

GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

PMN/TTA/AMM/CLC/mmr
B11/Ref.: 18943/03

SANTIAGO,

17.05.2004*003807

VISTOS ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en artículo 42° del D.S. N° 1876/95 del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **DIOTENSIL COMPRIMIDOS 10 mg**, para los efectos de su fabricación y venta en el país; el que será fabricado por Mintlab Co. S.A. y/o Laboratorios Saval S.A., de acuerdo a convenio de fabricación suscrito entre las partes; el acuerdo de la Décimo Cuarta Sesión de Evaluación de Productos Similares, de fecha 07 de Abril del 2004; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94° y 102° del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos, aprobado por el decreto supremo 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 37° letra b) y 39° letra b) del decreto ley N° 2763 de 1979, dicto la siguiente:

R E S O L U C I O N

1 - INSCRIBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos bajo el N° **F-13776/04**, el producto farmacéutico **DIOTENSIL COMPRIMIDOS 10 mg**, a nombre de Mintlab Co. S.A., para los efectos de su fabricación y venta en el país, en las condiciones que se indican:

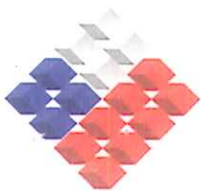
a) Este producto será fabricado como producto terminado por los Laboratorios de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A. y/o Laboratorios Saval S.A., ubicados en Nueva Andrés Bello N° 1940-1960, Independencia, Santiago y Panamericana Norte N° 4600, Renca, Santiago, respectivamente, por cuenta de Mintlab Co. S.A., quien efectuará la distribución y venta, como propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada comprimido contiene:

Enalapril maleato	10,00 mg + 3% exceso
Croscarmelosa sódica	6,50 mg
Colorante FD y C Amarillo N° 6, laca	0,25 mg
Behenato de Glicerilo (Compritol 888)	2,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Lactosa monohidrato	40,00 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	130,00 mg

c) Período de eficacia: 24 meses, almacenado a no más de 25°C



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

2

(Cont. Res. Reg. F-13776/04)

d) Presentación: Estuche de cartulina impreso, que contiene 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 ó 100 comprimidos en blister de PVDC ámbar y aluminio impreso.

Muestra médica: Estuche de cartulina impreso, que contiene 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ó 60 comprimidos en blister de PVDC ámbar y aluminio impreso.

Envase clínico: Caja de cartón impresa, que contiene 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500 ó 1000 comprimidos en blister de PVDC ámbar y aluminio impreso.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: "BAJO RECETA MEDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A".

2 - Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en el anexo timbrado de la presente Resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento. Teniendo presente que este producto se individualizará primero con el nombre comercial o de fantasía **DIOTENSIL**, seguido a continuación en línea inferior e inmediata del nombre genérico **ENALAPRIL MALEATO**, en caracteres claramente legibles, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en los Arts. 49° y 52° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos y cumplir lo señalado en la Resolución Genérica N° 1439/95.

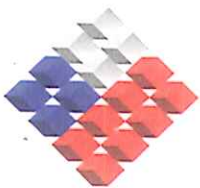
3.- Las indicaciones aprobadas para este producto son:

- Tratamiento de la hipertensión esencial cuando los métodos no farmacológicos han fallado o han sido insuficientes.
- En combinación con otras drogas en falla cardiaca congestiva.

4.- El uso de la denominación **DIOTENSIL**, inscrita bajo el N° 489.981, en el Registro de Marcas Comerciales, del Ministerio de Economía y Energía, es de exclusiva responsabilidad del titular del registro sanitario.

5.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

6.- Mintlab Co. S.A., y/o Laboratorios Saval S.A., se responsabilizarán cuando corresponda del almacenamiento y control de calidad de materias primas, material de envase-empaque, producto en proceso y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas, con sus correspondientes boletines de análisis, sin perjuicio de la responsabilidad que le compete a Mintlab Co. S.A., como propietario del registro sanitario.



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

3

(Cont. Res. Reg. F-13776/04)

7.- La prestación de servicios autorizada deberá figurar en los rótulos, individualizando con su nombre y dirección al fabricante, debiendo anotar además el número de partida o serie correspondiente.

8.- El titular del registro sanitario, o quien corresponda, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y/o disposición de las materias primas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 1876 del 1995 del Ministerio de Salud.

9.- Mintlab Co. S.A., deberá comunicar a este Instituto la comercialización de la primera partida o serie que se fabrique de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANOTESE Y COMUNIQUESE



Salinas

DR. RODRIGO SALINAS RÍOS
DIRECTOR

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

DISTRIBUCION:

- Mintlab Co. S.A.
- Laboratorios Saval S.A.
- Dirección I.S.P.
- CISP
- Unidad de Computación
- Archivo



[Signature]
Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
DIOTENSIL® COMPRIMIDOS 10 mg

Presentación:

Estuche de cartulina impreso o caja de cartón más etiqueta impresa que contiene blister de PVDC/aluminio impreso con X comprimidos

Composición:

Cada comprimido contiene:

Enalapril maleato 10 mg

Excipientes c.s.

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Colorante FD y C Amarillo Nº 6, laca, Behenato de glicerilo, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina.

Categoría: Antihipertensivo.

04 MAY 2004

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial cuando los métodos no farmacológicos han fallado o han sido insuficientes. En combinación con otras drogas en falla cardíaca congestiva.

Posología:

Se administra vía oral. Se puede administrar antes o después de las comidas, ya que los alimentos no interfieren substancialmente su absorción.

La dosis debe ser ajustada para cada paciente dependiendo de la severidad de la enfermedad, la respuesta de cada paciente y su tolerancia a los efectos adversos inducidos por la droga.

Hipertensión

Para el manejo de la hipertensión en pacientes que no reciben diuréticos, la dosis usual inicial es de 2,5 - 5 mg/diarios. Esta dosis debe ser ajustada de acuerdo a la respuesta de cada paciente. Debido a que la reducción de la presión arterial es gradual, se recomienda evaluar al paciente a intervalos de 2 - 4 semanas, si es necesario.

La dosis usual de mantenimiento es de 10 - 40 mg/diarios como dosis única o repartido en 2 veces al día. En caso de que la presión sanguínea no sea controlada mediante la terapia con Enalapril Maleato, se puede agregar un diurético.

Falla Cardíaca Congestiva

Debido al riesgo de hipotensión severa, la terapia con Enalapril Maleato debe ser cuidadosamente supervisada por el Médico. Para el manejo de la enfermedad cardíaca congestiva usualmente se administra en conjunto con glicósidos cardíacos y diuréticos.

La dosis inicial usual es de 2,5 mg una o dos veces al día, en pacientes con función renal y concentraciones séricas de sodio normales. Después de la dosis inicial, el paciente debe ser monitoreado durante 2 horas y por lo menos 1 hora después de que la presión se ha estabilizado.

Farmacología:

Enalapril Maleato es una prodroga de Enalaprilato y tiene una pequeña actividad farmacológica antes de hidrolizarse in vivo a Enalaprilato.

La droga reduce la presión sanguínea en individuos normotensos y en pacientes hipertensos y produce un efecto hemodinámico beneficioso en pacientes con enfermedad cardíaca congestiva, principalmente por supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL
Nº 18943/03
SECCIÓN REGISTRO

Mecanismo de Acción: Enalaprilato inhibe la conversión de Angiotensina I a Angiotensina II, un potente vasoconstrictor, a través de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). La droga compite con el sustrato fisiológico (Angiotensina I) por el sitio activo de la ACE.

Inicialmente, la inhibición de la ACE resulta en una disminución de la concentración plasmática de Angiotensina II y en consecuencia la presión sanguínea disminuye, en parte, por la disminución de la vasoconstricción. La actividad plasmática de renina aumenta, posiblemente como resultado de la pérdida de la inhibición feedback en la liberación de renina del riñón y/o por estimulación de un mecanismo reflejo vía baroreceptores (como resultado de la disminución de la presión sanguínea).

Durante tratamiento con Enalapril de largo plazo, la concentración de angiotensina II vuelve a los niveles pretratamiento y la inhibición del sistema renina-angiotensina en varios tejidos (pared arterial, riñones) más que en la sangre es determinante en el efecto hipotensivo de la droga.

Farmacocinética:

Absorción: Enalapril Maleato se absorbe bien luego de la administración oral; aproximadamente entre 55 - 75% de la dosis es absorbida tanto en pacientes sanos como hipertensos. Después de la administración oral, Enalapril Maleato sufre metabolismo de primer paso, especialmente en el hígado, siendo hidrolizado a Enalaprilato.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 0,5 a 1,5 horas con una dosis de 10 mg de Enalapril Maleato. La reducción en la presión sanguínea puede ser gradual y se pueden requerir varias semanas de tratamiento, hasta alcanzar el efecto completo.

Distribución: Aproximadamente entre 50-60% de Enalaprilato se encuentra unido a proteínas plasmáticas. Al parecer, Enalapril cruza la barrera hematoencefálica pobremente, mientras que Enalaprilato no la cruza. La droga cruza la placenta.

Eliminación: Después de la administración oral, la vida - media de Enalapril no metabolizado es menor a 2 horas en pacientes con función renal y hepática normales, pero está aumentada en pacientes con enfermedad cardíaca congestiva.

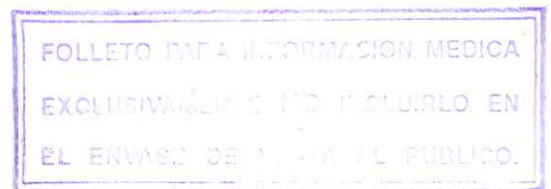
Alrededor del 60 % de la dosis absorbida de Enalapril es extensamente hidrolizada vía esterasas a Enalaprilato en el hígado. Cerca del 20% es hidrolizado por el efecto de primer paso a través del hígado. No hay evidencia de otros metabolitos de Enalapril en el organismo.

Enalapril y Enalaprilato se excretan por la orina y heces. En individuos sanos, entre 60-78% de una dosis de 10 mg de Enalapril Maleato se excreta en la orina y aproximadamente un 33% se excreta por las heces dentro de las 24 - 48 horas después de la administración. Enalaprilato es removido por hemodiálisis.

Información para su Prescripción:

Precauciones.

Se recomienda realizar una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con Enalapril. La droga debe ser usada con precaución en pacientes con falla renal, particularmente en aquellos con enfermedad renovascular.



Enalapril debe ser usado con precaución en pacientes con hipovolemia, que reciben diuréticos o que se dializan, debido al riesgo de una hipotensión severa.

Los pacientes con Diabetes Mellitus, función renal dañada, enfermedad cardíaca congestiva o que concomitantemente reciben drogas que puedan aumentar la concentración del potasio sérico, deben ser cuidadosamente monitoreados por el riesgo de que desarrollen hiperkalemia. Se recomienda que pacientes con enfermedad cardíaca congestiva en tratamiento con Enalapril no usen diuréticos ahorradores de potasio.

Contraindicaciones

Enalapril Maleato está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la droga o cualquier componente de la formulación.
- Pacientes con antecedentes de angioedema relacionado a inhibidores de la ACE.
- Embarazo y lactancia.

Embarazo y Lactancia: Se han reportado efectos en el feto de pacientes embarazadas en tratamiento con Enalapril- hipotensión, falla renal, anuria, y muerte del feto.

Debido a que Enalapril se distribuye a la leche materna y potencialmente puede causar reacciones adversas en el neonato, se debe suspender la lactancia en aquellas pacientes en tratamiento con Enalapril.

Pacientes Geriátricos: Se recomienda que los pacientes mayores de 65 años comiencen el tratamiento con la dosis más baja posible.

Pacientes Pediátricos: La seguridad y eficacia de Enalapril en niños no han sido establecidas.

Interacciones con otros Fármacos.

Agentes Hipotensivos y Diuréticos: Cuando Enalapril se administra con diuréticos u otras drogas hipotensivas, el efecto hipotensivo de Enalapril aumenta. Este efecto usualmente es usado como una ventaja terapéutica, pero se debe tener precaución al ajustar la dosis de ambas drogas.

Drogas que aumentan las concentraciones de Potasio: Los diuréticos ahorradores de potasio (Amiloride, Espironolactona, Triamterene), los suplementos de potasio o las sales sustitutas que contienen potasio deben ser usadas con precaución en pacientes en tratamiento con Enalapril Maleato, debido al riesgo de que puede ocurrir una hiperkalemia.

Antiinflamatorios no Esteroidales: Existe evidencia de que al administrar Enalapril Maleato conjuntamente con drogas que inhiben la síntesis de prostaglandinas (por ejemplo- Ibuprofeno) se puede reducir la respuesta sobre la presión sanguínea de los inhibidores de la ACE.

Litio: Ha ocurrido Intoxicación por Litio, al administrar conjuntamente Carbonato de Litio y Enalapril Maleato. Es posible que Enalapril disminuya la eliminación renal del Litio.

Otras Drogas: Enalapril puede producir hipoglicemia en pacientes, diabéticos en tratamiento con insulina o agentes antidiabéticos orales.

El uso concomitante de Enalapril y agentes vasodilatadores (por ejemplo: Nitratos) o anestésicos puede causar una respuesta hipotensiva exagerada.



Reacciones Adversas.

Las reacciones adversas producidas durante la terapia con Enalapril usualmente son suaves y transitorias, sin embargo, entre 3-6% de los pacientes han debido discontinuar la terapia debido a estas reacciones.

Efectos en el Sistema Nervioso: Los efectos adversos reportados son: dolor de cabeza, mareos, fatiga, vértigo, insomnio, nerviosismo, neuropatía periférica.

Efectos Gastrointestinales: Puede ocurrir: diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos, estomatitis, dispepsia.

Efectos Hepáticos Raramente ha sido reportado un síndrome clínico en pacientes que reciben inhibidores de la ACE, el que usualmente se manifiesta por ictericia colestática y puede progresar hasta una necrosis hepática fulminante, que puede ser fatal.

Efectos Cardiovasculares: La reacción adversa cardiovascular más común es la hipotensión, incluyendo hipotensión postural y otros efectos ortostáticos. También puede ocurrir síncope, palpitaciones, taquicardia, bradicardia, edema pulmonar.

Efectos Renales: Puede ocurrir un deterioro de la función renal, manifestado por un aumento transitorio de concentraciones de creatinina sérica y BUN, especialmente en pacientes con hipertensión renovascular. Este efecto es usualmente reversible al discontinuar la terapia. La función renal debe ser monitoreada en las primeras semanas de tratamiento en estos pacientes. Otro efecto adverso renal es la infección del tracto urinario.

Reacciones Dermatológicas: El efecto adverso dermatológico más frecuente es rash y es usualmente maculopapular y raramente del tipo urticaria. El rash puede estar acompañado de prurito, eritema o eosinofilia y en algunos casos puede ser necesario discontinuar la terapia. Otros efectos que pueden ocurrir son: prurito, transpiración excesiva, alopecia.

Otros: Otros efectos adversos reportados son: disminución de la hemoglobina y hematocrito, anemia, neutropenia, agranulocitosis, hiperkalemia, tos, congestión nasal, calambres musculares.

Información Toxicológica:

La sobredosis por Enalapril produce efectos que son principalmente una extensión de su efecto farmacológico: hipotensión severa, estupor, falla renal, hiperkalemia, hiponatremia.

Tratamiento: El manejo de una sobredosis es principalmente de soporte y sintomático. La hipotensión puede corregirse con fluidos (infusión IV de cloruro de sodio 0,9%). El tratamiento de una intoxicación aguda incluye lavado gástrico y administración de carbón activado. El metabolito activo Enalaprilato puede ser removido por hemodiálisis.

Bibliografía:

THE MERCK INDEX, Susan Budavari, Ed., 12 ed., Merck & CO. Inc., New Jersey, USA, 1996.

AHFS DRUGS INFORMATION, Published by American Society of Hospital Pharmacists, American Society of Hospital Pharmacists Inc., USA, 2002.

