



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-11004884-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-11004884-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVA ARGENTIA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: KINFIL D / ENALAPRIL MALEATO - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS Concentración: ENALAPRIL MALEATO 10 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg y ENALAPRIL MALEATO 20 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; aprobada por Certificado N° 39.930.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVA ARGENTIA SA propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada KINFIL D / ENALAPRIL MALEATO - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS Concentración: ENALAPRIL MALEATO 10 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg y ENALAPRIL MALEATO 20 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-34342882-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-34342922-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.930, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2021-11004884-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.04.28 17:23:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.28 17:23:36 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

KINFIL D

ENALAPRIL/ HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos

Vía oral

FÓRMULAS

Cada comprimido contiene: **Enalapril maleato 10 mg; Hidroclorotiazida 25 mg.** Excipientes: Almidón de maíz 42,60 mg; Ácido silícico coloidal 3,5 mg; Celulosa microcristalina 127,2 mg; Azul patente V Laca aluminica 0,06 mg; Talco siliconado 25 mg; Lactosa anhidra 80 mg; Almidón glicolato sódico 6,7 mg.

Cada comprimido contiene: **Enalapril maleato 20 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg.** Excipientes: Almidón pregelatinizado 30 mg; Ácido silícico coloidal 3,5 mg; Celulosa microcristalina 61 mg; Óxido de hierro amarillo 0,3 mg; Talco siliconado 25 mg; Lactosa anhidra 147,2 mg; Talco 3,5 mg; Crosprovidona 17 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo. Diurético.

El maleato de Enalapril tiene una acción inhibitoria sobre la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), desarrollando así su efecto terapéutico sobre la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva.

La Hidroclorotiazida es un diurético del tipo tiazida.

Código ATC: C09BA02.

INDICACIONES

Kinfil D está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Esta combinación de dosis fija no está indicada para el tratamiento inicial.

Al administrar Kinfil D, deberá considerarse que la administración de captopril, otro inhibidor de la ECA, ha provocado agranulocitosis, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, o en pacientes con enfermedades vasculares del colágeno, teniendo en cuenta además que los datos disponibles en la actualidad son insuficientes para demostrar que la administración de Enalapril en estos pacientes no implica un riesgo similar.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**Acción Farmacológica**

El Enalapril es una prodroga, que luego de ser hidrolizado a enalaprilat, inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) tanto en el hombre como en animales. La ECA es una peptidil

dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina a la sustancia vasoconstrictora angiotensina II.

La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. La inhibición de la ECA da como resultado una disminución de los niveles plasmáticos de angiotensina II, disminuyendo así la actividad vasopresora y la secreción de aldosterona.

También se observan algunos efectos tardíos, como por ejemplo elevación de los niveles de potasio sérico. En pacientes hipertensos tratados sólo con Enalapril maleato por más de 48 semanas, se han observado elevaciones del potasio sérico en un rango de 0.2 mEq/L. En pacientes tratados con maleato de Enalapril más un diurético tiazídico, prácticamente no se observó ningún cambio en los niveles de potasio sérico. Se cree que el mecanismo por el cual el Enalapril disminuye la presión sanguínea está dado principalmente por la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el Enalapril es igualmente efectivo en pacientes hipertensos con bajos niveles de renina.

No obstante diversos estudios realizados con Enalapril en todas las razas han evidenciado que los pacientes hipertensos de raza negra (usualmente con bajos niveles de renina) tienen menor porcentaje de respuesta al Enalapril como monoterapia que los pacientes de raza blanca. La coadministración de Enalapril maleato con Hidroclorotiazida fue igualmente efectiva en ambas razas.

La Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico, con efectos natriuréticos y antihipertensivos. El mecanismo de acción de los diuréticos tiazídicos, como la Hidroclorotiazida, por el cual producen el efecto antihipertensivo no es completamente conocido. Normalmente no afectan la presión sanguínea en individuos normotensos. Las tiazidas afectan los mecanismos de reabsorción de electrolitos en los túbulos renales, aumentando la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La natriuresis produce una pérdida secundaria de potasio y bicarbonato. También produce un aumento en la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona y disminuye el potasio sérico.

Farmacocinética

Luego de ser administrado por vía oral, el pico de concentración de Enalapril se produce aproximadamente dentro de la primera hora. Basándose en la recuperación urinaria el porcentaje de absorción del Enalapril es del 60%. La absorción de esta droga no está influenciada por la presencia de comida en el tracto gastrointestinal. Luego de absorberse el Enalapril es hidrolizado a enalaprilat, un inhibidor de la ECA más potente que el Enalapril. El enalaprilat es pobremente absorbido cuando se administra por vía oral. Los picos de concentración plasmática del enalaprilat aparecen 3 a 4 horas después de la administración de una dosis oral de maleato de Enalapril. La excreción de Enalapril y enalaprilat es principalmente por vía renal. Aproximadamente el 94% de la dosis es recuperada en orina y heces como enalaprilat (40%) o Enalapril. No hay evidencia de otros metabolitos del Enalapril excepto el enalaprilat.

El perfil de concentración plasmática del Enalapril muestra una prolongada fase terminal, lo que aparentemente representaría que una pequeña fracción de la dosis administrada permanece unida a la ECA. El grado de unión no se incrementa al aumentar dosis, lo cual está indicando que el sitio ligadura es saturable. La vida media por acumulación del enalaprilat siguiendo múltiples dosis de maleato de Enalapril es de 11 horas. La disposición del Enalapril y enalaprilat es similar en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal (rango de filtración glomerular de 30

ml/min o menor). Cuando el rango de filtración glomerular es menor o igual a 30 ml/min, los niveles de enalaprilat tanto en el pico como en el valle se incrementan, también se incrementa el tiempo para alcanzar la concentración máxima mientras que el tiempo para alcanzar el steady-state puede estar retrasado. La vida media efectiva del enalaprilat siguiendo múltiples dosis de Enalapril se encuentra prolongada de acuerdo al grado de insuficiencia renal. El enalaprilat es dializable a una velocidad de 62 ml/min. Estudios realizados con perros indican que el Enalapril cruza pobremente la barrera hematoencefálica, en cambio el enalaprilat no difunde al cerebro. La administración de múltiples dosis de maleato de Enalapril en ratas evidenció una acumulación de la droga en todos sus tejidos. Luego de la administración de C14 maleato de Enalapril se observó radioactividad en la leche de ratas. Atraviesa placenta.

La Hidroclorotiazida es un agente activo por vía oral que no requiere biotransformación para lograr su actividad. Luego de la administración oral, la diuresis comienza dentro de las 2 horas. La concentración máxima se alcanza a las 4 horas y se mantiene durante 6-12 horas. La ingesta de alimentos no afecta la biodisponibilidad de la Hidroclorotiazida. La Hidroclorotiazida no es metabolizada y se elimina por vía renal. Luego de administrar Hidroclorotiazida durante por lo menos 24 horas, la vida media plasmática es de 5.6-14.8 horas. Por lo menos el 61% de la dosis es eliminada sin modificar dentro de las 24 horas. Atraviesa la placenta pero no atraviesa la barrera hematoencefálica.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Kinfil D (Enalapril 20 mg/ HCT 12,5 mg) es de 1 comprimido una vez por día, incrementando la dosis según criterio médico hasta 2 comprimidos/ día.

La dosis recomendada de Kinfil D (Enalapril 10 mg/HCT 25 mg) es de 1 ó 2 comprimidos/día, ajustando la dosis de acuerdo a la respuesta del paciente.

Ajuste de dosis en pacientes hipertensos con insuficiencia renal:

En esta población especial la dosis deberá ser ajustada según criterio médico. La dosis de Enalapril recomendada para pacientes con un clearance de creatinina >30 ml/min no requiere ajuste. En pacientes con un clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min se prefiere el uso de diuréticos de asa, por lo cual no se recomienda el uso de Kinfil D en estos pacientes.

Ajuste de dosis en ancianos:

Se deberá tener precaución al determinar la dosis para pacientes ancianos, comenzando siempre con la menor dosis posible.

CONTRAINDICACIONES

Kinfil D está contraindicado en pacientes que sean hipersensibles a cualquiera de los componentes de la fórmula y en pacientes con antecedentes de angioedema relacionado a tratamientos previos con IECA o angioedema hereditario idiopático.

Debido al componente Hidroclorotiazida (HCT) está contraindicado en pacientes anúricos o con hipersensibilidad a cualquier derivado de las sulfonamidas.

Está contraindicado en pacientes con encefalopatía hepática.

ADVERTENCIAS

Generales

Hipotensión: En raras oportunidades se observaron casos de hipotensión excesiva en pacientes con hipertensión no complicada tratados sólo con Enalapril, pero en pacientes con severa depleción de volumen intravascular y/o de sodio (ej.: pacientes tratados con altas dosis de diuréticos) puede ser una consecuencia del uso de Enalapril.

En pacientes tratados con Enalapril/HCT se reportaron casos de síncope. En aquellos pacientes tratados con Enalapril solo la incidencia fue menor. La incidencia global de síncope puede ser disminuida tras la correcta consideración de los componentes individuales.

Se han observado casos de hipotensión excesiva asociada con oliguria y/o azoemia progresiva, y raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa tratados con Enalapril, con o sin insuficiencia hepática. Debido a la posible caída de la presión sanguínea en estos pacientes, el tratamiento deberá iniciarse bajo estricta supervisión médica, asimismo deberían ser seguidos de cerca durante las dos primeras semanas de tratamiento y siempre que la dosis del Enalapril o del diurético sea incrementada. Podrán aplicarse las mismas consideraciones en enfermos con isquemia cardíaca, o enfermedad cerebrovascular, en los cuales una caída excesiva de la presión sanguínea puede ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Si ocurrieran episodios de hipotensión excesiva, el paciente deberá ser colocado en posición supina y de ser necesario, deberá recibir una infusión intravenosa de solución fisiológica. Una respuesta hipotensora transitoria no contraindica la administración de nuevas dosis, las cuales podrán ser administradas sin dificultad una vez que la presión sanguínea esté estabilizada.

Con el uso de Hidroclorotiazida se ha informado de una posible exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.

Reacciones anafilactoideas y reacciones posiblemente relacionadas

Presumiblemente debido a que la inhibición de la ECA afecta el metabolismo de los eicosanoides y polipéptidos incluyendo a la bradiquinina endógena, los pacientes tratados con IECA, incluyendo Kinfil D, pueden verse sometidos a una variedad de reacciones adversas, algunas de ellas serias. Las reacciones de sensibilidad con el uso de Hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin historia previa de alergias o asma bronquial.

Angioedema: Se han observado casos de angioedema de cara, labios, extremidades, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECA incluyendo el Enalapril. Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En tales casos el tratamiento con Kinfil D deberá ser rápidamente discontinuado, debiendo administrarse una adecuada terapia de soporte y monitoreo del paciente hasta que los signos y síntomas hayan desaparecido.

En los casos en que la reacción alérgica quede confinada a la cara y los labios generalmente no se necesita tratamiento, aunque el uso de antihistamínicos puede ser útil para aliviar o atenuar dichos síntomas. El angioedema asociado con edema laríngeo puede ser fatal. Cuando el mismo involucra

lengua, glotis o laringe probablemente cause obstrucción de la vía aérea, la terapia adecuada para estos casos es administrar una inyección subcutánea de epinefrina en una concentración de 1:1000 (0,3 ml o 0,5 ml) y/o las medidas necesarias para asegurar la permeabilidad de las vías aéreas.

Los pacientes con antecedentes de padecer episodios de angioedema no relacionados a la administración de inhibidores de la ECA, pueden incrementar el riesgo de angioedema después de un corto tiempo de estar siendo tratados con un inhibidor de la ECA.

Reacciones anafilactoideas durante la desensibilización: Dos pacientes que estaban bajo terapia de desensibilización con veneno de himenópteros y tratados concomitantemente con iECA, sufrieron reacciones anafilactoideas con riesgo de muerte. En ambos casos estas reacciones fueron prevenidas al discontinuar en forma temporaria el uso del IECA, pero reaparecieron al restablecer la administración.

Reacciones anafilactoideas durante la exposición a membranas: Se han reportado casos de reacciones anafilactoideas en pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados concomitantemente con inhibidores de la ECA. También se han reportado casos de reacciones de este tipo en pacientes a los cuales se les ha realizado una aféresis con lipoproteínas de baja densidad por absorción con sulfato de dextrán.

Neutropenia/Agranulocitosis

El captopril, otro inhibidor de la ECA, ha provocado agranulocitosis, y mielodepresión, en raras oportunidades en pacientes no complicados, pero más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal, especialmente aquellos que presentaban también enfermedad vascular del colágeno. Los datos disponibles hasta la actualidad son insuficientes para demostrar que el Enalapril no causa agranulocitosis en un rango similar al compuesto anteriormente mencionado. Si bien la experiencia ha revelado algunos casos en los cuales una conexión causal con el Enalapril no puede ser excluida. Deberán realizarse monitoreos periódicos que incluyan recuentos de glóbulos blancos en pacientes con insuficiencia renal, o enfermedades vasculares del colágeno.

Insuficiencia hepática

En raras oportunidades los inhibidores de la ECA han sido asociados con un síndrome que comienza con ictericia colestática y progresa hacia una necrosis hepática fulminante que en algunos casos termina con la muerte. Los mecanismos de este síndrome no han podido ser establecidos. Los pacientes que reciben este tipo de medicación y desarrollan ictericia, o marcada elevación de las enzimas hepáticas deberán discontinuar la medicación y recibir un apropiado seguimiento médico.

Las tiazidas deberían utilizarse con precaución en pacientes con severa insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, debido a que una pequeña alteración del balance electrolítico o de fluidos puede precipitar un estado de coma.

Cáncer de piel no-melanocítico

El uso continuo y prolongado en el tiempo con diuréticos tiazídicos, podría incrementar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico. Se informará a los pacientes tratados con Kinfil D del riesgo de cáncer de piel no melanocítico, y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas, y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de Kinfil D en pacientes que hayan experimentado previamente un carcinoma de piel no melanocítico.

Insuficiencia renal

Las tiazidas deberían utilizarse con precaución en pacientes con severa insuficiencia renal. En aquellos pacientes que presenten insuficiencia renal las tiazidas pueden precipitar una azoemia y pueden desarrollar efectos por acumulación de la droga.

Morbi - Mortalidad Fetal y Neonatal

Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando son administrados a mujeres embarazadas. Varios casos han sido reportados en la literatura médica mundial. Cuando el embarazo sea detectado esta medicación deberá discontinuarse tan rápido como sea posible.

El uso de inhibidores de la ECA en el segundo y tercer trimestre del embarazo se ha asociado con daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia craneal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte. Se han reportado casos de oligohidramnios, presumiblemente como consecuencia de la disminución de la función renal fetal; el oligohidramnios en este contexto ha sido asociado con contracturas en los miembros, deformación craneo facial, y desarrollo de hipoplasia pulmonar. También se han informado casos de retardo en el crecimiento intrauterino, y evidencias de ductus arterioso, si bien estos episodios no están bien claros, la presencia de las patologías anteriormente citadas podrían ser atribuidas a la exposición a este tipo de droga. Las madres cuyos embriones o fetos hayan sido expuestos a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo deberán ser informadas. En cuanto la paciente tome conocimiento de su embarazo, el médico deberá realizar todos los esfuerzos posibles para suspender este tipo de medicación cuanto antes. En el caso de que no pueda establecerse otra medicación que no sea iECA, las madres deberán ser informadas sobre los posibles riesgos que implica la misma para sus fetos, debiendo realizarse exámenes ecográficos seriados, con valoración del medio intraamniótico. Si el oligohidramnios es observado, el tratamiento con Kinfil D deberá ser discontinuado a no ser se considere preservar a la madre en lugar de salvar el embarazo. Los exámenes de contracciones por estrés y no-estrés, y el perfil biofísico pueden ser medios de seguimiento apropiados de acuerdo a la semana del embarazo. Las pacientes y los médicos deberán estar enterados que el oligohidramnios puede no aparecer antes que el feto haya sufrido daños irreversibles.

Los niños con antecedentes de exposición intrauterina a los inhibidores de la ECA deberán ser atentamente observados por hipotensión, oliguria, e hiperkalemia. Si ocurrieran episodios de oliguria, la atención deberá ser dirigida hacia la presión sanguínea y la perfusión renal. Podrán utilizarse bolsas de transfusión o diálisis para revertir la hipotensión y/o como sustituto para tratar las alteraciones de la función renal. El Enalapril cruza la barrera placentaria, puede ser removido de la circulación neonatal por diálisis peritoneal con algún beneficio clínico, y teóricamente también puede ser removido por medio de bolsas de transfusión, aunque este procedimiento es más reciente y no cuenta con tanta experiencia.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre umbilical. Existe riesgo de ictericia, trombocitopenia y posiblemente otras reacciones adversas que aparecen en el adulto, tanto para el feto como para el neonato.

Interacciones Medicamentosas:

Enalapril

Hipotensión - Pacientes medicados con diuréticos: los pacientes que estén bajo tratamiento con diuréticos, especialmente cuando la terapia con diuréticos ha sido recientemente implementada, pueden sufrir una excesiva reducción de su presión sanguínea después de haber iniciado la terapia con Enalapril. Las posibilidades de aparición de efectos hipotensores con el uso de Enalapril pueden ser minimizados si se implementan algunas medidas tales como discontinuar la administración de diuréticos, o incrementar la ingesta de sal antes de comenzar la terapia con Enalapril. Si fuera necesario continuar el tratamiento con diuréticos, se aconseja mantener al paciente bajo estricto control médico por lo menos durante dos horas y una vez que la presión sanguínea se haya estabilizado controlarlo durante una hora adicional.

Agentes causantes de liberación de renina: Los efectos antihipertensivos del Enalapril se incrementan con el uso de agentes antihipertensivos que causan liberación de renina (ej. diuréticos).

Otros agentes cardiovasculares: El Enalapril puede ser utilizado en forma concomitante con bloqueantes β -adrenérgicos, metildopa, bloqueantes cálcicos, hidralazina, prazosin, y digoxina sin evidencias clínicas significativas de interacciones adversas.

Agentes que incrementan el potasio sérico: El Enalapril atenúa la pérdida de potasio por acción de los diuréticos del tipo tiazidas. Los diuréticos ahorradores de potasio (triamtireno, amiloride, espironolactona), los suplementos de potasio, sustitutos de las sales que contengan potasio pueden producir aumentos significativos de potasio sérico. Por consiguiente, si el uso de estos agentes está indicado porque se ha demostrado una hipokalemia, deberán ser utilizados con precaución, monitoreando frecuentemente el potasio sérico. *Litio:* Se han reportado casos de toxicidad tras la administración concomitante de litio y drogas que eliminan sodio, incluyendo los inhibidores de la ECA. En algunos casos, dicha toxicidad fue reversible tras discontinuar ambas drogas. Se recomienda el monitoreo frecuente de los niveles séricos de litio cuando se administre en forma concomitante con Enalapril.

Hidroclorotiazida

Alcohol, barbitúricos, o narcóticos: Pueden potenciar la hipotensión ortostática que producen los diuréticos tiazídicos.

Drogas antidiabéticas (orales o insulina): Puede requerirse un ajuste de dosis de las drogas antidiabéticas ya que la Hidroclorotiazida puede aumentar los niveles sanguíneos de glucosa.

Otras drogas antihipertensivas: Las tiazidas pueden potenciar los efectos de otras drogas antihipertensivas, principalmente de los bloqueantes adrenérgicos periféricos o ganglionares.

Colestiramina y colestipol: La absorción de Hidroclorotiazida se ve disminuida en presencia de resinas de intercambio aniónico. Una única dosis, ya sea de colestiramina o colestipol, se une a la Hidroclorotiazida reduciendo así un 85% y 43% respectivamente su absorción en el tracto gastrointestinal.

Corticosteroides, ACTH: Depleción electrolítica intensificada, principalmente la hipokalemia.

Aminas presoras (ej. : norepinefrina): Puede haber disminución de la respuesta a las aminas presoras pero no suficiente como para evitar su uso.

Relajantes musculoesqueléticos no despolarizantes: Los efectos anestésicos y preanestésicos que producen los relajantes musculares no despolarizantes utilizados durante la cirugía (por ej.: tubocurarina), pueden ser potenciados por la Hidroclorotiazida, por lo que puede requerirse un ajuste de dosis. Los agentes anestésicos y preanestésicos deben administrarse en dosis reducidas, y de ser posible discontinuar la terapia con Hidroclorotiazida una semana antes de la cirugía.

Litio: No se recomienda la coadministración con diuréticos, ya que estos reducen el clearance renal del litio y aumentan el riesgo de toxicidad del mismo.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): En algunos pacientes la administración de antiinflamatorios no esteroideos puede reducir los efectos de los diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos de asa, diuréticos ahorradores de potasio y diuréticos tiazídicos. Por lo tanto al administrar Kinfil D junto con AINEs, se deberá monitorear de cerca al paciente para determinar si se obtiene el efecto diurético deseado.

Drogas antigotosas: Puede requerirse un ajuste de dosis de drogas antigotosas ya que la Hidroclorotiazida puede aumentar los niveles plasmáticos de ácido úrico.

Glucósidos cardíacos (ej: digoxina) y otras drogas antiarrítmicas (ej: sotalol): La hipokalemia inducida por diuréticos puede acentuar las arritmias cardíacas.

Sales de calcio: Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción de calcio aumentando los niveles plasmáticos del mismo. Si se prescriben sales de calcio o drogas ahorradoras de calcio (ej: Vitamina D) deben monitorearse los niveles sanguíneos de calcio y en función de estos valores ajustar la dosis en forma apropiada.

Carcinogénesis - Mutagénesis - Alteraciones en la Fertilidad:

La combinación Enalapril/Hidroclorotiazida no resultó tumorigénica en diversos estudios realizados con ratas y ratones. Tampoco se evidenciaron efectos adversos sobre la capacidad reproductiva.

Ni el Enalapril ni su diácido activo resultaron tumorigénicos.

En los estudios realizados con Hidroclorotiazida en ratas y ratones no se evidenció potencial carcinogénico. Pero sí se encontró evidencia dudosa de hepatocarcinogénesis en ratones macho. Tampoco tuvo efectos adversos sobre la fertilidad.

Embarazo

Ver **ADVERTENCIAS**

Lactancia

Se ha detectado la presencia de Enalapril, enalaprilat e Hidroclorotiazida en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones serias en los lactantes deberá tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o bien discontinuar el uso de Kinfil D, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Pediatría

La seguridad y eficacia aún no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se limitan a aquellas previamente informadas con el uso de Enalapril o Hidroclorotiazida en forma individual.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las siguientes: mareos, cefaleas, fatiga, tos, calambres musculares, náuseas, astenia, efectos ortostáticos, impotencia, diarrea. Por lo general son moderadas y transitorias.

También pueden aparecer las siguientes reacciones adversas:

Cuerpo en general: Síncope, dolor torácico.

Cardiovasculares: Hipotensión, hipotensión ortostática, síncope, taquicardia, palpitaciones.

Digestivas: Vómitos, dispepsia, constipación, flatulencias, sequedad bucal.

Neurológicas - Psiquiátricas: Insomnio, nerviosismo, parestesia, somnolencia, vértigo.

Piel: Prurito, rash.

Otros: Disnea, gota, dolor de espalda, artralgias, diaforesis, disminución de la libido, tinnitus, infecciones del tracto urinario.

Angioedema: Se han reportado casos de angioedema en pacientes tratados con Enalapril/HCT, con una mayor incidencia en los pacientes de raza negra. El angioedema asociado con edema laríngeo puede ser fatal. De producirse angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe, deberá interrumpirse el tratamiento con Kinfil D y deberá instituirse una terapia adecuada en forma inmediata.

Alteraciones en los tests de laboratorio:

Creatinina, BUN: En los pacientes tratados con Enalapril/HCT por hipertensión esencial, pueden aparecer leves aumentos de creatinina sérica y BUN. Estos aumentos son más probables en pacientes con estenosis arterial renal.

Hemoglobina y hematocrito: En los pacientes tratados con Enalapril/HCT frecuentemente se producen leves descensos de hemoglobina y del hematocrito (descensos promedio de 0.3g % y 1vol % respectivamente) pero carecen de importancia clínica a no ser que coexista con otra causa de anemia.

Función hepática: Raramente se ha observado elevaciones de las enzimas hepáticas y/o aumento de la bilirrubina.

Otras reacciones adversas que han sido reportadas con el uso de los componentes en forma individual se detallan a continuación, en cada categoría se encuentran en orden decreciente de severidad:

Enalapril

La seguridad del Enalapril ha sido evaluada en más de 10.000 pacientes.

Cuerpo en general: Reacciones anafilactoideas.

Cardiovasculares: Paro cardíaco, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo (Ver ADVERTENCIAS: Hipotensión), embolismo e infarto pulmonar, edema de pulmón, alteraciones del ritmo incluyendo taquicardia auricular y bradicardia, fibrilación auricular, hipotensión, angina de pecho, fenómeno de Raynaud. *Digestivas:* Íleo, pancreatitis, insuficiencia hepática, hepatitis (hepatocelular [comprobada por reexposición a la droga] o ictericia colestática) (Ver ADVERTENCIAS: Insuficiencia hepática), melena, anorexia, glositis, estomatitis, sequedad bucal.

Hematológicas: Raros casos de neutropenia, trombocitopenia y depresión de la médula ósea. Anemia hemolítica, incluyendo casos raros de hemólisis reportados en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfatodehidrogenasa, en los cuales no se puede excluir la posible relación causal con el uso de Enalapril.

Neurológicas/Psiquiátricas: Depresión, confusión, ataxia, neuropatía periférica (parestesia, disestesia), alteraciones del sueño.

Urogenitales: Insuficiencia renal, oliguria, disfunción renal, (Ver PRECAUCIONES y POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN), dolores laterales, ginecomastia.

Respiratorias: Infiltrados pulmonares, neumonitis eosinofílica, broncoespasmos, neumonía, bronquitis, rinorrea, dolor de garganta y ronquera, asma, infecciones del tracto respiratorio superior.

Piel: Dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, herpes Zoster, eritema multiforme, urticaria, pénfigo, alopecia, rubor, fotosensibilidad.

Sentidos especiales: Visión borrosa, alteraciones del gusto, anosmia, conjuntivitis, sequedad ocular, lagrimeo.

Misceláneos: Se ha reportado un complejo de síntomas que puede incluir alguno o todos los síntomas que se describen a continuación: ANA (anticuerpo antinuclear) positivo, velocidad de eritrosedimentación aumentada, artralgia/artritis, mialgia/miositis, fiebre, serositis, vasculitis, leucocitosis, eosinofilia, fotosensibilidad, rash y otras manifestaciones dermatológicas.

Hidroclorotiazida

Cuerpo en general: Debilidad.

Digestivas: Pancreatitis, ictericia (Ictericia colestática intrahepática), sialoadenitis, retortijones, irritación gástrica, anorexia.

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

Hipersensibilidad: Púrpura, fotosensibilidad, urticaria, angéitis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), fiebre, distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema de pulmón, reacciones anafilácticas.

Musculoesqueléticas: Espasmos musculares.

Neurológicas/Psiquiátricas: Inquietud.

Renales: Insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial, (Ver ADVERTENCIAS).

Piel: Eritema multiforme incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, alopecia.

Sentidos especiales: Visión borrosa transitoria, xantopsia.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay muchos datos disponibles con respecto a la sobredosis en humanos. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Deberá discontinuarse el uso de Kinfil D y el paciente deberá ser monitoreado de cerca. Se sugiere inducir la emesis y/o realizar lavados gástricos, tratar la deshidratación, el desequilibrio electrolítico y la hipotensión por medio de los procedimientos establecidos.

La manifestación más común de la sobredosis es la hipotensión, para la cual el tratamiento usual es la administración intravenosa de solución fisiológica. El enalaprilat puede ser removido de la circulación general por hemodiálisis, y también puede ser removido de la circulación neonatal mediante diálisis peritoneal.

Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis de Hidroclorotiazida son aquellos causados por la depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de la excesiva diuresis. Si se administran digitálicos en forma concomitante la hipokalemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

Kinfil D se presenta en envases conteniendo 20, 30, 50, 60, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos siendo las cuatro últimas para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

Deberá almacenarse a temperaturas inferiores a los 30°C, el envase debe permanecer cerrado y protegido de la humedad.

Fecha de última revisión:

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

SALVO INDICACIÓN EXPRESA DEL MÉDICO NO DEBERÍA UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: María Eugenia Belgiorno - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC- Luis Guillón - Pcia. de Buenos Aires.

NOVA ARGENTIA S.A.
Carlos Calvo 2764 4° Piso - C1230AAT- CABA
Información a profesionales y usuarios ☎ 5296-9360
www.argentia.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-11004884 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.20 19:25:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.20 19:25:50 -03:00

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Kinfil D
Enalapril maleato/Hidroclorotiazida
Comprimidos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.
- Este medicamento se le ha recetado a usted sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlo.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

¿QUÉ ES KINFIL D Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Kinfil D es un medicamento que contiene dos principios activos, enalapril maleato e hidroclorotiazida. Enalapril maleato, pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como “inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)” e hidroclorotiazida, pertenece al grupo de los medicamentos conocidos como “diuréticos tiazídicos”.

Kinfil D está indicado para el tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión arterial).

ANTES DE USAR KINFIL D

No tome Kinfil D si:

- Ud. tiene alergia conocida al enalapril, a otros ECA, a la hidroclorotiazida, a otros fármacos que deriven de la sulfonamida o a cualquier componente de este medicamento.
- Ud. tiene alteración crónica y severa del funcionamiento del hígado, que resulta en otra patología que se llama encefalopatía hepática, que se caracteriza por presentar un deterioro de las funciones cerebrales con confusión, desorientación y somnolencia.
- Ud. previamente ha padecido de hinchazón de las extremidades, de la cara, labios, garganta, boca o lengua (angioedema), cuando fue tratado con otros medicamentos que pertenecen al grupo llamados inhibidores de la ECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina).

- Ud. ha padecido previamente de angioedema bajo otra circunstancia.
- Algún miembro de su familia ha padecido angioedema.
- Ud. padece de problemas severos en el funcionamiento de los riñones.
- Ud. está embarazada o en período de lactancia.

No tome Kinfil D si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. En caso de duda, consulte de nuevo con el médico o farmacéutico.

Tenga especial cuidado con Kinfil D si:

- Ud. tiene la presión arterial baja (hipotensión arterial).
- Ud. presenta reacciones alérgicas severas, o tiene antecedentes de asma bronquial o de alergias. Si presenta dificultad para respirar, hinchazón de la cara, labios, lengua, consulte de forma urgente a una guardia hospitalaria.
- Ud. presenta disminución de los glóbulos blancos en sangre.
- Ud. presenta alteración en la función del hígado.
- Ud. presenta alteración en la función de los riñones.
- A Ud. le aparecen manchas o lesiones en la piel, de forma inesperada durante el tratamiento. El tratamiento prolongado y a altas dosis de hidroclorotiazida, puede provocar lesiones malignas en la piel. Se sugiere consultar con el médico ante la aparición de manchas en la piel, y utilizar protección de la piel a la exposición del sol, mientras está en tratamiento con Kinfil D.

Conducción de vehículos y uso de máquinas:

Aunque Kinfil D, normalmente no tiene ningún efecto en la capacidad para conducir o usar máquinas, debe tener cuidado cuando realice estas actividades, especialmente al inicio del tratamiento. Algunas veces pueden producirse vértigo, mareos o somnolencia con Kinfil D.

Uso de medicamentos y Kinfil D:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo los de venta libre y los productos a base de hierbas.

Se deben usar con precaución los siguientes medicamentos y Kinfil D:

- Otros medicamentos diuréticos (espironolactona, triamtireno, amilorida).
- Suplementos que contenga potasio o sustitutos de la sal de mesa, que contenga potasio.
- Litio (medicamento para tratar la manía).
- Alcohol.
- Barbitúricos (medicamentos que producen sedación).
- Narcóticos (medicamentos que producen relajación muscular, sueño, por ejemplo, codeína, tramadol, hidrocodona, morfina, etc.).
- Insulina y otros medicamentos para tratar la diabetes.
- Colestiramina y colestipol (medicamentos para reducir los niveles de colesterol en sangre).

- Corticoides.
- Aminas presoras, como ser norepinefrina, adrenalina, etc. (medicamentos para incrementar la presión sanguínea).
- Medicamentos relajantes musculares, como la tubocurarina, u otros medicamentos anestésicos.
- Antiinflamatorios no esteroides.
- Medicamentos para tratar la gota (alopurinol, probenecid, etc.).
- Digoxina, sotalol (medicamentos para tratar arritmias del corazón).
- Vitamina D, sales de calcio.

CÓMO TOMAR KINFIL D

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico le indicará exactamente cuantos comprimidos de Kinfil D debe tomar. Es probable que su médico le indique aumentar o disminuir la dosis, en base a su respuesta al tratamiento.

La dosis recomendada de Kinfil D (Enalapril 10 mg / HCT 25 mg), es de 1 ó 2 comprimidos por día. El médico le indicará cualquier cambio de la dosis en base a la respuesta clínica al tratamiento.

La dosis recomendada de Kinfil D (Enalapril 20 mg / HCT 12,5 mg), es de 1 comprimido por día, y el médico podrá indicarle incrementar la dosis a 2 comprimidos por día, en base a la respuesta clínica al tratamiento.

Si toma más Kinfil D del que debe:

Si ha tomado más Kinfil D del que debe o si otra persona ha tomado su medicamento, informe a su médico o farmacéutico o póngase en contacto con el hospital más cercano.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez al teléfono: (011) 4962-6666 / 2247 o del Hospital A. Posadas, al teléfono: (011) 4654-6648 / 4658-7777. Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Si olvidó tomar Kinfil D:

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No tome una dosis doble para compensar la olvidada. Si está preocupado por ello, consulte a su médico o farmacéutico.

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

POSIBLES EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos indeseables, aunque no todas las personas los sufran.

Este es un listado de los efectos indeseables que pueden aparecer mientras toma este medicamento:

- Vértigo.
- Dolor de cabeza.
- Fatiga.
- Tos.
- Calambres musculares.
- Náuseas.
- Cansancio.
- Impotencia.
- Diarrea.
- Disminución de la presión arterial al colocarse de pie.

Otros efectos indeseables menos frecuentes son:

- Desmayos, Dolor de tórax, Dolor abdominal, reacciones alérgicas más severas, con hinchazón de la boca, la lengua, dificultad para tragar y/o respirar.
- Desmayos, Dolor en el tórax.
- Disminución de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones.
- Vómitos, malestar abdominal, constipación, gases, sequedad de boca.
- Insomnio, nerviosismo, sensación de hormigueo en las extremidades (parestias), somnolencia, vértigo.
- Rash y picazón de la piel.
- Dificultad para respirar, gota, dolor lumbar, sudoración, zumbido de los oídos, infección urinaria, disminución del deseo sexual.
- Reacciones alérgicas más severas, con hinchazón de la boca, la lengua, dificultad para tragar y/o respirar.
- Otras alteraciones de laboratorio: Incrementos leves de creatinina, urea, enzimas del hígado (GOT y GPT) y bilirrubina en sangre; descenso leve de los glóbulos rojos.

Si alguno de estos efectos indeseables se vuelve molesto, informe a su médico. Si experimenta efectos indeseables, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en el prospecto.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada comprimido contiene:

Ingredientes activos: Enalapril maleato 10 mg; Hidroclorotiazida 25 mg.

Ingredientes inactivos: Almidón de maíz; Ácido silícico coloidal; Celulosa microcristalina; Azul patente V Laca alumínica; Talco siliconado; Lactosa anhidra; Almidón glicolato sódico.

Cada comprimido contiene:

Ingredientes activos: Enalapril maleato 20 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg.

Ingredientes inactivos: Almidón pregelatinizado; Ácido silícico coloidal; Celulosa microcristalina; Óxido de hierro amarillo; Talco siliconado; Lactosa anhidra; Talco; Crospovidona.

PRESENTACIONES

Kinfil D se presenta en envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos.

RECORDATORIO

Este producto ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

No utilice Kinfil D después de la fecha de vencimiento que figura en el embalaje.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: María Eugenia Belgiorno - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC- Luis Guillón - Pcia. de Buenos Aires.

NOVA ARGENTIA S.A.

Carlos Calvo 2764 4° Piso - C1230AAT- CABA
Información a profesionales y usuarios ☎ 5296-9360

www.argentia.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-11004884 INF PTE

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.20 19:25:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.20 19:26:00 -03:00