



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-015500-09-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **3138**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS BERNABO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CORPRIL D.

Nombre/s genérico/s: ENALAPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TERRADA 2346, CIUDAD DE BUENOS AIRES y LA PAZ 1151 MARTINEZ, PROV. DE BUENOS AIRES (ESTUCHADO).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: CORPRIL D .

Clasificación ATC: C09BA02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION EN AQUELLOS



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

PACIENTES PARA LOS CUALES LA TERAPIA COMBINADA ES APROPIADA.

Concentración/es: 10 MG de ENALAPRIL MALEATO, 25 MG de
HIDROCLOROTIAZIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ENALAPRIL MALEATO 10 MG, HIDROCLOROTIAZIDA 25 MG.

Excipientes: TALCO 21 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 60 MG, ALMIDON
PREGELATINIZADO 30 MG, ACIDO ESTEARICO 4.5 MG, DIOXIDO DE SILICIO
COLOIDAL 3.0 MG, CROSPVIDONA 15 MG, LACTOSA ANHIDRA C.S.P. 300 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: POR 10 15 20 30 60 90, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS
DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 10 15 20 30 60 90, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS
DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD. NO RETIRAR DEL ENVASE
ANTES DE SU USO; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

4
A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

Nombre Comercial: CORPRIL D 20.

Clasificación ATC: C09BA02

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION EN AQUELLOS PACIENTES PARA LOS CUALES LA TERAPIA COMBINADA ES APROPIADA.

Concentración/es: 20 MG de ENALAPRIL MALEATO, 12.5 MG de HIDROCLOROTIAZIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ENALAPRIL MALEATO 20 MG, HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 MG.

Excipientes: TALCO 21 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 60 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 30 MG, ACIDO ESTEARICO 4.5 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3.0 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 160 MCG, CROSPVIDONA 15 MG, LACTOSA ANHIDRA C.S.P. 300 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: POR 10 15 20 30 60 90, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 10 15 20 30 60 90, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD. NO RETIRAR DEL ENVASE

3
A




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

ANTES DE SU USO; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS BERNABO S.A. el Certificado N° **55603**, en la
18 JUN 2010
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de _____ de _____, siendo
su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3 1 3 8**


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

DISPOSICIÓN Nº

3138

BUENOS AIRES, 18 JUN 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015500-09-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BERNABO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

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



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

DISPOSICIÓN N°

3138

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, 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 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 del Decreto 425/10.

Por ello;



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

3138

EL INTERVENTOR 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 CORPRIL D y nombre/s genérico/s ENALAPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIOS BERNABO 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 - Autorízanse 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 Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

R
H



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

DISPOSICIÓN N°

3 1 3 8

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

ARTICULO 7° - 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; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-015500-09-7

DISPOSICIÓN N°:

3 1 3 8

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **3138**

Nombre comercial: CORPRIL D.

Nombre/s genérico/s: ENALAPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TERRADA 2346, CIUDAD DE BUENOS AIRES y LA PAZ 1151
MARTINEZ, PROV. DE BUENOS AIRES (ESTUCHADO).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: CORPRIL D .

Clasificación ATC: C09BA02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION EN AQUELLOS
PACIENTES PARA LOS CUALES LA TERAPIA COMBINADA ES APROPIADA.

Concentración/es: 10 MG de ENALAPRIL MALEATO, 25 MG de
HIDROCLOROTIAZIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

S
H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

Genérico/s: ENALAPRIL MALEATO 10 MG, HIDROCLOROTIAZIDA 25 MG.

Excipientes: TALCO 21 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 60 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 30 MG, ACIDO ESTEARICO 4.5 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3.0 MG, CROSPVIDONA 15 MG, LACTOSA ANHIDRA C.S.P. 300 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: POR 10 15 20 30 60 90, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 10 15 20 30 60 90, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD. NO RETIRAR DEL ENVASE ANTES DE SU USO; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: CORPRIL D 20.

Clasificación ATC: C09BA02

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION EN AQUELLOS PACIENTES PARA LOS CUALES LA TERAPIA COMBINADA ES APROPIADA.



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

Concentración/es: 20 MG de ENALAPRIL MALEATO, 12.5 MG de HIDROCLOROTIAZIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ENALAPRIL MALEATO 20 MG, HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 MG.

Excipientes: TALCO 21 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 60 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 30 MG, ACIDO ESTEARICO 4.5 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3.0 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 160 MCG, CROSPVIDONA 15 MG, LACTOSA ANHIDRA C.S.P. 300 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: POR 10 15 20 30 60 90, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 10 15 20 30 60 90, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD. NO RETIRAR DEL ENVASE ANTES DE SU USO; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: 3 3 8

SERGIO CHIALE
INTERVENTOR
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°

3 1 3 8


DR CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
ANMAT.

3138

Proyecto de rótulos y etiquetas
Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos

26

CORPRIL D
ENALAPRIL
HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos
Venta Bajo Receta
Industria Argentina
Vencimiento

Cada comprimido contiene:

Enalapril maleato	10 mg
Hidroclorotiazida	25 mg

Excipientes: (Celulosa microcristalina, Almidón
pregelatinizado, Talco, Crospovidona, Acido esteárico,
Dióxido de silicio coloidal, Lactosa anhidra c.s.p) 300 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote N°

***Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C,
protegido de la luz.***

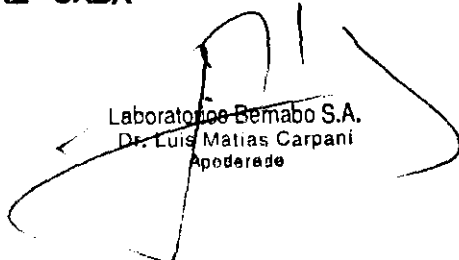
Mantener alejado del alcance de los niños

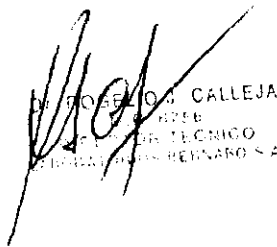
Director Técnico: Rogelio José Calleja. Farmacéutico. Licenciado en
Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

LABORATORIOS BERNABO S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ - CABA


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apoderado


ROGELIO JOSÉ CALLEJA
FARMACÉUTICO
LICENCIADO EN
INDUSTRIAS BIOQUÍMICAS-FARMACÉUTICAS
LABORATORIOS BERNABO S.A.

3138

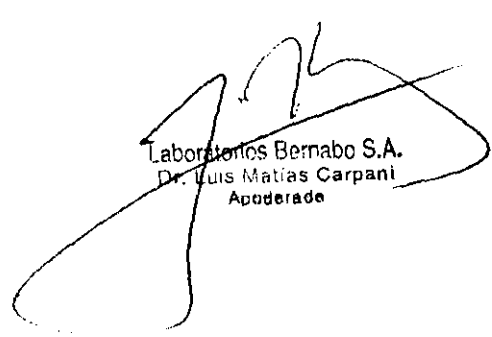
27

Tel.: 4501-3278/79

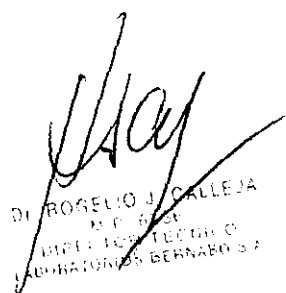
www.laboratoriosbernabo.com

Emblistado y envasado: La Paz 1151, Martínez, Prov. Bs. As. (B1640CXG)

NOTA: Este texto se repite en los envases con 15, 20, 30, 60, 90 comprimidos.
Los envases con 500 y 1000 comprimidos se diferenciarán en que llevarán la leyenda "PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES"



Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apoderado



DR. ROSELIO J. CALLEJA
M.C. B. S. T.
DIRECTOR TECNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Proyecto de rótulos y etiquetas
Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos

28

3138

CORPRIL D 20
ENALAPRIL
HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos
Venta Bajo Receta
Industria Argentina
Vencimiento

Cada comprimido contiene:

Enalapril maleato	20 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg

Excipientes: (Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Talco, Crospovidona, Acido esteárico, Dióxido de silicio coloidal, Óxido de Hierro amarillo, Lactosa anhidra c.s.p)

	300 mg
--	--------

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote N°

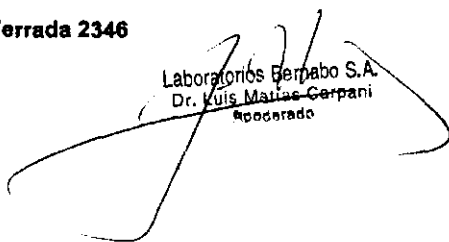
**Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C,
protegido de la luz.**

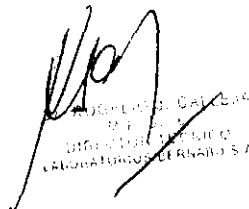
Mantener alejado del alcance de los niños

Director Técnico: Rogelio José Calleja. Farmacéutico. Licenciado en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

LABORATORIOS BERNABO S.A.

Terrada 2346


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Acreditado


Rogelio José Calleja
Farmacéutico
Licenciado en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas
LABORATORIOS BERNABO S.A.

3 1 3 8

20

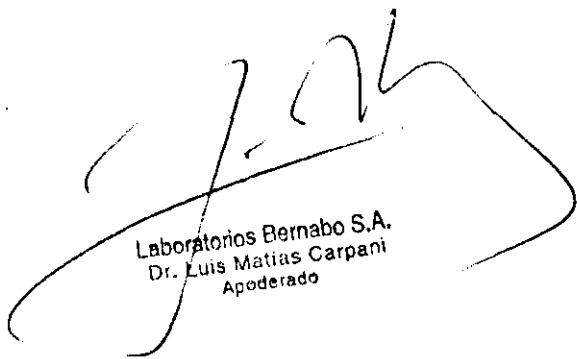
C 1416 ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

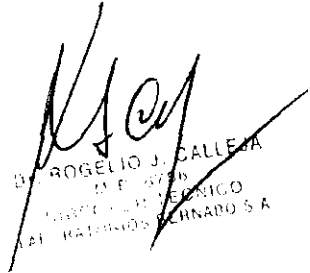
www.laboratoriosbernabo.com

Emblistado y envasado: La Paz 1151, Martínez, Prov. Bs. As. (B1640CXG)

NOTA: Este texto se repite en los envases con 15, 20, 30, 60, 90 comprimidos.
Los envases con 500 y 1000 comprimidos se diferenciarán en que llevarán la leyenda "PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES"



Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apoderado



DR. ROGELIO J. CALLEJA
M.F. 4720
LICENCIADO EN FARMACIA
LAB. LABORATORIO BERNABO S.A.

3138

30

Proyecto de prospecto interno

CORPRIL D
ENALAPRIL
HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos
Venta Bajo Receta
Industria Argentina

Composición:

Cada comprimido contiene:

Enalapril maleato	10 mg
Hidroclorotiazida	25 mg
Celulosa microcristalina	60 mg
Almidón pregelatinizado	30 mg
Talco	21 mg
Crospovidona	15 mg
Acido esteárico	4,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	3 mg
Lactosa anhidra c.s.p.	300 mg

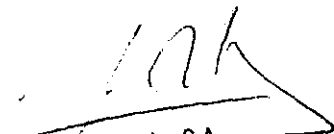
Acción Terapéutica: Antihipertensivo. Diurético.

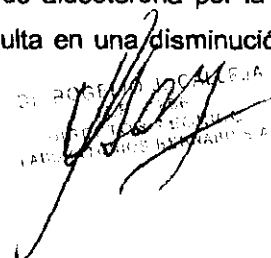
Código ATC: C09BA02

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión en aquellos pacientes para los cuales la terapia combinada es apropiada.

Acción farmacológica: CORPRIL D es la asociación de enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y de hidroclorotiazida, un diurético, que es eficaz en el tratamiento de la hipertensión. La ECA es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II.

La Angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. La inhibición de la ECA por enalapril resulta en una disminución de la


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apoderado


DR. ROBERTO M. COCCALISA
SECRETARIO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

angiotensina plasmática, lo cual lleva a una disminución de la actividad vasopresora y a una disminución de la secreción de aldosterona. Debido a la similitud estructural entre la ECA y la quininasa, el efecto farmacológico de los inhibidores de la ECA también está relacionado con la inhibición de la degradación de bradiquinina, un potente péptido vasodilatador periférico.

Enalapril produce un aumento del flujo sanguíneo renal y una mejoría de la función del riñón con aumento en el índice de filtración glomerular. Estos efectos son similares en los pacientes que padecen hipertensión renovascular.

El efecto antihipertensivo del enalapril favorece la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda con preservación de su función sistólica.

Luego de una dosis oral de enalapril, el inicio del efecto antihipertensivo se observa una hora después de la administración, produciéndose la máxima reducción de la tensión arterial a las 4-6 horas. Con las dosis recomendadas, el efecto antihipertensivo se mantuvo durante al menos 24 horas.

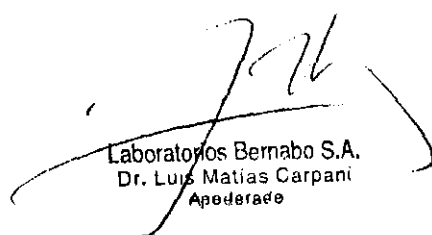
La *hidroclorotiazida* es un diurético tiazídico. Las tiazidas afectan el mecanismo tubular renal de reabsorción de electrolitos, incrementando directamente la excreción de sodio y cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. Indirectamente, la acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, con el consecuente incremento en la actividad de la renina plasmática, en la secreción de aldosterona y en la pérdida del potasio urinario, y una disminución del potasio sérico. La coadministración de un antagonista del receptor de angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociado con este grupo de diuréticos. Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas.

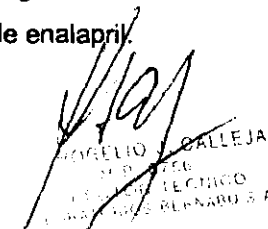
CORPRIL D en pacientes hipertensos reduce la tensión arterial y la resistencia arterial periférica, con aumento del volumen minuto y sin cambios importantes en la frecuencia cardíaca.

Farmacocinética:

Enalapril

Absorción: tras la administración de enalapril, la concentración plasmática máxima se alcanza a la hora de la toma. La absorción gastrointestinal es del 60%. Los alimentos no influyen en la absorción oral de enalapril.


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado


LORELIO CALLEJA
INGENIERO EN QUÍMICA
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas es moderada, del 50 al 60 % ³² aproximadamente.

Enalapril atraviesa poco la barrera hematoencefálica y también la barrera placentaria. Se elimina en la leche materna

Metabolismo: El enalapril se hidroliza rápida y extensamente en el hígado, en su metabolito activo, enalaprilato, el cual alcanza la concentración plasmática a las 3-4 horas de la toma.

Eliminación: La eliminación es renal en un 60 % aproximadamente y fecal en un 35 % aproximadamente, como enalapril o enalaprilato.

Hidroclorotiazida

Absorción: la biodisponibilidad de hidroclorotiazida es de alrededor del 70% luego de su administración oral.

Distribución: La $C_{m\acute{a}x}$ promedio se alcanza luego de aproximadamente 2 horas y es coincidente con el comienzo de la diuresis, la que presenta picos alrededor de las 4 horas. Su actividad perdura entre 6 y 12 horas.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Se liga a proteínas plasmáticas en alrededor de un 40-70%. El volumen de distribución aparente es de 5-6 l/kg.

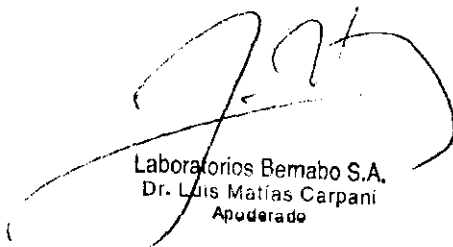
Metabolismo: La hidroclorotiazida no se metaboliza pero es eliminada rápidamente por los riñones. La vida media plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas.

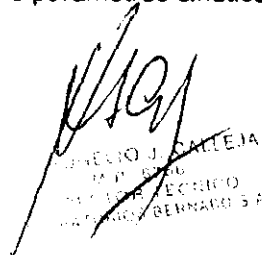
Eliminación: Al menos el 61% de la dosis oral es eliminada (el 45% sin cambios) dentro de las 24 horas. Aproximadamente un 24% de la dosis oral es excretado en las heces.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal: La eliminación de enalapril y enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal está disminuida y se observa un aumento del área bajo la curva (ABC). Enalaprilato puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: la cirrosis hepática no afecta los parámetros cinéticos de la hidroclorotiazida de manera significativa.


Laboratorios Bemabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado


BERNADO J. CALLEJA
M.P. 1988
M.P. 1988
M.P. 1988
M.P. 1988

Ancianos: el ABC de hidroclorotiazida y la concentración plasmática en el estado estacionario están elevadas y el clearance sistémico considerablemente disminuido en relación con pacientes jóvenes. 83

Posología – Modo de administración:

La dosis deberá adecuarse en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Los pacientes que estén en tratamiento con diuréticos, deberán suspenderlo 2 o 3 días antes de iniciar la terapia con CORPRIL D.

La dosis inicial usual es de 1/2 comprimido de CORPRIL D por día. La dosis habitual es de 1 comprimido por día. Si fuera necesario, la dosis se puede incrementar a intervalos de 2 a 3 semanas, hasta la dosis diaria máxima de 2 comprimidos.

Los comprimidos pueden tomarse independientemente de la ingestión de alimentos.

Dosis máxima de enalapril: 40 mg/día

Dosis máxima de Hidroclorotiazida como antihipertensivo: 100 mg/día

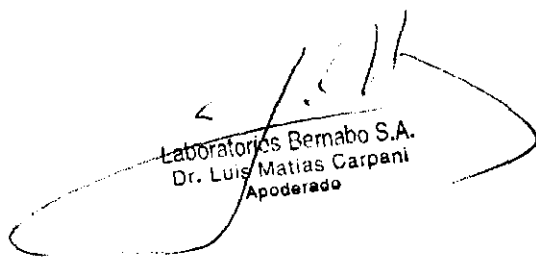
Poblaciones especiales:

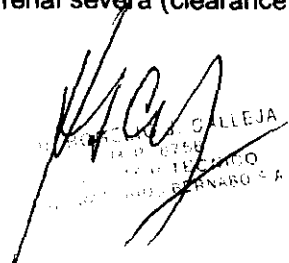
Pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con clearance de creatinina mayor a 30 ml/min no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con clearance de creatinina de 30 ml/min o inferior (insuficiencia renal moderada o severa) no se recomienda el uso de CORPRIL D.

Pacientes ancianos: se recomienda una dosis inicial de 1/2 comprimido diario. La dosis debe ajustarse de acuerdo a la función renal y a la respuesta clínica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, a los inhibidores de la ECA, a diuréticos tiazídicos o a derivados de las sulfonamidas. Antecedentes de edema angioneurótico. Encefalopatía hepática. Estenosis arterial renal bilateral hemodinámicamente relevante, o estenosis en riñón único. Estenosis aórtica. Embarazo. Lactancia. Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min). Hipercalemia. Anuria.


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apoderado


LABORATORIOS BERNABO S.A.
CALLEJA
BARRIO
CALLE
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con CORPRIL D, se debe evaluar la función renal del paciente.

- Reacciones anafilactoides y angioedema: Se ha descrito angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. El angioedema asociado con edema laríngeo puede ser fatal.

En presencia de reacciones anafilácticas o angioedema, el tratamiento con CORPRIL D debe ser suspendido, y se implementará la terapéutica sintomática apropiada.

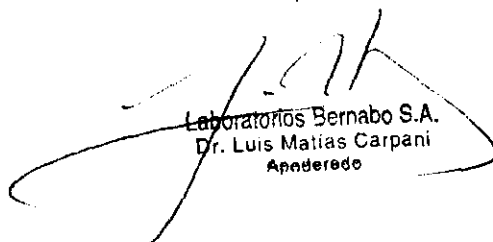
- Reacciones anafilactoides durante la hemodiálisis: se han reportado reacciones anafilactoides con peligro para la vida en pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados concomitantemente con inhibidores de la ECA. También se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad con absorción de sulfato de dextrano.

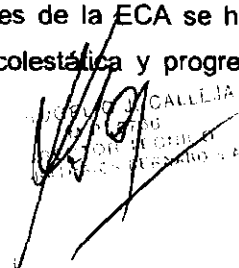
- Hipotensión: al igual que otros inhibidores de la ECA, el enalapril se ha asociado raramente al desarrollo de hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada. Es más probable que la hipotensión se produzca en pacientes hipovolémicos o deplecionados de sodio, como resultado de una terapia prolongada con diuréticos, dieta hiposódica, diálisis, diarrea o vómitos.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, los inhibidores de la ECA pueden producir hipotensión severa, la cual puede asociarse a oliguria, uremia elevada, y en raros casos a insuficiencia renal aguda. En dichos pacientes el tratamiento con CORPRIL D debe comenzar bajo estricta supervisión médica, siendo necesario asimismo un cuidadoso seguimiento durante las dos primeras semanas de tratamiento y cada vez que se produzca un aumento en la dosis de enalapril y/o hidroclorotiazida.

- Neutropenia / Agranulocitosis: En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han comunicado casos de neutropenia/ agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. Se recomienda realizar el monitoreo del recuento de glóbulos blancos en pacientes con enfermedades del colágeno, especialmente si la enfermedad está asociada con deterioro de la función renal.

- Insuficiencia hepática: en raras ocasiones los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestática y progresa


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apederedo


CALLEJA
CALLEJA
CALLEJA
CALLEJA

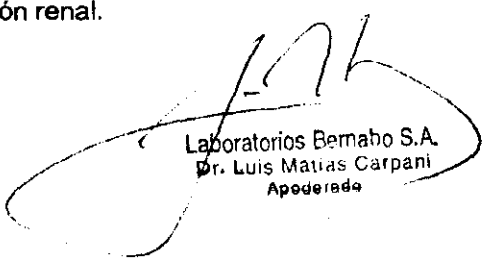
hasta la necrosis hepática. Los pacientes bajo tratamiento con CORPRIL D que ³⁵ desarrollen ictericia o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas deberán suspender la medicación y ser sometidos a un control médico apropiado.

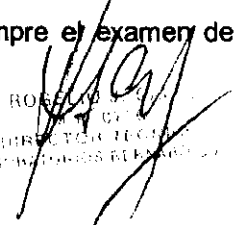
Las tiazidas deben emplearse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática, ya que alteraciones en el balance hidroelectrolítico pueden desencadenar un coma hepático.

- Lupus eritematoso sistémico: se ha informado que los diuréticos tiazídicos causan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.
- Reacciones de hipersensibilidad: las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial.
- Enfermedad renal: Se debe realizar control estricto de la función renal (creatinina sérica, clearance de creatinina, potasio sérico) en caso de insuficiencia renal, estenosis de la arteria renal, en pacientes con insuficiencia cardíaca con compromiso de la función renal, o en pacientes tratados con diuréticos. En estos casos, podría ocurrir un empeoramiento de la función renal, que obliga a suspender el tratamiento. En pacientes con clearance menor a 30 ml/min, no se debe administrar el tratamiento con CORPRIL D.
- Pacientes diabéticos: en pacientes que reciben tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, se debe realizar un control glucémico estricto durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA y realizar los ajustes necesarios de la medicación antidiabética.
- Pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia vascular cerebral: CORPRIL D se debe administrar con precaución para evitar un descenso brusco de la tensión arterial.
- Basado en la presencia de lactosa, se contraindica en galactosemia congénita, síndrome de malabsorción de glucosa y galactosa o deficiencia de lactasa.

Precauciones:

- Estenosis aórtica / Cardiomiopatía hipertrófica: al igual que con otros vasodilatadores, el enalapril debe administrarse con particular precaución en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.
- La evaluación del paciente hipertenso debe incluir siempre el examen de la función renal.


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apoderado


Dr. Roberto
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

- Trastornos electrolíticos: se ha observado hipercalcemia (mayor de 5,7 mEq/l)³⁶ en 1% de los pacientes hipertensos que recibieron enalapril. Dicho trastorno fue menos frecuente en pacientes tratados con enalapril e hidroclorotiazida. Entre los factores de riesgo de desarrollo de hipercalcemia se encuentran la insuficiencia renal, la diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos con potasio, y/o sustitutos de la sal que contienen potasio. Todos los pacientes bajo tratamiento con tiazidas y muy especialmente aquellos que presentan vómitos abundantes o que reciben fluidos parenterales deben ser monitoreados en busca de signos clínicos de desbalance electrolítico o de fluidos (hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, e hipocalcemia).

Los signos y síntomas clínicos del desequilibrio hidrosalino son: sequedad bucal, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, confusión, convulsiones, dolores o calambres musculares fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

- Efectos metabólicos y endócrinos: las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio urinario y causar una elevación leve e intermitente del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo cálcico. Una hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto.

Se puede producir hiperuricemia o una crisis gotosa aguda en ciertos pacientes que reciben tratamiento con tiazidas.

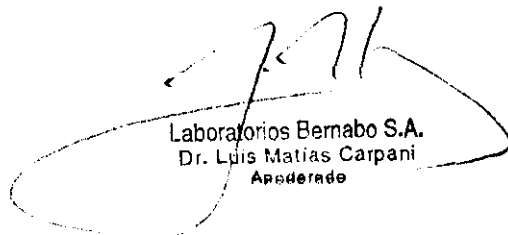
Pueden presentarse aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos asociados con el tratamiento con diuréticos tiazídicos.

Las tiazidas pueden aumentar la excreción urinaria de magnesio, produciendo hipomagnesemia.

- Tos: con todos los inhibidores de la ECA se ha informado la aparición de tos no productiva persistente, la cual en todos los casos se resuelve con la suspensión del tratamiento.

- Cirugía / Anestesia: en los pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con drogas que producen hipotensión, enalapril puede bloquear la formación de angiotensina II inducida como respuesta a la liberación compensadora de renina. Si ocurriera hipotensión ésta puede corregirse mediante la expansión de volumen.

- La hidroclorotiazida puede producir resultados positivos en las pruebas de dosaje de sustancias controladas.


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Aprendero


Dr. ROGELIO J. SALAZAR
M.P. 4716
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

3138 37

Interacciones medicamentosas:

- AINE: el tratamiento concomitante puede provocar una disminución del efecto antihipertensivo del enalapril y del efecto diurético y natriurético de la hidroclorotiazida, así como también un empeoramiento de la función renal en pacientes con función renal disminuida.

- Litio: los inhibidores de la ECA y los diuréticos reducen la eliminación de litio e incrementan el riesgo de toxicidad.

- Drogas hipoglucemiantes (ej. derivados de insulina y sulfonilurea): los inhibidores de la ECA pueden reducir la resistencia a la insulina. En casos aislados, dicha reducción puede provocar hipoglucemia en pacientes tratados concomitantemente con hipoglucemiantes. Se recomienda monitorear la glucemia en la fase inicial del tratamiento concomitante.

Las tiazidas pueden debilitar la efectividad de los agentes antidiabéticos, por ej. insulina o derivados de la sulfonilurea, pudiendo requerir ajustes de la dosis.

- Alcohol, barbitúricos o narcóticos: puede ocurrir potenciación de la hipotensión ortostática.

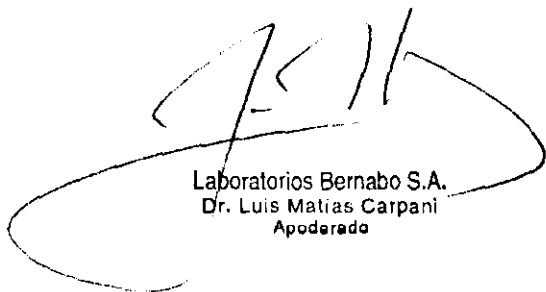
- Relajantes del músculo esquelético, no despolarizantes (por ejemplo tubocurarina): posible respuesta aumentada al relajante muscular.

- Colestiramina y colestipol: las resinas disminuyen significativamente la absorción de hidroclorotiazida.

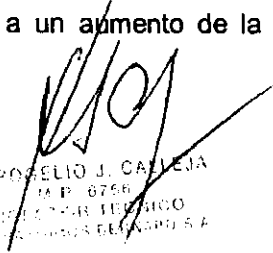
- Corticoides, ACTH: el empleo concomitante puede conducir a una depleción aumentada de electrolitos, particularmente de potasio.

- Otros antihipertensivos: cuando se usan concomitantemente otros agentes antihipertensivos u otras sustancias con potencial antihipertensivo (por ej. nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos) se debe prever la potenciación del efecto antihipertensivo. El tratamiento diurético debe discontinuarse 2-3 días antes de la iniciación del tratamiento con CORPRIL D para reducir la probabilidad de hipotensión excesiva con la primera dosis.

- Digitálicos: las modificaciones de las concentraciones de electrolitos (por ej. hipocalcemia) por efecto de CORPRIL D puede conducir a un aumento de la toxicidad de los medicamentos digitálicos co-administrados.



Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apoderado



DR. ROSELIO J. CALLEJA
C.A.P. 6766
MÉDICO FISIOLÓGICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Interacciones con los pruebas de laboratorio:

Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de función paratiroidea.

38

Embarazo y lactancia:

El uso de inhibidores de la ECA durante el embarazo se ha asociado a daño fetal y neonatal y muerte. Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo produce toxicidad para el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). La exposición prolongada a hidroclorotiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede producir isquemia fetoplacentaria y retraso en el crecimiento. Se debe interrumpir el tratamiento con CORPRIL D durante el embarazo.

Las pacientes que planean un embarazo, deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo.

El enalapril y su metabolito pasan a leche materna, por lo cual no se recomienda su uso durante este período.

Pediatría: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

Carcinogénesis – mutagénesis – trastornos de la fertilidad:

No se describen.

Reacciones adversas:

CORPRIL D es generalmente bien tolerado y las reacciones adversas son transitorias y leves en la mayoría de los pacientes, no siendo necesario interrumpir el tratamiento. Su frecuencia no está relacionada con la asociación de los dos principios activos.

Las reacciones adversas que ocurren con mayor frecuencia (> 2%) fueron: Vértigos, cefalea, mareos, fatiga, tos, calambres musculares, náuseas, diarrea, vómitos, astenia, efectos ortostáticos, impotencia.

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apoderado

DR. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 8780
C.E. TUG. ECORNO
CALLE MATIAS CARPANI 54

Relacionadas al enalapril:**Cardiovasculares:**

Ocasionales: hipotensión ortostática, angina de pecho.

Rara vez: hipotensión, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar, edema pulmonar, arritmias, fenómeno de Raynaud.

Gastrointestinales:

Ocasionalmente (entre 1 y 2%): diarrea, náuseas, vómitos.

Rara vez: pancreatitis, insuficiencia hepática, hepatitis (hepatocelular o colestásica), melena, anorexia, glositis, estomatitis, constipación, ileo.

Sistema Nervioso: *Ocasionalmente* vértigos y cefaleas (1-2%), mareos (7,9%), cefalea, depresión.

Rara vez: confusión, ataxia, trastornos del sueño, neuropatía periférica.

Aparato Respiratorio:

Ocasionalmente: tos, bronquitis, disnea y neumonía.

Rara vez: broncoespasmo, asma, dolor de garganta, disfonía, rinorrea, infiltrados pulmonares, infección respiratoria.

Piel:

Ocasionalmente: rash.

Rara vez: dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson, herpes zoster, urticaria, prurito, alopecia.

Urogenital:

Ocasionalmente: infección del tracto urinario.

Rara vez: oliguria, insuficiencia renal, ginecomastia, impotencia.

Hematológico:

Rara vez: anemia (aplásica o hemolítica) neutropenia, trombocitopenia y depresión de la médula ósea.

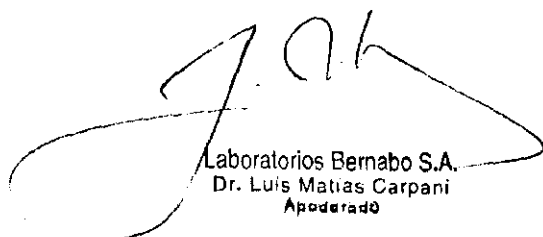
Órganos sensoriales:

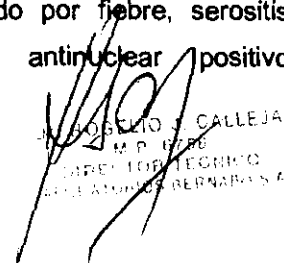
Rara vez: visión borrosa, alteración del gusto, anosmia, acúfenos, conjuntivitis, ojos secos, lagrimeo.

Generales:

Rara vez: reacciones anafilácticas o angioedema, fiebre, mialgias, miositis, artralgias, leucocitosis, eosinofilia, fotosensibilidad.

Se ha descrito un Complejo sintomático caracterizado por fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, factor antinuclear positivo,


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Aptoderado


ROBERTO J. CALLEJA
M.P. 1978
CARET. 100/TECNICO
LAB. ANÁLISIS BERNABO S.A.

3138

eritrosedimentación elevada, leucocitosis, eosinofilia, fotosensibilidad, rash y otras manifestaciones dermatológicas. 40

Relacionadas a la hidroclorotiazida:

Generales: debilidad

Digestivas: pancreatitis, ictericia colestática intrahepática, sialoadenitis, retortijones, irritación gástrica, dolor abdominal, anorexia.

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

Hipersensibilidad: púrpura, fotosensibilidad, urticaria, angeitis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), fiebre, distress respiratorio incluso neomonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas.

Metabólicas: hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia e hipocalemia)

Músculo-esqueléticas: espasmo muscular.

Sistema nervioso/ psiquiátricas: nerviosismo, ansiedad, mareos, vértigo, cefalea.

Renales: insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial.

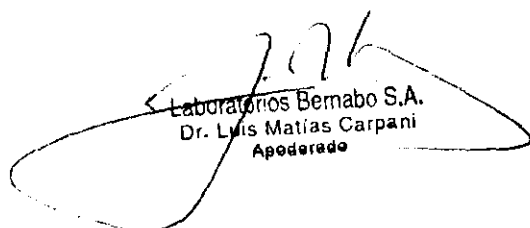
Piel: eritema multiforme, incluso síndrome Steven-Johnson, dermatitis exfoliativa, incluso necrólisis tóxica epidérmica.

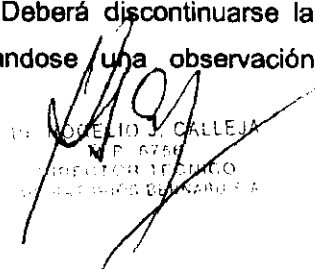
Sentidos: visión nublada transitoria, xantopsia.

Sobredosificación:

No se dispone de datos de sobredosis de la asociación enalapril - hidroclorotiazida en humanos. La manifestación más probable de la sobredosis de enalapril es hipotensión, cuyo tratamiento es infusión intravenosa de solución salina normal. El enalaprilato puede ser removido de la circulación general mediante hemodiálisis. En caso de sobredosis de hidroclorotiazida los signos y síntomas más comúnmente observados son los causados por la depleción electrolítica (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultantes de la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipocalemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

El tratamiento deberá ser sintomático y de sostén. Deberá discontinuarse la administración de enalapril-hidroclorotiazida, realizándose una observación


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apederado


Dr. ABELIO CALLEJA
N.º 1675
INSPECTOR MÉDICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

3138

42

Proyecto de prospecto interno

CORPRIL D 20
ENALAPRIL
HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos
Venta Bajo Receta
Industria Argentina

Composición:

Cada comprimido contiene:

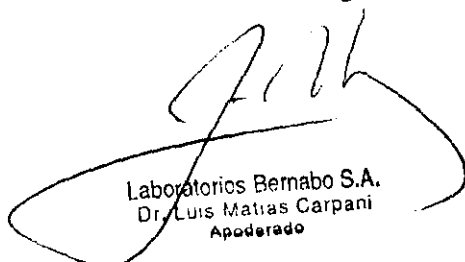
Enalapril maleato	20 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg
Celulosa microcristalina	60 mg
Almidón pregelatinizado	30 mg
Talco	21 mg
Crospovidona	15 mg
Acido esteárico	4,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	3 mg
Oxido de Hierro amarillo	160 mcg
Lactosa anhidra c.s.p.	300 mg

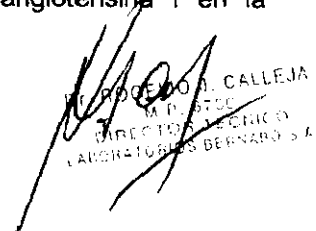
Acción Terapéutica: Antihipertensivo. Diurético.

Código ATC: C09BA02

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión en aquellos pacientes para los cuales la terapia combinada es apropiada.

Acción farmacológica: CORPRIL D 20 es la asociación de enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y de hidroclorotiazida, un diurético, que es eficaz en el tratamiento de la hipertensión. La ECA es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II.


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apoderado


INFORMADO D. CALLEJA
M. P. 5700
DIRECCIÓN TÉCNICA
LABORATORIOS BERNABO S.A.

3138

41

cuidadosa del paciente. Las medidas terapéuticas sugeridas incluyen la inducción de la emesis y/o lavado gástrico, la corrección de la deshidratación, del desequilibrio electrolítico y de la hipotensión, mediante los procedimientos habituales.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano ó comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C, protegido de la luz.

Presentación: envases con 10,15, 20, 30, 60, 90 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Rogelio José Calleja. Farmacéutico. Licenciado en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

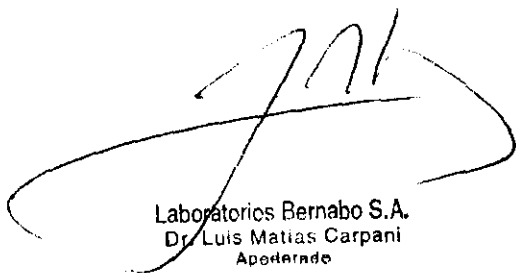
C 1416 ARZ - CABA

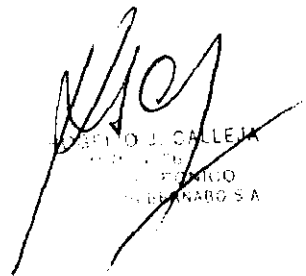
TEL.: 4501-3278/79

www.laboratoriosbernabo.com

Emblistado y envasado: La Paz 1151, Martínez, Prov. Bs. As. (B1640CXG)

Fecha de última revisión: .../.../...


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apoderado


ROGELIO J. CALLEJA
FARMACÉUTICO
LICENCIADO EN INDUSTRIAS
BIOQUÍMICO-FARMACÉUTICAS
LABORATORIOS BERNABO S.A.

La Angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. La inhibición de la ECA por enalapril resulta en una disminución de la angiotensina plasmática, lo cual lleva a una disminución de la actividad vasopresora y a una disminución de la secreción de aldosterona. Debido a la similitud estructural entre la ECA y la quininasa, el efecto farmacológico de los inhibidores de la ECA también está relacionado con la inhibición de la degradación de bradiquinina, un potente péptido vasodilatador periférico.

Enalapril produce un aumento del flujo sanguíneo renal y una mejoría de la función del riñón con aumento en el índice de filtración glomerular. Estos efectos son similares en los pacientes que padecen hipertensión renovascular.

El efecto antihipertensivo del enalapril favorece la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda con preservación de su función sistólica.

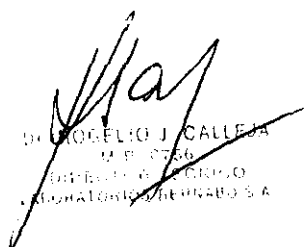
Luego de una dosis oral de enalapril, el inicio del efecto antihipertensivo se observa una hora después de la administración, produciéndose la máxima reducción de la tensión arterial a las 4-6 horas. Con las dosis recomendadas, el efecto antihipertensivo se mantuvo durante al menos 24 horas.

La *hidroclorotiazida* es un diurético tiazídico. Las tiazidas afectan el mecanismo tubular renal de reabsorción de electrolitos, incrementando directamente la excreción de sodio y cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. Indirectamente, la acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, con el consecuente incremento en la actividad de la renina plasmática, en la secreción de aldosterona y en la pérdida del potasio urinario, y una disminución del potasio sérico. La coadministración de un antagonista del receptor de angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociado con este grupo de diuréticos. Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas.

CORPRIL D 20 en pacientes hipertensos reduce la tensión arterial y la resistencia arterial periférica, con aumento del volumen minuto y sin cambios importantes en la frecuencia cardíaca.



Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apederada



DR. ROGELIO J. CALLEJA
M. P. C. 754
DEPARTAMENTO EJECUTIVO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

3138 44

Farmacocinética:

Enalapril

Absorción: tras la administración de enalapril, la concentración plasmática máxima se alcanza a la hora de la toma. La absorción gastrointestinal es del 60%. Los alimentos no influyen en la absorción oral de enalapril.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas es moderada, del 50 al 60 % aproximadamente.

Enalapril atraviesa poco la barrera hematoencefálica y también la barrera placentaria. Se elimina en la leche materna

Metabolismo: El enalapril se hidroliza rápida y extensamente en el hígado, en su metabolito activo, enalaprilato, el cual alcanza la concentración plasmática a las 3-4 horas de la toma.

Eliminación: La eliminación es renal en un 60 % aproximadamente y fecal en un 35 % aproximadamente, como enalapril o enalaprilato.

Hidroclorotiazida

Absorción: la biodisponibilidad de hidroclorotiazida es de alrededor del 70% luego de su administración oral.

Distribución: La $C_{m\acute{a}x}$ promedio se alcanza luego de aproximadamente 2 horas y es coincidente con el comienzo de la diuresis, la que presenta picos alrededor de las 4 horas. Su actividad perdura entre 6 y 12 horas.

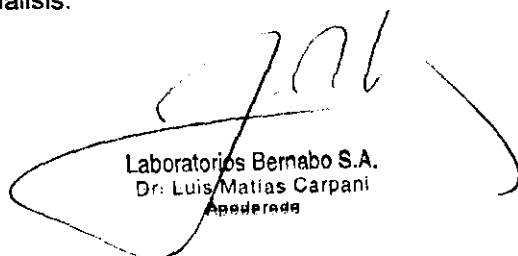
La hidroclorotiazida atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Se liga a proteínas plasmáticas en alrededor de un 40-70%. El volumen de distribución aparente es de 5-6 l/kg.

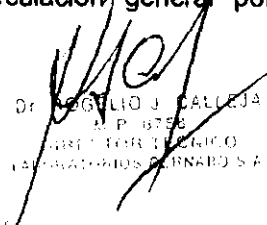
Metabolismo: La hidroclorotiazida no se metaboliza pero es eliminada rápidamente por los riñones. La vida media plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas.

Eliminación: Al menos el 61% de la dosis oral es eliminada (el 45% sin cambios) dentro de las 24 horas. Aproximadamente un 24% de la dosis oral es excretado en las heces.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal: La eliminación de enalapril y enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal está disminuida y se observa un aumento del área bajo la curva (ABC). Enalaprilato puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis.


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Buenos Aires


Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6756
FARMACIA TECNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

45

Insuficiencia hepática: la cirrosis hepática no afecta los parámetros cinéticos de la hidroclorotiazida de manera significativa.

Ancianos: el ABC de hidroclorotiazida y la concentración plasmática en el estado estacionario están elevadas y el clearance sistémico considerablemente disminuido en relación con pacientes jóvenes.

Posología – Modo de administración:

La dosis deberá adecuarse en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Los pacientes que estén en tratamiento con diuréticos, deberán suspenderlo 2 o 3 días antes de iniciar la terapia con CORPRIL D 20.

La dosis inicial usual es de 1 comprimido de CORPRIL D 20 por día. Si fuera necesario, la dosis se puede incrementar a intervalos de 2 a 3 semanas, hasta la dosis diaria máxima de 2 comprimidos.

Los comprimidos pueden tomarse independientemente de la ingestión de alimentos.

En los pacientes que reciben la dosis diaria máxima de 2 comprimidos de CORPRIL D 20 y requieren un mayor control, se deberán adicionar dosis de enalapril o agregar otros agentes antihipertensivos.

Dosis máxima de enalapril: 40 mg/día

Dosis máxima de Hidroclorotiazida como antihipertensivo: 100 mg/día

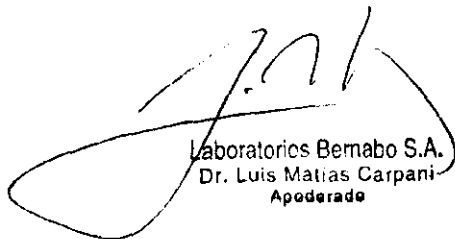
Poblaciones especiales:

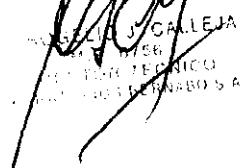
Pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con clearance de creatinina mayor a 30 ml/min no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min (insuficiencia renal moderada o severa) no se recomienda el uso de CORPRIL D 20.

Pacientes ancianos: se recomienda una dosis inicial de 1/2 comprimido diario. La dosis debe ajustarse de acuerdo a la función renal y a la respuesta clínica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, a los inhibidores de la ECA, a diuréticos tiazídicos o a derivados de las sulfonamidas. Antecedentes de edema angioneurótico. Encefalopatía hepática. Estenosis arterial renal bilateral hemodinámicamente relevante, o estenosis en riñón único.


 Laboratorios Bernabo S.A.
 Dr. Luis Matias Carpani
 Apoderado


 CALLEJA
 TECNICO
 LABORATORIOS BERNABO S.A.

Estenosis aórtica. Embarazo. Lactancia. Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min). Hipercalcemia. Anuria.

Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con CORPRIL D 20, se debe evaluar la función renal del paciente.

- Reacciones anafilactoides y angioedema: Se ha descrito angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. El angioedema asociado con edema laríngeo puede ser fatal.

En presencia de reacciones anafilácticas o angioedema, el tratamiento con CORPRIL D 20 debe ser suspendido, y se implementará la terapéutica sintomática apropiada.

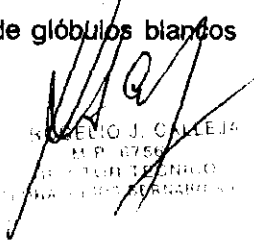
- Reacciones anafilactoides durante la hemodiálisis: se han reportado reacciones anafilactoides con peligro para la vida en pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados concomitantemente con inhibidores de la ECA. También se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad con absorción de sulfato de dextrano.

- Hipotensión: al igual que otros inhibidores de la ECA, el enalapril se ha asociado raramente al desarrollo de hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada. Es más probable que la hipotensión se produzca en pacientes hipovolémicos o deplecionados de sodio, como resultado de una terapia prolongada con diuréticos, dieta hiposódica, diálisis, diarrea o vómitos.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, los inhibidores de la ECA pueden producir hipotensión severa, la cual puede asociarse a oliguria, uremia elevada, y en raros casos a insuficiencia renal aguda. En dichos pacientes el tratamiento con CORPRIL D debe comenzar bajo estricta supervisión médica, siendo necesario asimismo un cuidadoso seguimiento durante las dos primeras semanas de tratamiento y cada vez que se produzca un aumento en la dosis de enalapril y/o hidroclorotiazida.

- Neutropenia / Agranulocitosis: En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han comunicado casos de neutropenia/ agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. Se recomienda realizar el monitoreo del recuento de glóbulos blancos


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apuerado


ROBERTO J. CALLEJA
M.P. 0750
CALLEJA, ROBERTO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

en pacientes con enfermedades del colágeno, especialmente si la enfermedad está asociada con deterioro de la función renal.

- Insuficiencia hepática: en raras ocasiones los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestática y progresa hasta la necrosis hepática. Los pacientes bajo tratamiento con CORPRIL D que desarrollen ictericia o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas deberán suspender la medicación y ser sometidos a un control médico apropiado.

Las tiazidas deben emplearse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática, ya que alteraciones en el balance hidroelectrolítico pueden desencadenar un coma hepático.

- Lupus eritematoso sistémico: se ha informado que los diuréticos tiazídicos causan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

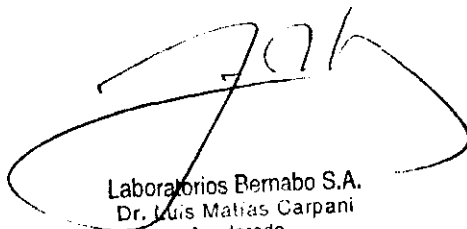
- Reacciones de hipersensibilidad: las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial.

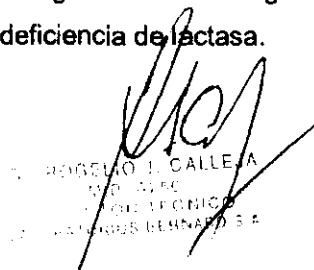
- Enfermedad renal: Se debe realizar control estricto de la función renal (creatinina sérica, clearance de creatinina, potasio sérico) en caso de insuficiencia renal, estenosis de la arteria renal, en pacientes con insuficiencia cardiaca con compromiso de la función renal, o en pacientes tratados con diuréticos. En estos casos, podría ocurrir un empeoramiento de la función renal, que obliga a suspender el tratamiento. En pacientes con clearance menor a 30 ml/min, no se debe administrar el tratamiento con CORPRIL D.

- Pacientes diabéticos: en pacientes que reciben tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, se debe realizar un control glucémico estricto durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA y realizar los ajustes necesarios de la medicación antidiabética.

- Pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia vascular cerebral: CORPRIL D se debe administrar con precaución para evitar un descenso brusco de la tensión arterial.

- Basado en la presencia de lactosa, se contraindica en galactosemia congénita, síndrome de malabsorción de glucosa y galactosa o deficiencia de lactasa.


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado


ROBERTO L. CALLEJA
CALLEJA
ROBERTO L. CALLEJA
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Precauciones:

- Estenosis aórtica / Cardiomiopatía hipertrófica: al igual que con otros vasodilatadores, el enalapril debe administrarse con particular precaución en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

- La evaluación del paciente hipertenso debe incluir siempre el examen de la función renal.

- Trastornos electrolíticos: se ha observado hipercalcemia (mayor de 5,7 mEq/l) en 1% de los pacientes hipertensos que recibieron enalapril. Dicho trastorno fue menos frecuente en pacientes tratados con enalapril e hidroclorotiazida. Entre los factores de riesgo de desarrollo de hipercalcemia se encuentran la insuficiencia renal, la diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos con potasio, y/o sustitutos de la sal que contienen potasio. Todos los pacientes bajo tratamiento con tiazidas y muy especialmente aquellos que presentan vómitos abundantes o que reciben fluidos parenterales deben ser monitoreados en busca de signos clínicos de desbalance electrolítico o de fluidos (hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, e hipocalcemia).

Los signos y síntomas clínicos del desequilibrio hidrosalino son: sequedad bucal, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, confusión, convulsiones, dolores o calambres musculares fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

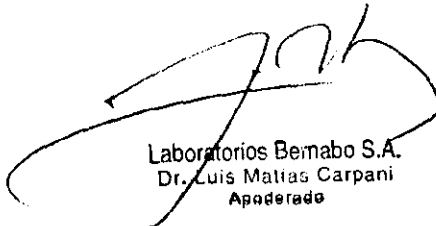
- Efectos metabólicos y endócrinos: las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio urinario y causar una elevación leve e intermitente del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo cálcico. Una hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto.

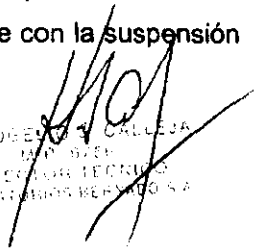
Se puede producir hiperuricemia o una crisis gotosa aguda en ciertos pacientes que reciben tratamiento con tiazidas.

Pueden presentarse aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos asociados con el tratamiento con diuréticos tiazídicos.

Las tiazidas pueden aumentar la excreción urinaria de magnesio, produciendo hipomagnesemia.

- Tos: con todos los inhibidores de la ECA se ha informado la aparición de tos no productiva persistente, la cual en todos los casos se resuelve con la suspensión del tratamiento.


 Laboratorios Bemabo S.A.
 Dr. Luis Matias Carpani
 Apoderado


 D. ROGERIO CALLEJA
 M.D. B.C.E.
 ESPECIALISTA TECNICO
 DE DIAGNOSTICO REFINADO S.A.

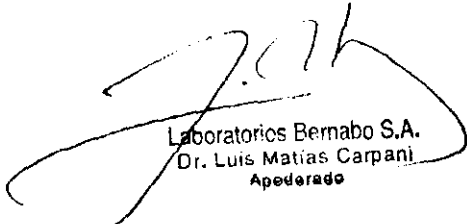
3138

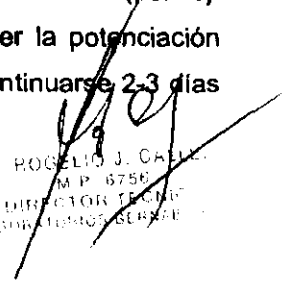
4P

- Cirugía / Anestesia: en los pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con drogas que producen hipotensión, enalapril puede bloquear la formación de angiotensina II inducida como respuesta a la liberación compensadora de renina. Si ocurriera hipotensión ésta puede corregirse mediante la expansión de volumen.
- La hidroclorotiazida puede producir resultados positivos en las pruebas de dosaje de sustancias controladas.

Interacciones medicamentosas:

- AINE: el tratamiento concomitante puede provocar una disminución del efecto antihipertensivo del enalapril y del efecto diurético y natriurético de la hidroclorotiazida, así como también un empeoramiento de la función renal en pacientes con función renal disminuida.
- Litio: los inhibidores de la ECA y los diuréticos reducen la eliminación de litio e incrementan el riesgo de toxicidad.
- Drogas hipoglucemiantes (ej. derivados de insulina y sulfonilurea): los inhibidores de la ECA pueden reducir la resistencia a la insulina. En casos aislados, dicha reducción puede provocar hipoglucemia en pacientes tratados concomitantemente con hipoglucemiantes. Se recomienda monitorear la glucemia en la fase inicial del tratamiento concomitante.
Las tiazidas pueden debilitar la efectividad de los agentes antidiabéticos, por ej. insulina o derivados de la sulfonilurea, pudiendo requerir ajustes de la dosis.
- Alcohol, barbitúricos o narcóticos: puede ocurrir potenciación de la hipotensión ortostática.
- Relajantes del músculo esquelético, no despolarizantes (por ejemplo tubocurarina): posible respuesta aumentada al relajante muscular.
- Colestiramina y colestipol: las resinas disminuyen significativamente la absorción de hidroclorotiazida.
- Corticoides, ACTH: el empleo concomitante puede conducir a una depleción aumentada de electrolitos, particularmente de potasio.
- Otros antihipertensivos: cuando se usan concomitantemente otros agentes antihipertensivos u otras sustancias con potencial antihipertensivo (por ej. nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos) se debe prever la potenciación del efecto antihipertensivo. El tratamiento diurético debe discontinuarse 2-3 días


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apederado


DR. ROGELIO J. CALLE
M.P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO

antes de la iniciación del tratamiento con CORPRIL D para reducir la probabilidad de hipotensión excesiva con la primera dosis. JD

- Digitálicos: las modificaciones de las concentraciones de electrolitos (por ej. hipoCalemia) por efecto de CORPRIL D puede conducir a un aumento de la toxicidad de los medicamentos digitálicos co-administrados.

Interacciones con los pruebas de laboratorio:

Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de función paratiroidea.

Embarazo y lactancia:

El uso de inhibidores de la ECA durante el embarazo se ha asociado a daño fetal y neonatal y muerte. Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo produce toxicidad para el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). La exposición prolongada a hidroclorotiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede producir isquemia fetoplacentaria y retraso en el crecimiento. Se debe interrumpir el tratamiento con CORPRIL D durante el embarazo.

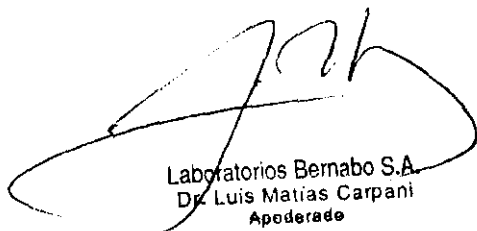
Las pacientes que planean un embarazo, deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo.

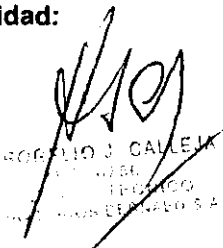
El enalapril y su metabolito pasan a leche materna, por lo cual no se recomienda su uso durante este período.

Pediatría: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

Carcinogénesis – mutagénesis – trastornos de la fertilidad:

No se describen.


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apederado


ROGELIO J. CALLEJA
FARMACIA
TECNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Reacciones adversas:

CORPRIL D 20 es generalmente bien tolerado y las reacciones adversas son transitorias y leves en la mayoría de los pacientes, no siendo necesario interrumpir el tratamiento. Su frecuencia no está relacionada con la asociación de los dos principios activos.

Las reacciones adversas que ocurren con mayor frecuencia (> 2%) fueron: Vértigos, cefalea, mareos, fatiga, tos, calambres musculares, náuseas, diarrea, vómitos, astenia, efectos ortostáticos, impotencia.

Relacionadas al enalapril:**Cardiovasculares:**

Ocasionales: hipotensión ortostática, angina de pecho.

Rara vez: hipotensión, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar, edema pulmonar, arritmias, fenómeno de Raynaud.

Gastrointestinales:

Ocasionalmente (entre 1 y 2%): diarrea, náuseas, vómitos.

Rara vez: pancreatitis, insuficiencia hepática, hepatitis (hepatocelular o colestásica), melena, anorexia, glositis, estomatitis, constipación, ileo.

Sistema Nervioso: *Ocasionalmente* vértigos y cefaleas (1-2%), mareos (7,9%), cefalea, depresión.

Rara vez: confusión, ataxia, trastornos del sueño, neuropatía periférica.

Aparato Respiratorio:

Ocasionalmente: tos, bronquitis, disnea y neumonía.

Rara vez: broncoespasmo, asma, dolor de garganta, disfonía, rinorrea, infiltrados pulmonares, infección respiratoria.

Piel:

Ocasionalmente: rash.

Rara vez: dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson, herpes zoster, urticaria, prurito, alopecia.

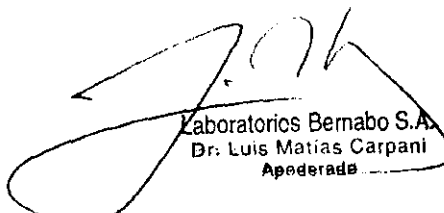
Urogenital:

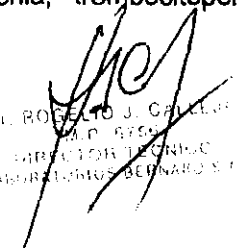
Ocasionalmente: infección del tracto urinario.

Rara vez: oliguria, insuficiencia renal, ginecomastia, impotencia.

Hematológico:

Rara vez: anemia (aplásica o hemolítica) neutropenia, trombocitopenia y depresión de la médula ósea.


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apoderado


DR. ROBERTO J. CAVALIERI
M.P. 6554
DIRECTOR TECNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Órganos sensoriales:

Rara vez: visión borrosa, alteración del gusto, anosmia, acúfenos, conjuntivitis, ojos secos, lagrimeo.

Generales:

Rara vez: reacciones anafilácticas o angioedema, fiebre, mialgias, miositis, artralgias, leucocitosis, eosinofilia, fotosensibilidad.

Se ha descrito un Complejo sintomático caracterizado por fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, factor antinuclear positivo, eritrosedimentación elevada, leucocitosis, eosinofilia, fotosensibilidad, rash y otras manifestaciones dermatológicas.

Relacionadas a la hidroclorotiazida:

Generales: debilidad

Digestivas: pancreatitis, ictericia colestática intrahepática, sialoadenitis, retortijones, irritación gástrica, dolor abdominal, anorexia.

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

Hipersensibilidad: púrpura, fotosensibilidad, urticaria, angeitis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), fiebre, distress respiratorio incluso neomonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas.

Metabólicas: hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia e hipocalcemia)

Músculo-esqueléticas: espasmo muscular.

Sistema nervioso/ psiquiátricas: nerviosismo, ansiedad, mareos, vértigo, cefalea.

Renales: insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial.

Piel: eritema multiforme, incluso síndrome Steven-Johnson, dermatitis exfoliativa, incluso necrólisis tóxica epidérmica.

Sentidos: visión nublada transitoria, xantopsia.

Sobredosificación:

No se dispone de datos de sobredosis de la asociación enalapril - hidroclorotiazida en humanos. La manifestación más probable de la sobredosis de enalapril es hipotensión, cuyo tratamiento es infusión intravenosa de solución

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Mallas Carpani
Apunderade

RICARDO J. CALLEJA
M.P. 1272
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

3 1 3 8

13

salina normal. El enalaprilato puede ser removido de la circulación general mediante hemodiálisis. En caso de sobredosis de hidroclorotiazida los signos y síntomas más comúnmente observados son los causados por la depleción electrolítica (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultantes de la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipocalemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

El tratamiento deberá ser sintomático y de sostén. Deberá discontinuarse la administración de enalapril-hidroclorotiazida, realizándose una observación cuidadosa del paciente. Las medidas terapéuticas sugeridas incluyen la inducción de la emesis y/o lavado gástrico, la corrección de la deshidratación, del desequilibrio electrolítico y de la hipotensión, mediante los procedimientos habituales.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano ó comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C, protegido de la luz.

Presentación: envases con 10,15, 20, 30, 60, 90 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Rogelio José Calleja. Farmacéutico. Licenciado en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

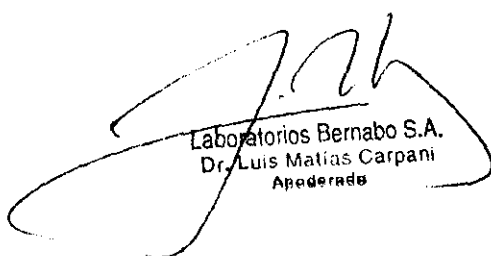
C 1416 ARZ - CABA

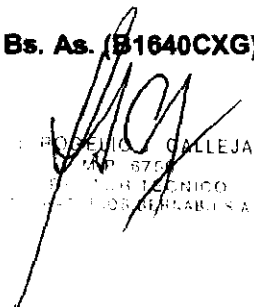
TEL.: 4501-3278/79

www.laboratoriosbernabo.com

Emblistado y envasado: La Paz 1151, Martínez, Prov. Bs. As. (B1640CXG)

Fecha de última revisión: .../.../...


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apoderado


ROGELIO CALLEJA
M.P. 670
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.