



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº 3839

BUENOS AIRES, 17 JUN 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007482-13-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en Argentina de MERCK & CO INC. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto CO-RENITEC / MALEATO DE ENALAPRIL - HIDROCLOROTIAZIDA, forma farmacéutica y concentración: § COMPRIMIDOS, 10 mg - 25 mg; 20 mg - 12,5 mg, autorizado por el Certificado Nº 38.601.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 123 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **3839**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos e información para el paciente de fojas 47 a 97, desglosando de fojas 47 a 63, para la Especialidad Medicinal denominada CO-RENITEC / MALEATO DE ENALAPRIL - HIDROCLOROTIAZIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 10 mg - 25 mg; 20 mg - 12,5 mg, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en Argentina de MERCK & CO INC., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.601 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-007482-13-8

DISPOSICIÓN Nº **3839**₂


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

3839

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

CO-RENITEC®

10/25 mg y 20/12,5 mg

MALEATO DE ENALAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA

COMPRIMIDOS

INDUSTRIA INGLESA

VENTA BAJO RECETA

ADVERTENCIA

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden causar daño y/o muerte fetal cuando se los utiliza en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Cuando se detecte el embarazo CO-RENITEC debe ser discontinuado tan pronto como sea posible.

(Ver PRECAUCIONES, Uso en embarazo)

FÓRMULA:

Cada comprimido contiene:	10/25	20/12.5
Maleato de Enalapril	10 mg	20 mg
Hidroclorotiazida	25 mg	12,5 mg
Bicarbonato de Sodio	1,4 mg	2,8 mg
Lactosa	140 mg	141 mg
Almidón de Maíz	22 mg	22 mg
Oxido Férrico Rojo	0,5 mg	--
Oxido Férrico Amarillo	--	0,5 mg
Estearato de Magnesio	0,65 mg	1,1 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

CO-RENITEC® (Maleato de Enalapril e Hidroclorotiazida) es una combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (Maleato de Enalapril) y un diurético (Hidroclorotiazida).

CO-RENITEC es altamente efectivo en el tratamiento de la hipertensión. Los efectos antihipertensivos de sus componentes se suman y son sostenidos por al menos 24 horas. Un mayor porcentaje de pacientes con hipertensión, responden en forma satisfactoria a CO-RENITEC que a cualquiera de sus componentes administrados en forma individual.

Según Código ATC se clasifica como: C09BA – Inhibidores de la ECA y diuréticos.

INDICACIONES:

CO-RENITEC está indicado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes para los cuales la terapia combinada es apropiada.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

1

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

CARACTERÍSTICAS Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

CO-RENITEC provee actividad antihipertensiva y diurética. El Maleato de Enalapril y la Hidroclorotiazida son usados por separado y en uso concomitante para el tratamiento de la hipertensión. Los efectos antihipertensivos de estos dos agentes son aditivos y son sostenidos por al menos 24 horas.

El maleato de enalapril como componente de **CO-RENITEC** ha demostrado alterar la pérdida de potasio atribuida a la hidroclorotiazida.

El Maleato de Enalapril y la Hidroclorotiazida tienen similares esquemas de dosificación. Por lo tanto **CO-RENITEC** provee una formulación conveniente para la administración concomitante de Maleato de Enalapril e Hidroclorotiazida.

MECANISMO DE ACCIÓN

Maleato de Enalapril

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una petidil-dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I al agente presor angiotensina II. Después de la absorción, el enalapril es hidrolizado a enaprilato, que inhibe la ECA. La inhibición de la ECA resulta en una disminución plasmática de angiotensina II, que lleva a un incremento de la actividad de la renina plasmática (debido a la remoción de la retroalimentación negativa de la liberación de renina), y a una disminución de la secreción de aldosterona.

La ECA es idéntica a la kininasa II. Por lo tanto, el enalapril podría bloquear también la degradación de bradikina, un potente péptido vasodepresor. Sin embargo, el rol que esto juega en los efectos terapéuticos del enapril aún no se ha aclarado. Mientras que el mecanismo a través del cual el enalapril disminuye la presión sanguínea es conocido por ser la supresión principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el cual juega el rol primordial en la regulación de la presión sanguínea, el enalapril es antihipertensivo incluso en pacientes con hipertensión de baja renina.

Maleato de enalapril- Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un agente diurético y antihipertensivo que incrementa la actividad plasmática de la renina.

A pesar de que el enalapril solo es antihipertensivo incluso en pacientes con hipertensión de baja renina, la administración concomitante de hidroclorotiazida en estos pacientes lleva a una mayor reducción de la presión sanguínea.

FARMACOCINÉTICA

Maleato de enalapril

El maleato de enalapril oral es rápidamente absorbido, con un pico en la concentración en suero de enalapril que ocurre en una hora. Basado en la recuperación urinaria, la extensión de la absorción de enalapril del maleato de enalapril oral es de aproximadamente 60%.

Luego de la absorción, el enalapril oral es rápidamente y extensamente hidrolizado a enalaprilato, un potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. El pico de la concentración en suero de enalaprilato ocurre de 3 a 4 horas luego de la administración oral de maleato de enalapril. La excreción del enalapril es principalmente renal. Los principales componentes en orina son enalaprilato, cerca del 40% de la dosis, y enalapril intacto. Excepto por la conversión a enalaprilato, no hay evidencia de metabolismo significativo del enalapril. El perfil de concentración sérica del enaprilato exhibe una fase terminal prolongada, aparentemente asociado con la unión a la ECA. En sujetos con

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nefone
Aboderado

2

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato en estado estable son alcanzadas a los 4 días de la administración de maleato de enalapril. La vida media efectiva de la acumulación de enalaprilato luego de múltiples dosis de maleato de enalapril oral es de 11 horas. La absorción oral de maleato de enalapril no es influenciada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. La extensión de la absorción e hidrólisis de enalapril son similares para las diferentes dosis en el rango terapéutico recomendado.

Hidroclorotiazida

Cuando los niveles plasmáticos han sido vigilados por al menos 24 horas, la vida media plasmática observada varía entre 5.6 y 14.8 horas. La hidroclorotiazida no es metabolizada pero es eliminada rápidamente por el riñón. Al menos el 61% de la dosis oral es eliminada sin cambios dentro de las 24 horas. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica.

Maleato de enalapril- Hidroclorotiazida

Dosis múltiples concomitantes de maleato de enalapril e hidroclorotiazida tienen un pequeño o ningún efecto sobre la biodisponibilidad de estas drogas. Los comprimidos combinados son bioequivalentes a la co-administración de las drogas por separado.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

CO-RENITEC es suministrado en comprimidos para administración oral.

CO-RENITEC 10/25 contiene 10 mg de maleato de enalapril y 25 mg de hidroclorotiazida.

CO-RENITEC 20/12,5 contiene 20 mg de maleato de enalapril y 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Hipertensión

La dosis habitual de **CO-RENITEC 20/12.5** es de un comprimido administrado una vez al día. De ser necesario, la dosis puede aumentarse a dos comprimidos administrados una vez por día.

La dosis habitual de **CO-RENITEC 10/25** es de uno o dos comprimidos administrados una vez por día. La dosificación debe ser ajustada de acuerdo con la respuesta de la presión arterial.

Tratamiento diurético previo

Puede ocurrir hipotensión sintomática luego de la dosis inicial de **CO-RENITEC**; esta posibilidad es más probable en pacientes con depleción de volumen o sal como resultado de un tratamiento diurético previo. El tratamiento diurético debe discontinuarse 2-3 días antes de la iniciación del tratamiento con **CO-RENITEC**.

Dosificación en Insuficiencia Renal

Las tiazidas pueden no ser diuréticos apropiados para ser utilizados en pacientes con deterioro renal y son inefectivas a valores de clearance de creatinina de 30 ml/min o inferiores (es decir, insuficiencia renal moderada o severa).

En pacientes con clearance de creatinina superior a 30 e inferior a 80 ml/min, **CO-RENITEC** debe utilizarse sólo después de la titulación de los componentes individuales.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Aptoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

La dosis inicial recomendada de Maleato de Enalapril en insuficiencia renal cuando es administrado solo es de 5 a 10 mg.

CONTRAINDICACIONES:

CO-RENITEC está contraindicado en pacientes con:

- **Anuria.**
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto
- Pacientes con antecedentes de edema angioneurótico relacionado a un tratamiento previo con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
- Pacientes con angioedema hereditario o idiopático.
- Hipersensibilidad a otras drogas derivadas de la sulfonamida.
- **CO-RENITEC no deber ser administrado junto con aliskiren en pacientes con diabetes. (ver INTERACCIONES CON DROGAS).**

PRECAUCIONES:

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

Al igual que con todos los antihipertensivos, puede presentarse hipotensión sintomática de algunos pacientes. Los pacientes deben ser observados por signos clínicos de desequilibrio de líquidos o electrolitos, ej. depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia que pueden presentarse durante un estado de diarrea o vómitos intercurrentes. Debe realizarse una determinación periódica de electrolitos séricos a intervalos apropiados en dichos pacientes.

Debe otorgarse una particular consideración cuando el tratamiento es administrado a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, pues una excesiva caída en la presión arterial podría dar por resultado un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

De presentarse hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, de ser necesario, debe recibir una infusión endovenosa de solución salina normal. Una respuesta hipotensiva transitoria no es contraindicación para administrar posteriores dosis. Luego del restablecimiento del volumen y la presión sanguíneos efectivos, puede ser posible la reinstitución del tratamiento a una dosificación reducida, o el uso apropiado de alguno de los componentes solamente.

Estenosis aórtica/Cardiomiopatía hipertrófica


Como con todos los vasodilatadores, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina deben ser administrados con precaución en pacientes con obstrucción en la descarga del tracto ventricular izquierdo.

Deterioro de la Función Renal

Las tiazidas pueden no ser diuréticos apropiados para el uso en pacientes con deterioro renal y son inefectivas a valores de clearance de creatinina de 30 ml/min o inferiores (p. ej. en insuficiencia renal moderada o severa).

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

4


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fabr. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

CO-RENITEC no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 80 ml/min) hasta que la titulación de los componentes individuales haya demostrado la necesidad respecto a las dosis presentes en el comprimido con la combinación.

Algunos hipertensos sin enfermedad renal pre-existente aparente han desarrollado aumentos habitualmente menores y transitorios de la urea en sangre y de la creatinina sérica cuando se administró enalapril concomitantemente con un diurético. Si ocurre esto durante el tratamiento con **CO-RENITEC**, debe suspenderse la combinación. Puede reinstituirse el tratamiento a dosis reducidas o utilizarse cualquiera de los componentes apropiadamente por separado. En algunos pacientes, con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón solitario en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), se han observado aumentos de la urea sanguínea y en la creatinina sérica, habitualmente reversibles con la discontinuación del tratamiento.

Enfermedad Hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o enfermedad hepática progresiva, dado que pequeñas alteraciones en el balance hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático.

Cirugía/Anestesia

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, el enalaprilato bloquea la formación de angiotensina II, secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si se produce hipotensión y se considera que se debe a este mecanismo, puede ser corregida por la expansión de volumen.

Efectos metabólicos y endócrinos

El tratamiento con tiazidas puede deteriorar la tolerancia a la glucosa. Puede requerirse un ajuste en la dosificación de los agentes antidiabéticos incluyendo la insulina. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio. Las tiazidas pueden causar una elevación ligera e intermitente del calcio en suero. Una hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de realizar tests de función paratiroidea.

Incrementos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados a terapias con tiazidas; sin embargo, en la dosis de 12,5 mg no se informaron efectos o éstos fueron mínimos.

El tratamiento con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Sin embargo, el enalapril puede aumentar el ácido úrico urinario y así atenuar el efecto hiperuricémico de la hidroclorotiazida.

Hipersensibilidad/Edema Angioneurótico

Raramente se ha informado edema angioneurótico de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo el Maleato de Enalapril. Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En dichos casos, debe discontinuarse el tratamiento con Maleato de Enalapril rápidamente y observar cuidadosamente al paciente estableciendo un control apropiado hasta asegurarse que los síntomas han cedido por completo. Inclusive en aquellas instancias en las que la inflamación sólo de la lengua esté involucrada, sin distress respiratorio, el paciente requerirá prolongada observación ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides podría no ser suficiente.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
ApoDERADO

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Muy raramente, se han informado casos en que el edema angioneurótico asociado con edema de laringe o edema de lengua puede ser fatal. Pacientes que tengan involucrado lengua, glotis y laringe son proclives a obstrucción de vías respiratorias, sobre todo aquellos con historia de cirugía de vías respiratorias. Cuando existe compromiso de lengua, glotis o laringe capaz de causar obstrucción de las vías aéreas, debe administrarse un tratamiento apropiado el cual puede incluir solución de epinefrina por vía subcutánea 1:1000 (0.3 ml a 0.5 ml) y/o medidas para asegurar una adecuada oxigenación.

Se ha reportado una incidencia mayor de angioedema en pacientes de raza negra que reciben inhibidores de la ECA que en pacientes de otra raza.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionados a un tratamiento con un inhibidor de la ECA pueden hallarse en mayor riesgo de padecer angioedema mientras reciben un inhibidor de la ECA. (Véase **CONTRAINDICACIONES**).

En pacientes que reciben tiazidas, pueden ocurrir reacciones de sensibilidad con o sin una historia de alergia o asma bronquial. Se ha informado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Reacciones anafilactoides durante desensibilización a himenópteros

Raramente, los pacientes que reciben inhibidores de la ECA raramente han experimentado reacciones anafilactoides con riesgo para su vida durante la desensibilización al veneno de himenópteros. Estas reacciones se evitaron mediante la interrupción temporaria del tratamiento con inhibidores de la ECA antes de cada desensibilización.

Pacientes en Hemodiálisis

El uso de **CO-RENITEC** no está indicado en pacientes que requieren diálisis debida a insuficiencia renal (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). Se han informado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (ej. AN 69) y tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes se debe considerar o usar un diferente tipo de membrana o un tipo diferente de agente antihipertensivo.

Tos

Durante el empleo de inhibidores de la ECA se ha observado la aparición de tos, que característicamente es no productiva, persistente y cesa al suspender el tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA debería ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de tos.

Hiperpotasemia (ver también **INTERACCIONES CON DROGAS**, Potasio sérico)

Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus, y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. Espironolactona, eplerenona, triamterena o amilorida), suplementos de potasio, o sustitutos de sal que contienen potasio.

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, o sustitutos de sal que contienen potasio particularmente en pacientes con deterioros en la función renal puede conducir a un incremento significativo en el potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias serias, a veces fatales.

Si el uso concomitante de **CO-RENITEC** y alguno de los agentes antes mencionados es considerado apropiado, ellos deben ser usados con precaución y con un frecuente monitoreo del potasio sérico.

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.
Jose Nerone
Apoderado

6

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Uso en el Embarazo

No se recomienda el uso de **CO-RENITEC** durante el embarazo. Cuando se detecta el embarazo **CO-RENITEC** debe ser discontinuado tan pronto como sea posible a menos que se considere que sea necesario para salvar la vida de la madre.

En un estudio epidemiológico retrospectivo publicado, en los niños cuyas madres habían tomado un inhibidor de la ECA durante el primer trimestre del embarazo, apareció un incremento del riesgo de tener malformaciones congénitas mayores en comparación con infantes cuyas madres no estuvieron durante el primer trimestre expuestas al tratamiento con drogas inhibitoras de ECA. El número de casos de defectos al nacer es menor y los hallazgos de este estudio no se han repetido aún.

Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se los administra a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre. El uso de inhibidores de la ECA durante este período ha sido asociado con daño fetal y neonatal incluyendo hipotensión, insuficiencia renal, hiperpotasemia, y/o hipoplasia craneana en el recién nacido. Ha ocurrido oligohidramnios maternal presumiblemente debido a una disminución de la función renal fetal, y que puede ocasionar contracturas de las extremidades, deformaciones craneofaciales e hipoplasia en el desarrollo pulmonar.

Cuando la exposición intrauterina a los inhibidores de la ECA está limitada al 1er. trimestre, los efectos adversos mencionados no serían consecuencia de esa exposición.

No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en mujeres embarazadas sanas ya que expone a la madre y al feto a un peligro innecesario incluyendo ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y otras posibles reacciones adversas que han ocurrido en adultos.

Si **CO-RENITEC** es utilizado durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. En aquellos casos raros en los cuales el uso durante el embarazo es considerado esencial, se deben realizar exámenes ecográficos para controlar el medio intraamniótico. Si se detecta oligohidramnios se debe discontinuar **CO-RENITEC** a menos que se considere esencial para salvar la vida de la madre. Sin embargo, tanto las pacientes como los médicos deben saber que oligohidramnios puede no aparecer hasta que el feto haya recibido un daño irreversible.

Los niños cuyas madres han tomado **CO-RENITEC** deberían ser cuidadosamente observados para detectar hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. El enalapril, el cual cruza la placenta, ha sido eliminado de la circulación neonatal por diálisis peritoneal con algún beneficio clínico y teóricamente puede ser eliminado por transfusión de intercambio. No hay ninguna experiencia respecto a la eliminación de la circulación neonatal de la Hidroclorotiazida, la cual también cruza la placenta.

Madres en Periodo de Lactancia

Tanto el enalapril como las tiazidas aparecen en la leche materna, por lo que si se considera indispensable emplear este medicamento, la paciente debe dejar de amamantar.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Aprobado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián María Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Uso en Geriatría

En estudios clínicos, la eficacia y tolerabilidad del Maleato de Enalapril y de la Hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, fueron similares tanto en pacientes hipertensos de edad avanzada como en los más jóvenes.

INTERACCIONES CON DROGAS

Otros Tratamientos Antihipertensivos

Pueden presentarse efectos aditivos cuando enalapril es utilizado conjuntamente con otros tratamientos antihipertensivos.

Potasio Sérico (VER PRECAUCIONES, HIPERPOTASEMIA)

El efecto eliminador de potasio de los diuréticos tiazídicos está habitualmente atenuado por el efecto de Enalapril. El potasio sérico habitualmente permanece dentro de los límites normales.

El uso de suplementos potásicos, de agentes ahorradores de potasio, o sustitutos que contienen potasio, particularmente en pacientes con función renal deteriorada, puede conducir a un incremento significativo del potasio en suero.

Si el uso concomitante de **CO-RENITEC** y alguno de los agentes antes mencionados es considerado apropiado, ellos deben ser usados con precaución y con un frecuente monitoreo del potasio sérico.

Litio

Los agentes diuréticos y los inhibidores de la ECA disminuyen la depuración renal del litio y aumentan mucho el riesgo de toxicidad de este. El uso concomitante no está recomendado. Antes de administrar un preparado de litio, consúltense las instrucciones para su empleo.

Drogas antiinflamatorias no esteroideas incluyendo los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa -2 (COX-2)

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES) incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa -2 (COX-2) pueden reducir el efecto de los diuréticos y otras drogas antihipertensivas. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas receptores de angiotensina II o inhibidores de ECA podría ser atenuado por los AINES incluyendo los inhibidores de COX-2.

En algunos pacientes con compromiso de la función renal, (por ejemplo, pacientes mayores o quienes padecen depleción del volumen, incluyendo aquellos en terapia con diuréticos) quienes estén siendo tratados con drogas antiinflamatorias no esteroideas, incluyendo los inhibidores selectivos de COX-2, la coadministración de inhibidores de la ECA puede resultar en un deterioro adicional de la función renal, incluida posible falla renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Por lo tanto, la combinación debe ser administrada con precaución en pacientes con compromiso de la función renal.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) con bloqueantes del receptor de angiotensina, inhibidores ECA o inhibidores directos de renina (como aliskiren); está asociado con mayor riesgo de hipotensión,

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Néstor
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

síncope, hiperpotasemia, y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) en comparación con el uso de un agente simple del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En pacientes tratados con RENITEC y otros agentes que afectan el RAAS, deben monitorearse de manera cercana la función renal, presión arterial y electrolitos. No debe co-administrarse aliskiren con RENITEC en pacientes con diabetes. Evitar el uso de aliskiren con RENITEC en pacientes con insuficiencia renal (GFR < 60 ml/min).

Relajantes Musculares no Despolarizantes

Las tiazidas pueden aumentar la sensibilidad a la tubocurarina.

Oro

Reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubor facial, náusea, vómito e hipotensión) han sido reportadas raramente en pacientes en terapia con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y en terapia concomitante con inhibidores de la ECA incluido el enalapril.

REACCIONES ADVERSAS:

CO-RENITEC es habitualmente bien tolerado. En estudios clínicos, las reacciones adversas han sido habitualmente suaves y transitorias, y en la mayoría de los casos no ha requerido la interrupción del tratamiento.

Las reacciones adversas clínicas más comunes fueron aturdimiento y fatiga, que generalmente respondieron a una reducción de la dosificación y ocasionalmente requirieron la discontinuación del tratamiento.

Otras reacciones adversas (1-2%) fueron: calambres musculares, náuseas, astenia, efectos ortostáticos incluyendo hipotensión, cefalea, tos e impotencia.

Otras reacciones adversas menos frecuentes que ocurrieron durante los ensayos clínicos controlados o después de la introducción del producto en el mercado fueron:

Cardiovascular: Síncope, Hipotensión no ortostática, Palpitaciones, Taquicardia, Dolor Torácico.

Endócrino: Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética. (SIADH)

Gastrointestinal: Pancreatitis, Diarrea, Vómitos, Dispepsia, Dolor abdominal, Flatulencia, Constipación.

Sistema Nervioso/Psiquiátrico: Insomnio, Somnolencia, Parestesias, Vértigo, Nerviosismo.

Respiratorio: Disnea.

Cutáneos: Síndrome de Stevens-Johnson, erupción, prurito, diaforesis.

Otros: Disfunción renal, insuficiencia renal, disminución de la libido, sequedad de boca, gota, tinnitus, artralgia.

Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir alguno o todos de los siguientes síntomas: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivo, eritrosedimentación acelerada, eosinofilia y leucocitosis. Rash, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas podrían ocurrir.

Hipersensibilidad/Edema Angioneurótico

Se ha informado raramente edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (Ver PRECAUCIONES). En casos muy raros, se ha reportado angioedema intestinal con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina incluido el enalapril.

Hallazgos en los Test de Laboratorio

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Néron
ApoDERADO

9

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15435

Las alteraciones clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio standard raramente estuvieron asociadas con la administración de **CO-RENITEC**. Ocasionalmente se ha notado hiperglucemia, hiperuricemia e hipopotasemia. Se han observado aumentos en la urea sanguínea y en la creatinina sérica y elevaciones de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina sérica, que fueron habitualmente reversibles al discontinuar **CO-RENITEC**. Se presentó hiperpotasemia. Se han informado disminuciones en la hemoglobina y hematocrito.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se encuentra disponible información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con **CO-RENITEC**. El tratamiento es sintomático y de soporte. El tratamiento con **CO-RENITEC** debe ser discontinuado y el paciente puesto en observación estricta. Algunas medidas sugeridas incluyen inducción a la emesis, si la ingestión fue reciente, y corrección de la deshidratación, del desequilibrio electrolítico e hipotensión mediante los procedimientos establecidos.

Maleato de Enalapril

La más importante manifestación de sobredosificación reportada a la fecha es hipotensión marcada, de comienzo a las seis horas después de la ingestión del comprimido, concomitante al bloqueo del sistema renina-angiotensina y estupor. Niveles de enalaprilato sérico 100 a 200 veces superiores a los encontrados con dosis terapéuticas han sido descriptos luego de la ingestión de 300 y 400 mg de Maleato de Enalapril respectivamente.

El tratamiento recomendado para la sobredosificación es una infusión endovenosa de solución salina normal. Si se dispone de una infusión de angiotensina II, su uso sería beneficioso. El enalaprilato puede ser removido de la circulación general por hemodiálisis. (Ver **PRECAUCIONES**, Pacientes en Hemodiálisis)

Hidroclorotiazida

Los signos y síntomas más frecuentemente observados son los causados por depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia e hiponatremia) y deshidratación como resultado de diuresis excesiva. Si se administró también digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar fenómenos de arritmia cardíaca.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O

COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247


HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

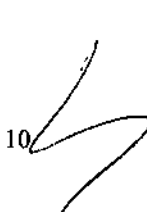
PRESENTACIONES:

CO-RENITEC 20/12,5 y 10/25 se presentan en envases conteniendo 20 y 60 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Andaran.

10 


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fam. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 38.601

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

Última Revisión ANMAT: Disposición N° 6382 del 21-septiembre-2011

Importado y Comercializado por:

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

Elaborado por:

MERCK SHARP & DOHME Ltd.

Northumberland NE23 3JU, Shotton Lane

Cramlington - INGLATERRA

IPC-MK0421A-T-112012

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Aprobado

Sebastián Darío Goldentul
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Información para el paciente sobre CO-RENITEC®

Sírvase leer cuidadosamente este prospecto antes de empezar a tomar su medicamento, aún si usted acaba de renovar su receta. Algo de la información en el prospecto anterior puede haber cambiado.

Recuerde que su médico le ha recetado este medicamento sólo para usted. Nunca se lo dé a nadie más.

¿Qué es CO-RENITEC?

CO-RENITEC (maleato de enalapril e hidroclorotiazida, MSD) es un comprimido que contiene dos principios activos, maleato de enalapril e hidroclorotiazida. CO-RENITEC 20/12,5 contiene 20 mg de maleato de enalapril y 12,5 mg de hidroclorotiazida. CO-RENITEC 10/25 contiene 10 mg de maleato de enalapril y 25 mg de hidroclorotiazida.

Además, CO-RENITEC contiene los siguientes componentes inactivos: Bicarbonato de Sodio, Lactosa, Almidón de Maíz, Oxido Férrico Rojo (CO-RENITEC 10/25), Oxido Férrico Amarillo (CO-RENITEC 20/12,5), Estearato de Magnesio.

CO-RENITEC está disponible en envases conteniendo 20 y 60 comprimidos.

El principio activo enalapril de CO-RENITEC es un medicamento que pertenece al grupo de fármacos denominados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, (inhibidores de la ECA). El principio activo hidroclorotiazida de CO-RENITEC es un medicamento que pertenece al grupo de fármacos denominados diuréticos (comprimidos para orinar).

CO-RENITEC es importado y comercializado por: MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC. Av. Del Libertador 1410 - Vicente López - Buenos Aires.

CO-RENITEC es elaborado por: MERCK SHARP & DOHME Ltd. Northumberland NE23 3JU, Shotton Lane Cramlington - INGLATERRA

¿Por qué mi médico me ha recetado CO-RENITEC?

Su médico le ha recetado CO-RENITEC para tratar su hipertensión (presión arterial elevada).

¿Cómo actúa CO-RENITEC?

El principio activo enalapril de CO-RENITEC actúa dilatando los vasos sanguíneos para hacer más fácil que el corazón bombee sangre a todas las partes de su cuerpo. El principio activo hidroclorotiazida de CO-RENITEC actúa

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Adderador

haciendo que sus riñones hagan pasar más agua y sal. Juntos, enalapril y hidroclorotiazida ayuda a reducir la presión arterial elevada.

Información para Pacientes con Presión Arterial Elevada

¿Qué es la presión arterial?

La presión causada por el bombeo de la sangre por el corazón a todas las partes del cuerpo se llama presión arterial. Sin la presión arterial no habría circulación de sangre en su cuerpo. La presión arterial normal es parte de una buena salud. La presión arterial cambia durante el día en función de la actividad, el estrés y la emoción.

La lectura de la presión arterial se compone de dos números, por ejemplo 120/80. El número de arriba mide la fuerza mientras que el corazón bombea. El número de abajo mide la fuerza en reposo, entre latidos.

¿Qué es la presión arterial elevada (o hipertensión)?

Usted tiene presión arterial elevada o hipertensión si su presión arterial permanece alta incluso cuando usted está tranquilo y relajado. La presión arterial elevada se desarrolla cuando los vasos sanguíneos se estrechan, haciendo más difícil que la sangre pase.

¿Cómo sé si tengo presión arterial elevada?

Generalmente no se presentan síntomas de presión arterial alta. La única manera de saber que usted tiene hipertensión es conocer su presión arterial. Por esta razón, usted debe hacer controlar su presión arterial de manera regular.

¿Por qué debe tratarse la presión arterial elevada (o hipertensión)?

La presión arterial elevada, si se deja sin tratamiento, puede causar daño a órganos vitales como el corazón y los riñones. Usted puede sentirse bien y no tener síntomas, pero con el tiempo la hipertensión puede causar accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o ceguera. La presión arterial elevada puede tratarse y controlarse con medicamentos como CO-RENITEC.

Su médico puede decirle cuál debe ser su presión arterial deseada individual. Guarde este número en mente y siga los consejos de su médico sobre la forma de alcanzar este objetivo.

¿Qué debo saber antes de tomar CO-RENITEC?

¿Quiénes no deben tomar CO-RENITEC?

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

13

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

No tome CO-RENITEC si usted:

- Es alérgico a cualquiera de sus componentes. (Ver la sección ¿Qué es CO-RENITEC?)
 - ha sido tratado previamente con un medicamento del mismo grupo de fármacos que CO-RENITEC (inhibidores de la ECA) y ha tenido reacciones alérgicas con hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta con dificultad para tragar o respirar. Usted no debe tomar CO-RENITEC si ha tenido este tipo de reacciones sin una causa conocida, o si ha sido diagnosticado con angioedema hereditario o idiopático
 - es alérgico a cualquier fármaco derivado de sulfonamidas (Pregunte a su médico si no está seguro qué fármacos son derivados de sulfonamidas)
 - no está orinando
 - tiene diabetes y está tomando un medicamento llamado aliskiren para reducir la presión arterial.

Si usted no está seguro si debe empezar a tomar CO-RENITEC, póngase en contacto con su médico.

Uso en Embarazo y Lactancia

Uso en Embarazo

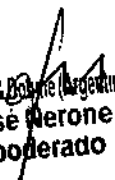
- El uso de CO-RENITEC no se recomienda en mujeres embarazadas.
- No se sabe si el uso de CO-RENITEC en los tres primeros meses de embarazo solamente también puede causar efectos dañinos. En un estudio publicado, se informó que los bebés cuyas madres habían tomado un fármaco inhibidor de la ECA durante el primer trimestre del embarazo tuvieron un mayor riesgo de defectos de nacimiento. El número de defectos de nacimiento fue pequeño y el estudio no ha sido repetido.
- Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), incluyendo CO-RENITEC, pueden causar lesiones y la muerte al feto en desarrollo cuando se toman durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.
- Si está embarazada o tiene intención de quedar embarazada, debe informar a su médico antes de comenzar la terapia con CO-RENITEC de modo que pueda considerarse otro tratamiento.

Uso en Lactancia

Ambos principios activos de CO-RENITEC, maleato de enalapril e hidroclorotiazida, se secretan en la leche humana. Si usted está amamantando o tiene intención de amamantar, consulte a su médico.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar CO-RENITEC?

Dígale a su médico acerca de cualquier problema médico que tenga o haya tenido, y sobre cualquier alergia.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

Dígale a su médico si usted tiene una afección del corazón, problemas hepático, gota, se somete a diálisis o está en tratamiento con diuréticos (comprimidos para orinar), o si ha sufrido recientemente vómitos excesivos o diarrea. Dígale también a su médico si usted está en una dieta restringida en sal, está tomando suplementos de potasio, agentes ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, tiene diabetes o algún problema renal, ya que pueden conducir a niveles elevados de potasio en la sangre que pueden ser serios. En estos casos, su médico puede necesitar ajustar la dosis de CO-RENITEC o vigilar los niveles sanguíneos de potasio. Dígale a su médico si tiene diabetes, dado que las tiazidas pueden requerir un ajuste de dosis de la medicación antidiabética, incluyendo insulina.

Dígale a su médico si alguna vez ha tenido una reacción alérgica con hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta con dificultad para tragar o respirar.

Dígale a su médico si usted sufre de presión arterial baja (puede notarlo como desmayos o mareos, especialmente al ponerse de pie).

Antes de cirugía y anestesia (incluso en la consulta del dentista), informe al médico o al dentista que está tomando CO-RENITEC ya que puede haber una caída repentina de la presión arterial asociada con la anestesia.

Uso en Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

Uso en Ancianos

En estudios en los que se tomaron maleato de enalapril e hidroclorotiazida (los principios activos de CO-RENITEC) juntos, el efecto de los fármacos y la tolerabilidad fueron similares tanto en pacientes mayores como en adultos más jóvenes con hipertensión arterial.

¿Puedo tomar CO-RENITEC con otros medicamentos?

En general, CO-RENITEC puede tomarse con otros medicamentos. Sin embargo, es importante decirle a su médico acerca de otros medicamentos que esté tomando, incluidos los adquiridos sin receta médica, ya que algunos fármacos pueden afectar la acción de otros. Para recetar la dosis correcta de CO-RENITEC, es especialmente importante que su médico sepa si está tomando otros medicamentos para reducir la presión arterial, diuréticos (comprimidos para orinar), medicamentos que contengan potasio (incluyendo sustitutos de la sal dietaria), litio (un medicamento utilizado para tratar cierto tipo de depresión) o ciertos medicamentos para el dolor y la artritis incluyendo terapia con oro

¿Puedo conducir u operar maquinaria mientras utilizo CO-RENITEC?

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado



Las respuestas individuales a la medicación pueden variar. Algunos efectos secundarios que se han reportado con CO-RENITEC pueden afectar la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria. (Véase **¿Qué efectos adversos puede tener CO-RENITEC?**)

¿Cómo debo tomar CO-RENITEC?

Su médico decidirá la dosis adecuada, dependiendo de su afección y de si está tomando otros medicamentos.

La dosis habitual es de uno a dos comprimidos una vez al día. La mayoría de las personas toman CO-RENITEC con un vaso de agua.

Tome CO-RENITEC todos los días, exactamente como su médico le ha indicado. Es muy importante seguir tomando CO-RENITEC durante el tiempo que su médico se lo recete. No tome más comprimidos que la dosis prescrita.

¿Qué debo hacer en caso de una sobredosis?

En caso de una sobredosis, llame a su médico de inmediato para que pueda recibir atención médica sin demora. El síntoma más probable sería una sensación de mareo o aturdimiento debido a un descenso repentino o excesivo de la presión arterial y/o se excesiva, confusión, una disminución en la orina emitida o frecuencia cardíaca rápida.

¿Qué debo hacer si olvido una dosis?

Usted debe tomar CO-RENITEC como se le recetó. Sin embargo, si usted olvida una dosis, no tome una dosis extra. Sólo reanude su esquema habitual.

¿Qué efectos adversos puede tener CO-RENITEC?

Cualquier medicamento puede tener efectos imprevistos o indeseables, llamados efectos secundarios. CO-RENITEC generalmente es bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentes son mareos y cansancio. Otros efectos secundarios que se producen con menor frecuencia son una sensación de mareo o aturdimiento debido a una caída en la presión arterial al ponerse de pie rápidamente, calambres musculares, náuseas, debilidad, dolor de cabeza, tos e impotencia.

Otros efectos secundarios también pueden ocurrir en raras ocasiones, y algunos de ellos pueden ser serios. Pregúntele a su médico o farmacéutico para obtener más información sobre los efectos secundarios. Ambos tienen una lista más completa de los efectos secundarios.

Dígale a su médico o farmacéutico sin demora acerca de cualquiera de estos u otros síntomas inusuales.

Deje de tomar CO-RENITEC y consulte a su médico inmediatamente en cualquiera de los siguientes casos:

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



- Si desarrolla hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar
- Si experimenta hinchazón de las manos, pies o tobillos
- Si desarrolla urticaria

Debe tener en cuenta que los pacientes negros tienen un riesgo mayor para este tipo de reacciones a los inhibidores de la ECA.

La dosis inicial puede causar una caída mayor en la presión arterial que se produce después de un tratamiento continuado. Usted puede notarlo como desmayos o mareos y acostarse puede ayudarlo. Si tiene dudas, consulte a su médico.

¿Cómo puedo aprender más sobre CO-RENITEC y presión arterial elevada?

Usted puede obtener información adicional de su médico o farmacéutico, quienes tienen más información detallada sobre CO-RENITEC y su afección.

¿Cuánto tiempo debo guardar mi medicamento?

No utilice este medicamento después del mes y año indicado por los cuatro números que siguen a Vto. (o Vence) en el envase. Los dos primeros números indican el mes, los dos últimos números indican el año.

¿Cómo debo conservar CO-RENITEC?

CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Mantenga todos los medicamentos en forma segura alejados de los niños.

¿Cuándo se revisó este prospecto del envase por última vez?

Este prospecto del envase se revisó por última vez:

WPPI-MK0421A-T-112012

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farr. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436