



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **6203**

BUENOS AIRES, 13 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013181-11-0 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 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 N° 38.601.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 137 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

5



DISPOSICIÓN N° **6203**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 56 a 109, desglosando de fojas 56 a 73, 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.

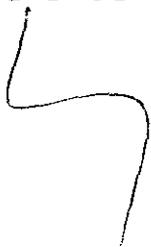
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.601 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

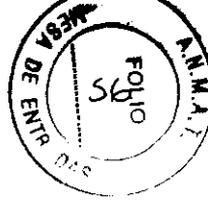
Expediente N° 1-0047-0000-013181-11-0

DISPOSICIÓN N° **6203**

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



6203



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)

FORMULA:

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

® Marca Registrada de MERCK & Co. Inc., Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU.

9

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

4

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

CO-RENITEC® (Maleato de Enalapril e Hidroclorotiazida, MSD) 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.

CARACTERÍSTICAS Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

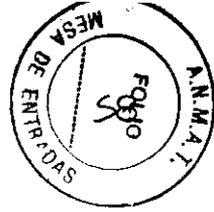
CO-RENITEC provee actividad antihipertensiva y diurética. El Maleato de Enalapril y la Hidroclorotiazida son usados por separado y en uso concomitante para el tratamiento de la hipertensión. Los efectos antihipertensivos de estos dos agentes son aditivos y son sostenidos por al menos 24 horas.

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.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA, INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

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



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 bradikinina, un potente péptido vasodepresor. Sin embargo, el rol que esto juega en los efectos terapéuticos del enalapril 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.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) S.A. INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436
3

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 enalaprilato exhibe una fase terminal prolongada, aparentemente asociado con la unión a la ECA. En sujetos con 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.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

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

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**.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436
5

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.

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.

PRECAUCIONES:

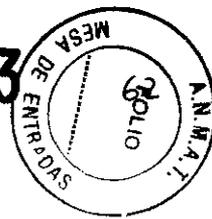
Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

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 hipokalemia que pueden

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ENZABET RIVAS
Apoderada

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



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).

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

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINE INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
Aprobada

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

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.

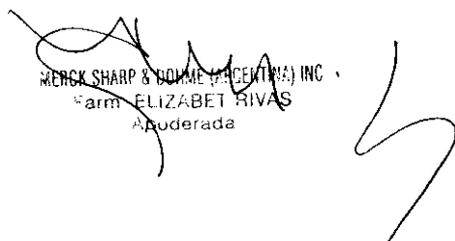
Efectos metabólicos y endócrinos

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.



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apunderada



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



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.

Muy raramente, se han informado casos en que el edema angioneurótico asociado con edema de laringe 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).

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apuerada

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

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 debido 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.

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

Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia 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.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

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

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 hiperkalemia 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.

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.

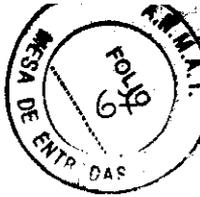
En un estudio epidemiológico retrospectivo publicado, en los niños cuyas madres habían tomado un inhibidor de la ECA durante el primer trimestre del embarazo, apareció un incremento del riesgo de tener malformaciones congénitas mayores en comparación con infantes cuyas madres no estuvieron durante el primer trimestre expuestas al tratamiento con drogas inhibidoras 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, hiperkalemia, 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.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

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



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 hiperkalemia. 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 Período 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.

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.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
ApoDERADA

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Godental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15430

INTERACCIONES CON DROGAS

Otros Tratamientos Antihipertensivos

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

Potasio Sérico (VER PRECAUCIONES, HIPERCALEMIA)

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.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

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



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

Se ha informado en la literatura que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, o con diabetes que finaliza en daño de órganos, el bloqueo dual del sistema renina – angiotensina – aldosterona se asocia con una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperkalemia, y cambios en la función renal (incluida falla renal aguda) en comparación con el uso de un agente simple del sistema renina – angiotensina – aldosterona. El bloqueo dual (por ejemplo, añadiendo un inhibidor de la ECA a un antagonista del receptor de angiotensina II) deber ser limitado a casos definidos con un monitoreo cercano de la función renal.

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.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

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

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.

Otros 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


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
A. U. S. A.


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

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

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 hipokalemia. 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 hiperkalemia.

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.

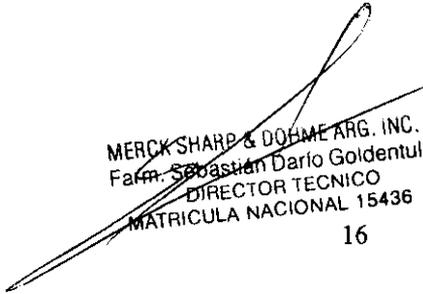
Maleato de Enalapril

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.

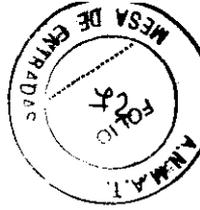
Niveles de enalaprilato sérico 100 a 200 veces superiores a los encontrados con dosis terapéuticas han sido descriptos luego de la ingestión de 300 y 400 mg de Maleato de Enalapril respectivamente.



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ENZABET RIVAS
Apoderada



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



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 (hipokalemia, hipocloremia e hiponatremia) y deshidratación como resultado de diuresis excesiva. Si se administró también digitálicos, la hipokalemia 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.

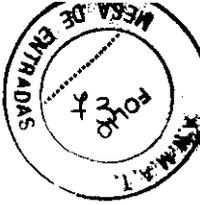
“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

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

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

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

6203



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

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-062011

9

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABETH ALVÁS
Apoderada

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