



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0466

BUENOS AIRES, 16.ENE 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023535-12-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., representada por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0466

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Evaluación de Medicamentos (INAME), en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0466

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PRESIAM D y nombre/s genérico/s ZOFENOPRIL+ HIDROCLOROTIAZIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A., representante de MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **0466**

contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-023535-12-8

DISPOSICIÓN N°: **0466**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **0 4 6 6**

Nombre comercial: PRESIAM D.

Nombre/s genérico/s: ZOFENOPRIL+ HIDROCLOROTIAZIDA.

País de origen de elaboración: ITALIA.

País de procedencia: ESPAÑA E ITALIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ITALIA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: A. MENARINI
MANUFACTURING LOGISTICS AND SERVICES S.R.L.

Domicilio del establecimiento: VIA CAMPO DI PILE, L AQUILA, ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: GIRARDORT N° 1689,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PRESIAM D.



0466

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Clasificación ATC: C09BA15.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ESENCIAL LEVE A MODERADA. ESTA COMBINACION DE DOSIS FIJA ESTA INDICADA PARA PACIENTES CUYA PRESION ARTERIAL NO SE PUEDE CONTROLAR DE MANERA ADECUADA UNICAMENTE CON ZOFENOPRIL.

Concentración/es: 12.5 mg de HIDROCLOROTIAZIDA, 30 mg de ZOFENOPRIL CALCICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg, ZOFENOPRIL CALCICO 30 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.0 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2.7 mg, LACTOSA HIDRATADA 56.2 mg,
CELULOSA MICROCRISTALINA 91 mg, POLIETILENGLICOL 6000 1.2 mg,
OPADRY R ROSA 3.8 mg, ALMIDON DE MAIZ 37.6 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 3.0 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Sum

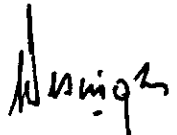



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **0 4 6 6**


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.


↑



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 0466

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



0466

PROYECTO DE RÓTULO

**PRESIAM D
ZOFENORPILO CÁLCICO 30 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Italiana

Venta bajo receta

COMPOSICION CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Cada comprimido de PRESIAM D contiene:
Zofenopril cálcico..... 30mg
Hidroclorotiazida..... 12,5mg
Lactosa hidratada..... 56,2 mg
Almidón de maíz..... 37,6mg
Celulosa microcristalina..... 91mg
Sílice coloidal anhidra..... 3,0mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa)..... 2,7mg
Estearato de magnesio..... 2mg
Opadry rosa..... 3,8mg
Polietilenglicol 6000 (Macrogol 6000)..... 1,2mg

Lote

Vencimiento

Envases conteniendo: 14 comprimidos recubiertos.

Posología: Ver prospecto adjunto

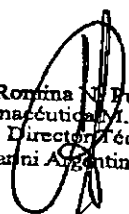
**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C
NO CONSERVAR A TEMPERATURA SUPERIOR A 30°C.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado por A. MENARINI MANUFACTURING LOGISTICS AND SERVICES S.R.L.
Vía Campo Di Pile – L'Aquila – ITALIA.

Importado y distribuido por: MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS S.A. Girardot 1689 (C1427AKI) Buenos Aires Argentina

Dirección Técnica: Romina N. Pugliese – Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:


Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.


Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

PROYECTO DE RÓTULO**PRESIAM D
ZOFENORPIL CÁLCICO 30 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Italiana

Venta bajo receta

COMPOSICION CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Cada comprimido de PRESIAM D contiene:

Zofenopril cálcico.....	30mg
Hidroclorotiazida.....	12,5mg
Lactosa hidratada.....	56,2 mg
Almidón de maíz.....	37,6mg
Celulosa microcristalina.....	91mg
Sílice coloidal anhidra.....	3,0mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa).....	2,7mg
Estearato de magnesio.....	2mg
Opadry rosa.....	3,8mg
Polietilenglicol 6000 (Macrogol 6000).....	1,2mg

Lote

Vencimiento

Envases conteniendo: 28 comprimidos recubiertos.

Posología: Ver prospecto adjunto

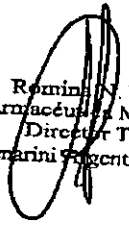
CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C**NO CONSERVAR A TEMPERATURA SUPERIOR A 30°C.****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado por A. MENARINI MANUFACTURING LOGISTICS AND SERVICES S.R.L.
Vía Campo Di Pile – L'Aquila – ITALIA.

Importado y distribuido por: MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS S.A. Girardot 1689 (C1427AKI) Buenos Aires Argentina

Dirección Técnica: Romina N. Pugliese – Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:


Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

0466



PRESIAM D
ZOFENORPIL CÁLCICO 30 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Italiana

Venta bajo receta

COMPOSICION CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Cada comprimido de PRESIAM D contiene:

Zofenopril cálcico.....	30mg
Hidroclorotiazida.....	12,5mg
Lactosa hidratada.....	56,2 mg
Almidón de maíz.....	37,6mg
Celulosa microcristalina.....	91mg
Sílice coloidal anhidra.....	3,0mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa).....	2,7mg
Estearato de magnesio.....	2mg
Opadry rosa.....	3,8mg
Polietilenglicol 6000 (Macrogol 6000).....	1,2mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: C09B A 15.

Zofenopril pertenece a una familia de los medicamentos llamados inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y la hidroclorotiazida pertenece a la familia de los medicamentos llamados diuréticos tiazídicos. Ambos reducen la presión arterial de la sangre por mecanismos diferentes.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Este medicamento está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial leve a moderada. Esta combinación de dosis fija está indicada para pacientes cuya presión arterial no se puede controlar de manera adecuada únicamente con zofenopril.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: C09B A 15

Comprimidos combinados de zofenopril e hidroclorotiazida

PRESIAM D es un producto de combinación de dosis fija de zofenopril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), e hidroclorotiazida, un diurético de la familia de las tiazidas. Ambos componentes poseen mecanismos de acción complementarios y ejercen un efecto antihipertensivo complementario.

Roberto N. Pugliese
Farmacéutico M.N. 13.639
Director Técnico
Menafini Argentina L.F. S.A.

0466



El zofenopril es un IECA sulfhidrido capaz de bloquear la enzima que cataliza la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, un péptido vasoconstrictor que comporta una reducción de la actividad vasopresora y de la secreción de aldosterona. Esta reducción de la secreción de aldosterona puede conllevar un aumento de la concentración sérica de potasio a la vez que una pérdida de sodio y líquido. El cese de la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina conlleva un incremento de la actividad de la renina plasmática.

El mecanismo principal mediante el que zofenopril disminuye la presión arterial es la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La enzima convertidora de la angiotensina es igual a la cininasa II, una enzima que degrada la bradiginina, un potente péptido vasodilatador que parece desempeñar alguna función en el efecto terapéutico de los IECAs.

La hidroclorotiazida es un agente diurético y antihipertensivo. Tiene un efecto sobre el mecanismo tubular distal renal de la reabsorción de electrolitos. La hidroclorotiazida aumenta la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La natriuresis puede verse acompañada de una cierta pérdida de potasio y bicarbonato. Presumiblemente a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la coadministración de zofenopril tiende a invertir la pérdida de potasio asociada a estos diuréticos. Con la hidroclorotiazida, la diuresis comienza en un plazo de dos horas, alcanza el máximo en unas 4 horas y permanece de 6 a 12 horas.

Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de zofenopril e hidroclorotiazida tiene poco o ningún efecto sobre la biodisponibilidad de los dos principios activos. El comprimido de combinación es bioequivalente a la administración concomitante de los componentes por separado.

Zofenopril

El zofenopril es un profármaco, dado que el fármaco activo es el compuesto sulfhidrido libre, zofenoprilato, que resulta de la hidrólisis del tfoéster.

Absorción

El zofenopril se absorbe rápida y completamente por vía oral y sufre una conversión casi completa en zofenoprilato que alcanza concentraciones sanguíneas máximas tras 1,5 h de su administración oral. La cinética de dosis única es lineal en el rango de 10-80 mg de zofenopril y no se produce acumulación tras la administración de 15-60 mg de zofenopril durante 3 semanas. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal puede reducir la velocidad, pero no la magnitud de absorción y las AUCs de zofenoprilato son prácticamente iguales tanto en ayunas como tras la ingesta de alimentos.

Distribución

Aproximadamente el 88% de la radioactividad circulante medida ex vivo tras una dosis marcada de zofenopril se une a proteínas plasmáticas y el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario es de 96 litros.

Metabolismo

Se identificaron en la orina humana ocho metabolitos que justifican el 76% de la radioactividad urinaria tras una dosis marcada de zofenopril. El principal metabolito es zofenoprilato (22%), el cual se metaboliza mediante diferentes vías, incluyendo glucuronooconjugación (17%), ciclización y glucuronooconjugación (13%), conjugación con cisteína (9%) y sulfometilación del grupo tiol (8%).

Excreción

El zofenoprilato marcado administrado por vía intravenosa se elimina a través de la orina (76%) y las heces (16%), mientras que con el zofenopril marcado administrado vía oral la radioactividad de la orina es del 69% y la de las heces del 26%, hecho que indica una ruta de

Rozina M. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Dirección Técnica
Ménarini Argentina L.F. S.A.

0466



eliminación doble (riñones e hígado). La semivida del zofenoprilato es de 5,5 horas y su aclaramiento total del organismo es de 1.300 ml/min tras la administración oral de zofenopril.

Farmacocinética en los ancianos

No es preciso realizar ningún ajuste de la dosis con los ancianos siempre y cuando la función renal sea normal.

Farmacocinética con disfunción renal

A partir de la comparación de los parámetros farmacocinéticos básicos del zofenoprilato medidos tras la administración oral de zofenopril marcado, los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina >45 y <90 ml/min) eliminan el zofenopril del organismo en la misma proporción que los individuos sanos (aclaramiento de creatinina >90 ml/min).

En los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (7- 44 ml/min), el índice de eliminación se reduce alrededor del 50% de los niveles normales.

En los pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis y diálisis peritoneal el índice de eliminación se reduce hasta un 25% de los niveles normales.

Farmacocinética con disfunción hepática

En pacientes con disfunción hepática de leve a moderada a los que se les administró dosis únicas de zofenopril radiomarcado, los valores C_{max} y T_{max} del zofenoprilato fueron similares a los de los individuos sanos. No obstante, los valores de AUC en pacientes cirróticos fueron alrededor del doble de los obtenidos en individuos sanos; ello indica que la dosis inicial de zofenopril para enfermos con disfunción hepática de leve a moderada debe ser la mitad de la de los individuos con un función hepática normal.

No existen datos de farmacocinética referentes al zofenopril y al zofenoprilato en pacientes con disfunción hepática grave; por tanto, el zofenopril está contraindicado para estos pacientes.

Hidroclorotiazida

Absorción

La hidroclorotiazida se absorbe bien (65% a 75%) tras su administración oral. Las concentraciones en sangre están relacionadas de manera lineal con la dosis administrada. La absorción de la hidroclorotiazida depende del tiempo de tránsito intestinal y aumenta cuando el tránsito intestinal es lento, por ejemplo, cuando se administra con alimentos. Cuando se han controlado los niveles plasmáticos durante al menos 24 horas, se ha observado que la semivida plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas y que las concentraciones plasmáticas máximas se encontraban entre 1 y 5 horas tras la administración de la dosis.

Distribución

Las tiazidas se distribuyen de manera amplia en los fluidos corporales y están altamente ligadas (92%) a las proteínas plasmáticas; especialmente a la albúmina, siendo las tiazidas sustituidas las que más se unen a ella. Esto implica un aclaramiento renal menor que el de las precursoras y una mayor duración de la acción. No se ha demostrado que exista relación alguna entre los niveles plasmáticos de hidroclorotiazida y la reducción de la presión arterial.

Excreción

La hidroclorotiazida se elimina principalmente por vía renal; más del 95% aparece sin modificar en la orina en las 3-6 horas siguientes a su administración oral. En pacientes con enfermedad renal, las concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida aumentan y la semivida de eliminación se prolonga. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria pero no la barrera hematoencefálica.

Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F.S.A.

0466



Datos preclínicos sobre seguridad

En base a los estudios de toxicidad aguda, de toxicidad y genotoxicidad a dosis repetidas, la combinación a dosis fija de zofenopril/hidroclorotiazida no muestra riesgos especiales para el uso humano.

Se han realizado estudios de toxicidad reproductiva, con la combinación en ratas y en conejos; y tanto el zofenopril como la hidroclorotiazida no se han mostrado teratogénicos. Sin embargo, en ratas y conejas embarazadas, la combinación aumenta marcadamente la toxicidad materna inducida por el zofenopril solo.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con la combinación zofenopril/hidroclorotiazida. Los estudios de carcinogénesis realizados en ratones y ratas con zofenopril solo, no muestran evidencia de carcinogenicidad.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

General

PRESIAM D debe utilizarse una vez al día, administrado con o sin alimentos.

Se recomienda ajustar la dosis con los componentes individuales (es decir, de zofenopril e hidroclorotiazida) antes de cambiar a la combinación de dosis fija.

Siempre que considere clínicamente apropiado, se puede cambiar directamente de la monoterapia a la combinación fija.

Para facilitar la deglución, los comprimidos pueden partirse en 2 mitades y se tomarán a la hora que esté prevista su administración a una mitad después de la otra..

Adultos (18 a 65 años de edad)

Pacientes sin depleción de sal o de volumen

La dosis efectiva habitual es de un comprimido diario.

Pacientes con posible depleción de sal o de volumen

No se recomienda el uso de PRESIAM D.

Ancianos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en ancianos con un aclaramiento de creatinina normal.

No se recomienda utilizar PRESIAM D en ancianos con disminución del aclaramiento de creatinina (menos de 45 mL/min).

El aclaramiento de creatinina puede calcularse a partir del nivel sérico de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft:

$$\text{Aclaramiento creatinina (mL/min)} = \frac{[(140-\text{edad}) \times \text{peso (Kg)}]}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Este método proporciona el aclaramiento de creatinina de los varones. Para las mujeres, el valor obtenido debe multiplicarse por 0,85.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se ha determinado el uso efectivo o seguro de PRESIAM D en niños y adolescentes.

Por tanto, no se recomienda su uso.

Pacientes con insuficiencia renal y en diálisis

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 45 mL/min) puede utilizarse la misma dosis y el mismo régimen de administración que en pacientes con función renal normal (un comprimido diario).

Rodrigo N. Pugliese
Farmacéutico M.N. 13.639
Director Técnico
Mentirini Argentina L.F. S.A.

0466



No se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 45 mL/min).

No se recomienda el uso de PRESIAM D en pacientes hipertensos sometidos a diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes hipertensos con insuficiencia hepática leve a moderada en los que se haya alcanzado ya la dosis de 30 mg de zofenopril, puede utilizarse el mismo régimen de administración que en pacientes con función hepática normal.

PRESIAM D está contraindicado en pacientes hipertensos con insuficiencia hepática grave.

CONTRAINDICACIONES

- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver Embarazo y Lactancia).
- Lactancia (ver Embarazo y Lactancia).
- Hipersensibilidad a zofenopril o a algún otro IECA.
- Hipersensibilidad a hidroclorotiazida o a alguna otra sustancia derivada de la sulfonamida.
- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes
- Antecedentes de edema angioneurótico asociado a un tratamiento previo con IECA.
- Edema angioneurótico idiopático/hereditario.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral de la arteria renal en casos de un solo riñón.

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

ZOFENOPRIL

Hipotensión

Al igual que sucede con otros IECAs y diuréticos, en algunos pacientes puede producirse hipotensión sintomática. Es más probable que se produzca en pacientes con depleción de volumen y electrolitos secundario a tratamiento diurético, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos. La hipotensión se ha observado principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, con o sin insuficiencia renal asociada. Es más probable que se produzca en pacientes tratados con altas dosis de diuréticos del asa, con hiponatremia y/o deterioro de la función renal. En estos pacientes el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica, preferentemente en el hospital, con dosis bajas y una valoración minuciosa del escalado de dosis.

Se debe tener estas mismas precauciones con los pacientes con angina de pecho o enfermedad cerebrovascular en los que una hipotensión excesiva podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una hipotensión, debe colocarse al paciente en decubito supino. Puede ser necesario reponer volumen con solución fisiológica intravenosa. El manejo efectivo de la hipotensión que puede aparecer tras la dosis inicial no exime de un cuidadoso ajuste de las dosis posteriores de cada uno de los componentes del fármaco.

Pacientes con hipertensión renovascular

El tratamiento con IECAs conlleva un mayor riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de dicha arteria en caso de un único riñón funcional. El tratamiento con diuréticos también puede contribuir a ello. La

Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.



disminución de la función renal puede ocurrir con sólo alteraciones leves de los niveles de creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal. En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo una estrecha supervisión médica con dosis bajas, una cuidadosa titulación de dosis y la monitorización de la función renal.

Pacientes con insuficiencia renal

Debe realizarse un control estricto de la función renal durante el tratamiento siempre que sea necesario. Se han notificado casos de insuficiencia renal asociada a IECAs, principalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca grave o con nefropatía subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal. Algunos pacientes con nefropatía preexistente no manifiesta presentan aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina, especialmente con la administración concomitante de un diurético. En estos casos puede que sea necesario reducir la dosis de los componentes individuales. Se recomienda una estricta supervisión de la función renal durante las primeras semanas de tratamiento.

Pacientes sometidos a diálisis

Los pacientes sometidos a diálisis que utilizan membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo y tratados con IECAs pueden presentar reacciones anafilactoides, como edema facial, rubefacción, hipotensión y disnea en los minutos siguientes al inicio de la hemodiálisis. En estos casos se recomienda utilizar una membrana alternativa o un medicamento antihipertensivo alternativo.

No se han determinado la eficacia y seguridad de zofenopril en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio sometidos a hemodiálisis. Por tanto, no debe utilizarse en estos pacientes.

Aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Los pacientes tratados con un IECA y sometidos a aféresis de LDL con sulfato de dextrano pueden presentar reacciones anafilactoides similares a las observadas en los pacientes sometidos a hemodiálisis con membranas de alto flujo (ver arriba). Se recomienda utilizar un antihipertensivo de otra clase en estos pacientes.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización o tras picaduras de insectos

Rara vez, los pacientes a los que se les ha administrado IECAs durante desensibilización o tras picaduras de insectos experimentaron reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones se evitan suspendiendo temporalmente el tratamiento con el IECA antes de cada desensibilización. Por lo tanto, debe tenerse cuidado en pacientes tratados con IECAs que se someten a procedimientos de desensibilización.

Trasplante de riñón

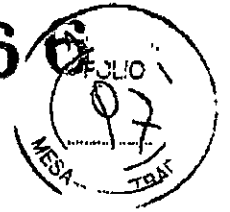
No hay datos experimentales referentes a la administración de PRESIAM D en pacientes sometidos a un trasplante reciente de riñón. Por tanto, no se recomienda su uso en pacientes trasplantados.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responderán generalmente a los fármacos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de Zofenopril.

Angioedema

Los pacientes tratados con IECAs pueden presentar angioedema facial, de las extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. No obstante, en casos excepcionales, puede producirse un angioedema grave tras un tratamiento a largo plazo con un IECA. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento rápidamente y sustituirse por un antihipertensivo de otra clase.



El angioedema de lengua, glotis o laringe puede resultar mortal. El tratamiento de emergencia debe incluir al menos la administración de una solución de adrenalina subcutánea inmediata 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) o adrenalina intravenosa lenta 1 mg/ml (diluida según las instrucciones) y un estricto control electrocardiográfico y de la presión arterial. Se debería hospitalizar al paciente, tenerlo en observación durante al menos de 12 a 24 horas y no darle de alta hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

Tos

Durante el tratamiento con IECAs puede aparecer tos seca no productiva que desaparece con la interrupción del tratamiento.

Fallo hepático

Raramente, los IECAs se han asociado con un síndrome que se inicia con ictericia colestática y progresa a necrosis hepática fulminante y (algunas veces) muerte. El mecanismo de este síndrome es desconocido. Debe suspenderse el tratamiento con IECAs y realizar un seguimiento médico adecuado de aquellos pacientes que presentan ictericia o elevaciones marcadas de enzimas hepáticos.

Hiperpotasemia

Puede producirse hiperpotasemia durante el tratamiento con un IECA. Este efecto se ve atenuado normalmente por la pérdida simultánea de potasio que provocan los diuréticos tiazídicos. Son pacientes de riesgo de hiperpotasemia los que tienen insuficiencia renal, diabetes mellitus, aquellos que toman concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o potasio contenido en la sal; o aquellos pacientes que toman otros principios activos que se asocian a aumento del potasio sérico (ej. Heparina). Si el uso concomitante de los medicamentos anteriormente mencionados se considera adecuado, se recomienda una evaluación periódica del potasio sérico (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cirugía/anestesia

Los IECAs pueden provocar hipotensión o incluso shock hipovolémico en pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia. Si no es posible suspender el tratamiento con el IECA, debe controlarse cuidadosamente el volumen plasmático e intravascular.

Estenosis aórtica/cardiomiopatía hipertrófica

Los IECA deben utilizarse con precaución en pacientes con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y deben evitarse en caso de shock cardiogénico y alteración hemodinámica significativa.

Neutropenia/agranulocitosis

Se han descrito casos de neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que toman IECAs. El riesgo de neutropenia parece depender de la dosis y el tipo de IECA así como del estado clínico del paciente. Raramente se produce en pacientes sin complicaciones, pero puede aparecer en pacientes con algún grado de insuficiencia renal, especialmente cuando se asocia a enfermedades vasculares del colágeno, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y tratamiento con fármacos inmunosupresores, tratamiento con alopurinol o procainamida, o a una combinación de estos factores. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves, que en algunos casos no responden a antibioterapia intensiva. Si se administra zofenopril a estos pacientes, se les debe advertir que se les hará un recuento de leucocitos y una fórmula leucocitaria antes de empezar el tratamiento, cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento con zofenopril y después periódicamente. Mientras dure el tratamiento los pacientes deben comunicar cualquier signo de infección (ej. dolor de garganta, fiebre) cuando se les realice la fórmula leucocitaria. Si se detectase o sospechase una neutropenia (menos de 1000 neutrófilos/mm³), debe suspenderse el tratamiento con Zofenopril y la medicación concomitante (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La neutropenia es reversible una vez que se suspende el tratamiento con IECAs.

**Psoriasis**

Los IECAs deben utilizarse con precaución en pacientes con psoriasis.

Proteinuria

La proteinuria puede aparecer especialmente en pacientes con insuficiencia renal previa o que reciben dosis relativamente altas de IECAs. Deberán analizarse las proteínas en orina (tira reactiva en la primera orina de la mañana) antes del tratamiento y periódicamente después de iniciarlo en pacientes con enfermedad renal previa.

Pacientes diabéticos

Durante el primer mes de tratamiento con un IECA, debe controlarse estrechamente la glucemia en los pacientes diabéticos ya tratados con antidiabéticos orales o insulina (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Raza

Al igual que con otros IECAs, zofenopril puede ser menos efectivo en reducir la presión arterial en personas de raza negra que en personas de raza no negra.

HIDROCLOROTIAZIDA**Insuficiencia renal**

En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden incrementar la azotemia. Los efectos acumulativos de esta sustancia pueden aparecer en pacientes con insuficiencia renal. Si la insuficiencia renal progresiva se hace evidente a través de un aumento de nitrógeno no proteico, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, valorando la supresión del tratamiento diurético.

Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que alteraciones menores del balance hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede que sea necesario ajustar la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Durante el tratamiento con tiazidas puede que se manifieste una diabetes mellitus latente.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado a aumentos de los niveles de colesterol y de triglicéridos. También puede provocar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes.

Desequilibrio electrolítico

Como con cualquier paciente que reciba diuréticos, se deben realizar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos.

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden producir alteraciones del equilibrio de fluidos o electrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que advierten de la presencia de un desequilibrio de fluidos o electrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y molestias gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

Aunque la hipopotasemia puede producirse con el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento con zofenopril puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes sometidos a diuresis forzada, en pacientes que reciben una inadecuada ingesta oral de electrolitos y en pacientes que reciben concomitantemente tratamiento con corticosteroides o ACTH (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Con el calor, puede observarse hiponatremia dilucional en pacientes con edema. El déficit de cloruro es generalmente leve y normalmente no requiere tratamiento.



Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y puede causar un aumento intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas del metabolismo del calcio.

Una hipocalcemia marcada puede estar indicando un hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de realizar el test de función paratiroidea.

Las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir hipomagnesemia.

Lupus eritematoso

Se ha notificado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Test antidopaje

La hidroclorotiazida contenida en este medicamento puede dar un resultado positivo en el test antidopaje.

Miopía aguda y Glaucoma Secundario de Angulo Cerrado.

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática provocando miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo-cerrado. Los síntomas incluyen inicio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular la cuál puede ocurrir dentro de horas o semanas del inicio del tratamiento con la droga. El glaucoma agudo de ángulo-cerrado no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es descontinuar la hidroclorotiazida tan rápido como sea posible. Si la presión intraocular no se controla, se debe considerar la posibilidad de realizar un tratamiento médico o quirúrgico. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo-cerrado pueden incluir una historia de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

Otros

Pueden producir reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial

COMBINACIÓN ZOFENOPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA

Además de las advertencias relativas a los componentes por separado, se han observado las siguientes:

Embarazo

PRESIAM D no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver Embarazo y Lactancia).

Pacientes con insuficiencia renal

Dados los efectos de zofenopril e hidroclorotiazida en pacientes con alteración de la función renal, PRESIAM D no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 45 ml/min).

Riesgo de hipopotasemia

La combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético no impide que se produzca una hipopotasemia, por tanto, se deben monitorizar periódicamente los niveles séricos de potasio.

Intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp, malabsorción de glucosa-galactosa

Este producto contiene lactosa. Los enfermos con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Romina N. Puglieso
Farmacéutica M.N. 13.639
Director Técnico
Mettarini Argentina L.F. S.A.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

ZOFENOPRIL

USO CONCOMITANTE NO RECOMENDADO

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los IECAs atenúan la pérdida de potasio provocada por los diuréticos. Tanto los diuréticos ahorradores de potasio, p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida, como el aporte suplementario de potasio o los sustitutos salinos con potasio pueden llevar a un aumento significativo del potasio sérico. Si su uso concomitante está indicado por la presencia de una hipopotasemia documentada, éstos deberán utilizarse con precaución y deberá realizarse frecuentemente un control del potasio sérico y un ECG (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

USO CONCOMITANTE CON PRECAUCIÓN

Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)

El inicio del tratamiento con zofenopril tras el tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción del volumen con riesgo de hipotensión (ver 4.4). Los efectos hipotensores pueden reducirse suspendiendo el diurético, aumentando el volumen o la ingesta de sal o iniciando el tratamiento con una dosis baja de zofenopril.

Especialidades farmacéuticas anestésicas

Los IECAs pueden aumentar el efecto hipotensor de algunas especialidades farmacéuticas anestésicas.

Narcóticos/antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/barbitúricos

Puede producirse hipotensión postural.

Otros fármacos antihipertensivos (p. ej., betabloqueantes, alfabloqueantes, antagonistas del calcio)

Pueden potenciar el efecto antihipertensivo. El tratamiento con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, debe hacerse con precaución.

Cimetidina

Puede aumentar el riesgo de efecto hipotensor.

Ciclosporina

Existe un mayor riesgo de alteración de la función renal cuando se utilizan IECAs simultáneamente.

Alopurinol, procainamida, agentes citostáticos e inmunosupresivos

Existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad cuando se utilizan IECAs simultáneamente. Los datos de otros IECAs indican un mayor riesgo de leucopenia cuando se administran simultáneamente.

Antidiabéticos

Raramente los IECAs pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de los antidiabéticos orales como la sulfonilurea en los diabéticos. En estos casos, puede ser necesario reducir la dosis del antidiabético durante el tratamiento simultáneo con el IECA.

Hemodiálisis con membranas de alto flujo

Existe un mayor riesgo de reacciones anafilactoides cuando se utilizan IECAs simultáneamente.

Simpaticomiméticos

0466



Pueden reducir el efecto antihipertensivo de los IECAs; se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para confirmar que se obtiene el efecto deseado.

Antiácidos

Reducen la biodisponibilidad de los IECAs.

Alimentos

Pueden reducir la velocidad pero no la magnitud de absorción del zofenopril.

OTRAS INTERACCIONES

Enzimas CYP

No se dispone de datos clínicos directos sobre la interacción del zofenopril con otros principios activos metabolizados por las enzimas CYP. No obstante, los estudios metabólicos in vitro con zofenopril no demostraron una interacción potencial con fármacos metabolizados por las enzimas CYP.

HIDROCLOROTIAZIDA

USO CONCOMITANTE CON PRECAUCIÓN

Colestiramina y resinas de colestípol

La absorción de hidroclorotiazida se ve afectada por la presencia de resinas de intercambio aniónico. Dosis únicas de colestiramina y resinas de colestípol fijan la hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tracto gastrointestinal hasta un 85% y un 43%, respectivamente. Los diuréticos sulfonamídicos se deben tomar al menos una hora antes o entre 4 y 6 horas después de esta medicación.

Corticosteroides, ACTH, amfotericina B (parenteral), carbenoxolona, laxantes estimulantes

Puede producirse una depleción mayor de electrolitos, especialmente hipopotasemia, cuando se administren concomitantemente con hidroclorotiazida.

Sales de calcio

La administración concomitante con diuréticos tiazídicos puede aumentar los niveles séricos de calcio debido a la disminución de su excreción.

Glucósidos cardíacos

Las tiazidas inducen hipopotasemia o hipomagnesemia que favorecen la aparición de arritmias cardíacas producidas por digitálicos.

Medicamentos asociados a torsades de pointes

A causa del riesgo de hipopotasemia, se debe tener precaución cuando se administre conjuntamente hidroclorotiazida con medicamentos que se asocian a torsades de pointes, por ejemplo algunos antiarrítmicos, algunos antipsicóticos, y otros medicamentos que se sabe que pueden producir torsades de pointes.

Aminas vasopresoras (p. ej. adrenalina)

Posible reducción de la respuesta a las aminas vasopresoras, pero no suficiente como para impedir su uso con hidroclorotiazida.

Miorrelajantes, no despolarizantes (p.ej. tubocurarina)

Posible aumento de la respuesta al miorrelajante cuando se administra con hidroclorotiazida.

Amantadina

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina.

Romina Y. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.



Medicamentos usados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona, alopurinol)
Puede ser necesario ajustar la dosis de medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede aumentar los niveles séricos de ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La coadministración de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

OTRAS INTERACCIONES

Interacciones con pruebas de laboratorio

Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir en las pruebas de la función tiroidea.

COMBINACIÓN ZOFENOPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA

Además de las interacciones relacionadas con los componentes por separado, se deben tener en cuanta las siguientes interacciones:

USO CONCOMITANTE NO RECOMENDADO

Litio

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio y aumentar el riesgo ya incrementado de toxicidad por litio con los IECAs.

Por lo tanto, PRESIAM D no está recomendado en asociación con litio, y en caso de que la combinación sea necesaria, debe monitorizarse cuidadosamente los niveles séricos de litio.

Análisis clínicos

Las tiazidas pueden disminuir los niveles séricos de PBI (Proteínas fijadoras de yodo) sin que haya signos de alteración del tiroides.

USO CONCOMITANTE CON PRECAUCIÓN

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo AAS \geq 3g/día)

La administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECAs y de los diuréticos. Además, se ha descrito que los AINES y los IECAs tienen un efecto aditivo sobre el aumento del potasio sérico, mientras que la función renal puede disminuir. Estos efectos son en principio reversibles y se producen fundamentalmente en pacientes con insuficiencia renal. Raramente, puede producirse un fallo renal agudo, particularmente en pacientes con la función renal comprometida tales como ancianos o deshidratados.

Alcohol

Aumenta el efecto hipotensor del IECA y la hidroclorotiazida.

Trimetoprim

La administración concomitante de un IECA y tiazidas con trimetoprim aumenta el riesgo de hipercalcemia.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

PRESIAM D no debe usarse durante el primer trimestre del embarazo.

Cuando se planea un embarazo o se confirma se debería cambiar a un tratamiento alternativo tan pronto como fuera posible. No se han realizado estudios controlados con IECAs en humanos, pero no han aparecido malformaciones en un número limitado de casos con exposición tóxica durante el primer trimestre.

PRESIAM D está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Mensini Argentina L.F. S.A.



La exposición del feto a los IECAs durante el segundo y tercer trimestre se ha relacionado con hipotensión neonatal, insuficiencia renal, deformidades faciales o craneales y/o muerte. Se ha documentado también oligohidramnios en la madre, lo que refleja una disminución de la función renal del feto. En asociación con oligohidramnios se han documentado contracturas en las extremidades, deformidad craneofacial, desarrollo pulmonar hipoplásico y retraso del crecimiento intrauterino.

En los casos en que ha habido exposición a PRESIAM D desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar una evaluación ecográfica de la función renal y del cráneo.

Los niños expuestos en el útero a IECAs deberán ser controlados estrictamente en busca de signos de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Las tiazidas pueden causar alteraciones electrolíticas en el feto y, posiblemente, otras reacciones observadas en adultos. Se han notificado casos de trombocitopenia neonatal, de ictericia fetal o neonatal cuando se ha tratado a la madre con tiazidas.

Lactancia

PRESIAM D está contraindicado durante la lactancia. El zofenopril y las tiazidas se excretan por la leche materna.

El uso de tiazidas durante la lactancia se ha asociado a una disminución o incluso supresión de la secreción de leche e hipopotasemia además de riesgo de hipersensibilidad a los fármacos derivados de sulfonamida e ictericia nuclear

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios del efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A la hora de conducir o manejar máquinas debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede producirse somnolencia, mareo o cansancio.

REACCIONES ADVERSAS

En los estudios clínicos controlados realizados con 597 pacientes distribuidos al azar para recibir zofenopril más hidroclorotiazida no se han observado reacciones adversas particulares de esta combinación de fármacos. Las reacciones adversas se limitan a las ya documentadas anteriormente con el zofenopril cálcico o la hidroclorotiazida. La incidencia de reacciones adversas no demostró ninguna correlación con el sexo o la edad de los pacientes.

La tabla que aparece a continuación muestra todas las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos como probable o posiblemente relacionadas con el tratamiento con zofenopril/hidroclorotiazida 30/12,5. Aparecen enumeradas por órganos y sistemas y ordenadas por convenio según su frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$).

Infecciones e infestaciones	
<i>Poco frecuentes</i>	Infección, bronquitis, faringitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipemia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hiperuricemia.
Trastornos psiquiátricos	
<i>Poco frecuentes</i>	Insomnio

Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnico
Menarini Argentina L.F. S.A.

Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuentes</i>	Marco, cefalea
<i>Poco frecuentes</i>	Somnolencia, síncope, hipertonia
Trastornos cardíacos/vasculares	
<i>Poco frecuentes</i>	Angina de pecho, fibrilación auricular, infarto de miocardio, palpitaciones
Trastornos vasculares	
<i>Poco frecuentes</i>	Rubefacción, hipotensión arterial, hipertensión arterial
Trastornos respiratorios	
<i>Frecuentes</i>	Tos
<i>Poco frecuentes</i>	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
<i>Poco frecuentes</i>	Náuseas, dispepsia, gastritis, gingivitis, sequedad de boca, dolor abdominal.
Trastornos de la piel	
<i>Poco frecuentes:</i>	Edema angioneurótico, psoriasis, acné, piel seca, prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Dorsalgia
Trastornos renales y urinarios	
<i>Poco frecuentes:</i>	Poliuria
Trastornos generales	
<i>Poco frecuentes:</i>	Astenia, síndrome gripal, edema periférico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Poco frecuentes:</i>	Disfunción eréctil
Exploraciones complementarias	
<i>Poco frecuentes:</i>	Aumento de la creatinina, aumento de las pruebas funcionales hepáticas

Información adicional sobre cada uno de los componentes :

Durante el tratamiento con PRESIAM D pueden tener lugar reacciones adversas conocidas en el tratamiento con cada uno de los componentes:

Zofenopril

Las reacciones adversas más comunes características de los IECAs que se produjeron en los estudios clínicos en los pacientes tratados con zofenopril fueron las siguientes:

Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: mareos, cefalea;

Trastornos del sistema respiratorio: frecuentes: tos;

Trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas/vómitos;

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: poco frecuentes: rash; *rara:* angioedema

Trastornos musculoesqueléticos: poco frecuentes: calambres musculares;

Trastornos generales: frecuentes: cansancio, astenia.

Se han observado las siguientes reacciones adversas asociadas al tratamiento con IECAs:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: en pocos pacientes se han observado disminuciones de hemoglobina, hematocrito, plaquetas y leucocitos. Esto incluye

Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnico
Mentirini Argentina L.F. S.A.

agranulocitosis y pancitopenia. Existen informes sobre la aparición de anemia hemolítica en pacientes con carencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Trastornos del sistema nervioso/psiquiátricos: cefaleas ocasionales, mareos, rara vez, depresión, alteración del estado de ánimo, trastornos del sueño, parestesias, disfunción crétil, alteración del equilibrio, estado de confusión, tinnitus, visión borrosa y disgeusia.

Trastornos cardíacos/vasculares: se han producido casos de hipotensión arterial grave tras el inicio o el aumento del tratamiento. Esto se produce especialmente con ciertos grupos de riesgo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Pueden producirse síntomas como mareo, astenia, alteraciones de la visión, rara vez con alteración de la consciencia (síncope).

Con los IECAs en asociación con hipotensión arterial se han notificado casos aislados de taquicardia, palpitaciones, arritmias, angina de pecho, infarto de miocardio, ataques de isquemia transitoria y hemorragia cerebral.

Rara vez se han notificado casos de rubefacción.

Muy raramente se han documentado casos de edema periférico, hipotensión ortostática y dolor torácico.

Trastornos respiratorios: se ha observado que los IECAs provocan tos a un número sustancial de pacientes. Rara vez se han notificado casos de disnea, sinusitis, rinitis, bronquitis y broncoespasmo. En casos aislados, un edema angioneurótico de las vías respiratorias superiores ha provocado una obstrucción letal.

Trastornos gastrointestinales/hepatobiliares: pueden producirse rara vez glositis, ocasionalmente náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento y sequedad de boca. Se han descrito casos aislados de ictericia colestásica, hepatitis, pancreatitis e fleo asociados a los IECAs.

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo: se han relacionado los IECAs con la aparición de edema angioneurótico en la cara y orofaringe en un pequeño subgrupo de pacientes. Ocasionalmente pueden producirse reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, como erupciones, prurito, urticaria, eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupciones de tipo psoriásico, alopecia. Éstas pueden ir acompañadas de fiebre, mialgia, artralgia, eosinofilia y/o aumento de los valores de los ANA (anticuerpos antinucleares). Rara vez se han documentado casos de sudoración.

Trastornos musculoesqueléticos: ocasionalmente pueden producirse mialgia y calambres musculares.

Trastornos renales: puede producirse insuficiencia renal o agudizarse. Se han documentado casos de insuficiencia renal aguda (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Rara vez se han producido alteraciones de la micción.

Trastornos generales: ocasionalmente se han notificado casos de cansancio.

Exploraciones complementarias: al interrumpir el tratamiento puede producirse un aumento reversible de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina, especialmente en casos de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca grave e hipertensión arterial de origen vasculorrenal. Se han notificado también aumentos de las concentraciones plasmáticas de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Hidroclorotiazida

Las reacciones adversas notificadas con el uso de la hidroclorotiazida sola incluyen:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la actividad de la médula ósea.

Trastornos psiquiátricos: trastornos del sueño, depresión.

Trastornos del sistema nervioso: agitación, mareo, vértigo, parestesia.

Trastornos oculares: xantopsia, visión borrosa transitoria.

Trastornos cardíacos: arritmias cardíacas.

Trastornos vasculares: hipotensión postural.

Trastornos respiratorios: distress respiratorio (incluidos neumonitis y edema pulmonar).

Trastornos gastrointestinales: anorexia, pérdida de apetito, irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, sialoadenitis, pancreatitis.

Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Dirección Técnico
Menarini Argentina L.F. S.A.

0466



Trastornos hepato biliares: ictericia (ictericia colestática intrahepática).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: reacciones de fotosensibilidad, rash, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, urticaria, anguitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), reacciones anafilácticas, necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos: calambres musculares, debilidad.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, nefritis intersticial.

Trastornos generales: fiebre.

Exploraciones complementarias: Hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipopotasemia), aumento del colesterol y los triglicéridos

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de sobredosis son hipotensión arterial grave, shock, estupor, bradicardia, alteraciones electrolíticas y fallo renal.

El tratamiento es sintomático y de soporte. Tras ingerir una sobredosis, debe mantenerse al enfermo bajo una estricta supervisión médica, preferentemente en una unidad de cuidados intensivos. Deben controlarse estrictamente las concentraciones séricas de electrolitos y de creatinina. Las medidas terapéuticas dependen de la naturaleza y la gravedad de los síntomas. Si la ingestión es reciente, pueden aplicarse medidas para prevenir su absorción, como lavado gástrico y administración de sustancias adsorbentes y sulfato sódico. Si se produce hipotensión, debe colocarse al paciente en posición de shock y considerar la utilización de expansores de volumen y/o tratamiento con angiotensina II. La bradicardia y las reacciones vagales intensas deben tratarse mediante la administración de atropina. Puede considerarse la utilización de un marcapasos. Los IECAs pueden eliminarse de la circulación mediante hemodiálisis. Debe evitarse la utilización de membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo.

La sobredosis de hidroclorotiazida está relacionada con la disminución de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación derivadas de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de sobredosis son las náuseas y la somnolencia. La hipopotasemia puede producir calambres musculares y/o agravar las arritmias cardíacas asociadas al uso concomitante de glucósidos digitálicos o de ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

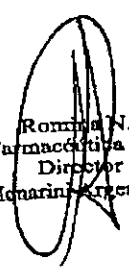
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Presentación:

Envases blíster de aluminio/PVC recubiertos de PVDC.

PRESIAM D: envase de 14 y 28 comprimidos recubiertos con película.


Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Director Técnico
Menarini Argentina L.F. S.A.

0468



CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C

NO CONSERVAR A TEMPERATURA SUPERIOR A 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por A. MENARINI MANUFACTURING LOGISTICS AND SERVICES S.R.L.
Vía Campo Di Pile – L'Aquila – ITALIA.

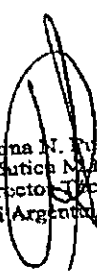
Importado y distribuido por: MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS S.A. Girardot 1689 (C1427AKI) Buenos Aires Argentina

Dirección Técnica: Romina N. Pugliese – Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fecha de Última Revisión: Diciembre 2012.


Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III
CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-023535-12-8

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 0466, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A., representante de MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PRESIAM D.

Nombre/s genérico/s: ZOFENOPRIL+ HIDROCLOROTIAZIDA.

País de origen de elaboración: ITALIA.

País de procedencia: ESPAÑA E ITALIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ITALIA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: A. MENARINI MANUFACTURING LOGISTICS AND SERVICES S.R.L.

Domicilio del establecimiento: VIA CAMPO DI PILE, L AQUILA, ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: GIRARDORT N° 1689, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PRESIAM D.

Clasificación ATC: C09BA15.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ESENCIAL LEVE A MODERADA. ESTA COMBINACION DE DOSIS FIJA ESTA INDICADA PARA PACIENTES CUYA PRESION ARTERIAL NO SE PUEDE CONTROLAR DE MANERA ADECUADA UNICAMENTE CON ZOFENOPRIL.

Concentración/es: 12.5 mg de HIDROCLOROTIAZIDA, 30 mg de ZOFENOPRIL CALCICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg, ZOFENOPRIL CALCICO 30 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.0 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2.7 mg, LACTOSA HIDRATADA 56.2 mg,
CELULOSA MICROCRISTALINA 91 mg, POLIETILENGLICOL 6000 1.2 mg,
OPADRY R ROSA 3.8 mg, ALMIDON DE MAIZ 37.6 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 3.0 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 28
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y
30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.,
representante de MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.
el Certificado N° 57346 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
_____ días del mes de 16 ENE 2014 de _____, siendo su vigencia
por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

0466

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.