, pancreatite, dor abdominal, dispepsia, anorexia.

### **Sistemas nervoso/psiquiátrico**

Depressão, confusão mental, sonolência, insônia, nervosismo, parestesia, vertigem.

### **Respiratórios**

Infiltrados pulmonares, broncoespasmo/asma, dispnéia, rinorréia, dor de garganta e rouquidão.

### **Pele**

Eritema multiforme, dermatite esfoliativa, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, diaforese, pênfigo, urticária, alopecia. Outros: Impotência, alteração do paladar, visão embaçada, zumbido, glossite, rubor facial (flushing). Foi relatado um complexo sintomático que pode incluir febre, serosite, vasculite, mialgia/miosite e artralgia/artrite, fator antinúcleo positivo, VHS elevada, eosinofilia e leucocitose. Erupção cutânea, fotossensibilidade e outras manifestações dermatológicas podem ocorrer.

### **Achados laboratoriais**

Alterações clinicamente importantes dos parâmetros laboratoriais de rotina raramente estiveram associadas com a administração de maleato de enalapril. Foram observados aumentos na uréia e creatinina séricas, elevações das enzimas hepáticas e (ou) bilirrubinas. Geralmente, as alterações foram reversíveis com a descontinuação de maleato de enalapril. Hipercalemia e hiponatremia também ocorreram. Reduções na hemoglobina e hematócrito foram relatadas. Após comercialização, foram relatados poucos casos de neutropenia, trombocitopenia, depressão medular e agranulocitose, nos quais não pode ser excluída uma relação causal com o uso de maleato de enalapril.

### **Posologia**

Como a absorção do maleato de enalapril não é afetada pela ingestão de alimentos, os comprimidos podem ser administrados antes, durante ou após refeições.

### **Hipertensão essencial**

A dose inicial é de 10 a 20 mg, dependendo do grau de hipertensão, e é administrada uma vez por dia. Em hipertensão leve, a dose inicial recomendada é de 10 mg por dia. Para outros graus de hipertensão, a dose inicial é de 20 mg por dia. A posologia usual de manutenção é de 20 mg tomados uma vez ao dia. A posologia deve ser ajustada de acordo com as necessidades do paciente, até o máximo de 40 mg por dia.

### **Hipertensão renovascular**

Como a pressão arterial e a função renal nestes pacientes podem ser particularmente sensíveis à inibição da ECA, o tratamento deve ser iniciado com uma dose inicial menor (por exemplo: 5 mg ou menos). A posologia, então, deve ser ajustada de acordo com as necessidades do paciente. É presumível que a maioria dos pacientes responda a um comprimido de 20 mg ao dia. Para os hipertensos que foram tratados recentemente com diuréticos recomenda-se cautela (veja a seguir).

### **Terapia diurética concomitante em hipertensão:**

Pode ocorrer hipotensão sintomática após a dose inicial de maleato de enalapril, principalmente em pacientes que vêm sendo tratados com diuréticos. Recomenda-se cautela com estes pacientes, pois eles podem estar depletados de sal ou volume. A terapia diurética deve ser descontinuada por 2 a 3 dias antes do início da terapia com maleato de enalapril. Se isto não for possível, a dose inicial de maleato de enalapril deve ser baixa (5 mg ou menos) para se determinar o efeito inicial sobre a pressão arterial. A posologia deve, então, ser ajustada às necessidades do paciente.

### **Posologia em insuficiência renal**

Geralmente o intervalo entre as doses de maleato de enalapril deve ser prolongado e (ou) a posologia diminuída.

<b>Disfunção renal</b>	<b>Depuração de creatinina (ml/min)</b>	<b>Dose inicial (mg/dia)</b>
Leve	< 80 > 30 ml/min	5 -10 mg
Moderada	< 30 > 10 ml/min	2,5 - 5 mg
Grave*	< 10 ml/min	2,5 mg nos dias de diálise +

\* Veja Precauções - Pacientes sob hemodiálise.

+ O enalaprilato é dialisável. Nos dias em que o paciente não for submetido à diálise, a posologia deve ser ajustada à resposta da pressão arterial.

#### **Insuficiência cardíaca/disfunção ventricular esquerda assintomática**

A dose inicial de maleato de enalapril em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática ou disfunção ventricular esquerda assintomática é de 2,5 mg e deve ser administrada sob rígida supervisão médica, para se determinar o efeito inicial sobre a pressão arterial. Na ausência de ou após o tratamento efetivo da hipotensão sintomática conseqüente ao início da terapia de insuficiência cardíaca com maleato de enalapril, a dose deve ser aumentada gradualmente até a dose de manutenção habitual de 20 mg, dada em dose única ou em duas doses divididas, conforme a tolerabilidade do paciente.

Esta titulação da dose pode ser realizada em um período de 2 a 4 semanas, ou menos, se indicado pela presença de sinais ou sintomas residuais de insuficiência cardíaca. Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, essa posologia foi eficaz para reduzir a mortalidade. A pressão arterial e a função renal devem ser monitorizadas cuidadosamente, tanto antes como depois de iniciar o tratamento com maleato de enalapril (veja Precauções), pois foram relatadas hipotensão e, mais raramente, conseqüente insuficiência renal. Em pacientes tratados com diuréticos, a dose deveria ser reduzida, se possível, antes de iniciar o tratamento com maleato de enalapril.

O aparecimento de hipotensão após a dose inicial de maleato de enalapril não implica que ela ocorrerá durante a terapia crônica e não contra-indica o uso continuado de maleato de enalapril. O potássio sérico também deve ser monitorizado (veja Interações medicamentosas).

#### **Superdosagem**

Há poucos dados disponíveis sobre a superdosagem em seres humanos.

As principais características de superdosagem relatadas até agora consistem em hipotensão acentuada, começando após 6 horas da ingestão dos comprimidos, concomitantemente com o bloqueio do sistema renina-angiotensina e estupor. Níveis séricos de enalaprilato 100 e 200 vezes maiores do que os usualmente observados após doses terapêuticas foram relatados após ingestão de 300 e 440 mg de maleato de enalapril, respectivamente.

O tratamento recomendado para a superdosagem é a infusão intravenosa de solução salina normal.

Se a ingestão for recente, deve-se induzir o vômito. O enalaprilato pode ser removido da circulação geral por meio de hemodiálise.

#### **Pacientes idosos**

Não existem recomendações ou cuidados especiais sobre o emprego de maleato de enalapril em pacientes idosos.

#### **Venda sob prescrição médica.**

- Nº do lote, datas de fabricação e de validade: vide embalagem externa.

Reg. MS. 1.5626.0004

Farmacêutico Responsável:

Patrícia Machado de Campos.

CRF-RJ nº 9817.

Fabricado por: LABORATÓRIOS BAGÓ S.A.

Calle 4 nº 1429 (B1904CIA) - La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Argentina

Importado por: LABORATÓRIOS BAGÓ LTDA.

R. Cônego Felipe, 365

Rio de Janeiro / RJ - CEP: 22.713-010

CNPJ nº 04.748.181/0001-90  
Indústria Brasileira.

