



"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 Nº 6382

BUENOS AIRES, 21 SEP 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013137-11-1 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 la Argentina de MERCK & CO INC. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto RENITEC / ENALAPRIL MALEATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 5 mg - 10 mg - 20 mg, autorizado por el Certificado Nº 38.284.

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 167 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.



"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.

DISPOSICIÓN Nº 6 3 8 2

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 57 a 113, desglosando de fojas 57 a 75, para la Especialidad Medicinal denominada RENITEC / ENALAPRIL MALEATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 5 mg - 10 mg - 20 mg, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en la Argentina de MERCK & CO INC., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.284 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.

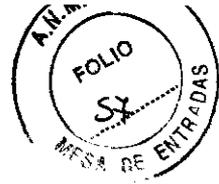
Expediente Nº 1-0047-0000-013137-11-1

DISPOSICIÓN Nº

4

6 3 8 2

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



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO**

**6 3 8 2**

**RENITEC**

**(MALEATO DE ENALAPRIL, MSD)**

Comprimidos 5,0; 10,0 y 20,0 mg

INDUSTRIA INGLESA

VENTA BAJO RECETA

**USO EN EL EMBARAZO**

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden causar daño y/o muerte fetal cuando se los utiliza en el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Cuando se detecta el embarazo RENITEC debe ser discontinuado tan pronto como sea posible.

Ver PRECAUCIONES – Uso durante el Embarazo

**FÓRMULA:**

Cada comprimido contiene:

	<b>Potencia</b>		
	<b>5 mg/ comp.</b>	<b>10 mg/ comp.</b>	<b>20 mg/ comp.</b>
Enalapril Maleato	5,0 mg	10,0 mg	20,0 mg
Bicarbonato de Sodio	0,7 mg	1,4 mg	2,8 mg
Lactosa	198,1 mg	164,1 mg	153,9 mg
Almidón de Maíz	20,7 mg	20,0 mg	20,0 mg
Almidón Pregelatinizado 1551	4,6 mg	2,0 mg	2,0 mg
Estearato de Magnesio	0,9 mg	1,0 mg	1,1 mg
Óxido Férrico Rojo (Rojo Mapico 347)	-	0,5 mg	0,05 mg
Óxido Férrico Amarillo (Amarillo Mapico 1000)	-	-	0,13 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

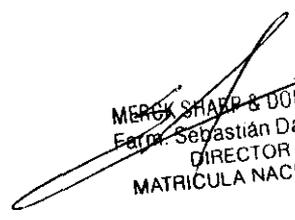
RENITEC es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina activo sobre el sistema renina-angiotensina. Según código ATC se encuadra como C09AA.

**INDICACIONES:**

RENITEC está indicado para el tratamiento de:

- **Todos los Grados de Hipertensión Arterial Esencial**
- **Hipertensión Renovascular**

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

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

- **Todos los Grados de Insuficiencia Cardíaca**

En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, **RENITEC** también se indica para:

- Mejorar la sobrevida
- Retrasar la Progresión de la Insuficiencia Cardíaca
- Reducir la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

- **Prevención de la Insuficiencia Cardíaca Sintomática**

En pacientes asintomáticos con disfunción ventricular izquierda, **RENITEC** se indica para:

- Retrasar el Desarrollo de Insuficiencia Cardíaca Sintomática
- Reducir la Hospitalización debida a Insuficiencia Cardíaca

- **Prevención de los eventos de Isquemia Coronaria:** en Pacientes con Disfunción Ventricular Izquierda, **RENITEC** se indica para:

- Reducir la incidencia de Infarto de Miocardio
- Reducir la Hospitalización debida a Angina de Pecho Inestable

**CARACTERÍSTICAS Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

**RENITEC\*** (maleato de enalapril, MSD) es la sal maleato del enalapril, un derivado de dos aminoácidos, la L-alanina y la L-prolina. Luego de la administración oral de los comprimidos, el enalapril se absorbe rápidamente y luego es hidrolizado hasta enalaprilato, que es un inhibidor altamente específico de la enzima convertidora de angiotensina, de acción prolongada y no sulfhidrílico.

**RENITEC** se indica en el tratamiento de la hipertensión esencial de cualquier grado y de la hipertensión renovascular. Puede ser utilizado como única medicación para el tratamiento inicial o en forma concomitante con cualquier otro antihipertensivo, en especial diuréticos.

**RENITEC** también está indicado en el tratamiento y la prevención de la insuficiencia cardíaca.

En un ensayo doble-ciego, multicéntrico, controlado con placebo, realizado en pacientes con disfunción ventricular izquierda (SOLVD) se evaluó el efecto de **RENITEC** en 6.797 pacientes. De

ellos, 2.569 con insuficiencia cardíaca sintomática de todos los grados (sobre todo de grados leve a moderado II y III de la New York Heart Association), fueron randomizados para ingresar al Segmento de Tratamiento del estudio y 4.228 pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática, fueron randomizados para su ingreso al Segmento de Prevención. Los resultados combinados mostraron una reducción del riesgo global en cuanto al desarrollo de episodios isquémicos importantes. **RENITEC** disminuyó la incidencia de infarto miocárdico y redujo el número de internaciones hospitalarias debidas a episodios de angina de pecho inestable, en pacientes con disfunción ventricular izquierda.

Además, en el Segmento de Prevención, **RENITEC** evitó en forma significativa el desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática y redujo el número de internaciones hospitalarias debidas a esta patología. En el Segmento de Tratamiento, como coadyuvante del tratamiento convencional, **RENITEC** redujo significativamente la mortalidad global y la hospitalización debido a insuficiencia cardíaca, mejorando además la clase funcional NYHA.

En un estudio similar que incluyó 253 pacientes con insuficiencia cardíaca severa (Clase IV de la New York Heart Association), **RENITEC** mostró ser capaz de mejorar la sintomatología y de reducir la mortalidad en forma significativa.

En estos estudios se demostraron las propiedades cardioprotectoras de **RENITEC** a través de sus efectos beneficiosos en relación a la sobrevida y el retraso de la progresión de la insuficiencia cardíaca en pacientes sintomáticos; sobre el retraso del desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes asintomáticos con disfunción ventricular izquierda y sobre la prevención de episodios de isquemia coronaria en pacientes con este último tipo de disfunción, en especial reduciendo la incidencia de infarto miocárdico y la hospitalización debido a angina de pecho inestable.

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

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

## POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

### **Oral:**

Dado que la absorción de **RENITEC** comprimidos no resulta afectada por la presencia de alimentos en el tubo digestivo, los mismos podrán administrarse antes, durante o después de las comidas.

### Hipertensión Esencial

La dosis inicial es de 10 a 20 mg, dependiendo del grado de hipertensión y se administra en una sola toma diaria. En la hipertensión leve, la dosis inicial recomendada es de 10 mg diarios. Para la hipertensión de otros grados, la dosis inicial es de 20 mg diarios. La dosis de mantenimiento usual es de 20 mg, una vez al día. La dosis se ajustará según los requerimientos del paciente, hasta alcanzar un máximo de 40 mg diarios.

### Hipertensión Renovascular

Dado que la tensión arterial y la función renal de tales pacientes puede ser particularmente sensible a la inhibición de la ECA, el tratamiento deberá iniciarse con una dosis menor (por ejemplo 5 mg o menos). Luego se ajustará dicha dosis según los requerimientos individuales del paciente. La mayoría de los pacientes responde en general a la administración de 20 mg por día. Se recomienda precaución en caso de pacientes hipertensos que hubieran sido tratados recientemente con diuréticos (ver párrafo siguiente).

### Tratamiento Concomitante con diuréticos en la Hipertensión

Pueden presentarse síntomas de hipotensión luego de la dosis inicial de **RENITEC**; esto es más factible en pacientes que están siendo tratados con diuréticos. En consecuencia, se recomienda precaución dado que dichos pacientes pueden eventualmente tener depleción de volumen o de sal. Se debe suspender el tratamiento con diuréticos durante 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con **RENITEC**. Si esto no es posible, la dosis inicial de **RENITEC** deberá ser baja (5 mg o menos), con

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

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

6382



el fin de determinar el efecto inicial sobre la tensión arterial. Luego se ajustarán las dosis según los requerimientos de cada paciente.

### Posología en la Insuficiencia Renal

Generalmente, los intervalos entre las dosis de enalapril deberán ser más prolongados y/o las dosis reducidas.

Estado Renal	Clearance Creatinina ml/min	Dosis Inicial mg/día
Insuficiencia Leve	<80 >30 ml/min	5 - 10 mg
Insuficiencia Moderada	≤30 >10 ml/min	2.5 - 5 mg
Insuficiencia Severa. Normalmente, estos pac. son dializados.*	≤10 ml/min	2.5 mg en días de diálisis**

\* ver **PRECAUCIONES** - Pacientes Hemodializados

\*\* El enalaprilato es dializable. La dosis de los días sin diálisis deberá ajustarse dependiendo de la respuesta tensional.

### Insuficiencia Cardíaca/Disfunción Ventricular Izquierda Asintomática

La dosis inicial de **RENITEC** en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción ventricular izquierda asintomática es de 2.5 mg, debiendo administrarse bajo estricta supervisión médica con el fin de determinar el efecto inicial sobre la tensión arterial. **RENITEC** puede ser utilizado en el manejo de la insuficiencia cardíaca sintomática habitualmente con diuréticos y con digitálicos, cuando se lo considere apropiado. En ausencia o después de un efectivo manejo de la hipotensión sintomática luego de iniciado el tratamiento con **RENITEC** de la insuficiencia cardíaca, la dosis deberá incrementarse gradualmente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento usual de 20 mg, administrada en una o dos tomas diarias, según la tolerancia del paciente. Esta titulación de la dosis podrá realizarse durante un período de 2 a 4 semanas en total, o más rápido si así lo indicase la presencia de signos y síntomas residuales de insuficiencia cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, este régimen posológico resultó eficaz para reducir la mortalidad. Deben

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

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA  
Farm. Sebastián Dario Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

controlarse estrechamente la tensión arterial y la función renal, tanto antes como después de comenzado el tratamiento con **RENITEC** (ver PRECAUCIONES), debido a que se han informado casos de hipotensión y (raramente) insuficiencia renal consiguiente. En pacientes tratados con diuréticos, la dosis debe reducirse de ser posible antes de comenzar el tratamiento con **RENITEC**. La aparición de hipotensión luego de la dosis inicial de **RENITEC** no implica que la misma será recurrente durante el tratamiento crónico y no impide el uso continuado de la droga. Asimismo debe controlarse el potasio sérico (ver **PRECAUCIONES** - Interacción con otros medicamentos).

**CONTRAINDICACIONES:**

**RENITEC** está contraindicado en pacientes **hipersensibles** a cualquiera de los componentes de este producto y en pacientes con **antecedentes de edema angioneurótico** relacionado con la administración previa de algún inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, y también en **pacientes con agioedema idiopático o hereditario.**

**PRECAUCIONES:**

**Hipotensión Arterial Sintomática**

Raramente se observó hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión arterial no complicada. En los pacientes hipertensos tratados con **RENITEC**, la ocurrencia de hipotensión es más probable si el paciente tiene disminución del volumen circulante debido por ejemplo a tratamiento con diuréticos, restricción de sales en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos (véase **Interacción con otros medicamentos**). En los pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Esto es más probable en los pacientes con insuficiencia cardíaca más severa, tal como lo revelan el uso de altas dosis de diuréticos de asa, la hiponatremia o el deterioro renal funcional. En tales pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo supervisión médica y el seguimiento deberá ser cuidadoso cada vez que se ajuste la dosis de **RENITEC** y/o de diurético.

Consideraciones similares son aplicables también a pacientes con cardiopatía isquémica o

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Sra. ELIZABET RIVAS  
Coordinadora

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastian David Goldental  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

enfermedad cerebrovascular en los que un excesivo descenso de la tensión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

En caso de producirse hipotensión, el paciente deberá ser colocado en decúbito supino y en caso necesario, se le administrará infusión intravenosa de solución salina isotónica. Una respuesta hipotensiva transitoria no es una contraindicación para continuar administrando el fármaco, lo que podrá realizarse usualmente sin dificultad una vez que la tensión arterial se haya normalizado, en respuesta a la expansión del volumen circulatorio.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen tensión arterial normal o baja, podrá producirse un descenso adicional de la tensión arterial sistémica luego del tratamiento con **RENITEC**: Este efecto es previsible y usualmente no obliga a discontinuar el tratamiento. En caso de que la hipotensión se vuelva sintomática, podrá ser necesario reducir la dosis y/o suspender la administración de diurético y/o de **RENITEC**.

**Estenosis aórtica/Cardiomiopatía Hipertrófica**

Así como ocurre con todos los vasodilatadores, los inhibidores de la enzima convertidora deben administrarse con precaución a los pacientes con obstrucción en el flujo de salida del ventrículo izquierdo.

**Alteración de la Función Renal**

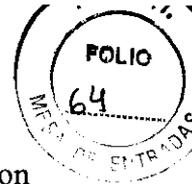
En algunos pacientes la ocurrencia de hipotensión luego de iniciado el tratamiento con inhibidores de la ECA, puede conducir a un mayor deterioro de la función renal. En estas circunstancias, se ha informado insuficiencia renal aguda, usualmente reversible. Los pacientes con insuficiencia renal pueden requerir dosis menores y/o menos frecuentes de **RENITEC** (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en riñón único, se han observado aumentos de la uremia y creatininemia,

5

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

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

6382



habitualmente reversibles al suspender el tratamiento. Esto es más probable en pacientes con insuficiencia renal.

En algunos pacientes sin patología renal preexistente, se han observado aumentos usualmente leves y transitorios de la uremia y la creatininemia cuando **RENITEC** se administró concomitantemente con un diurético. En tales casos podrá requerirse una reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y/o de **RENITEC**.

### Hipersensibilidad/Edema Angioneurótico

Raramente se ha informado sobre la ocurrencia de edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe, en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo **RENITEC**. Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En tales casos, deberá suspenderse de inmediato la administración de **RENITEC** e implementar un control apropiado con el fin de asegurar la resolución completa de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Hasta en los casos donde la inflamación solamente de la lengua está involucrada, sin dificultades respiratorias, los pacientes podrían requerir observación prolongada dado que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede llegar a ser insuficiente.

Muy raramente, se han reportado muertes debido a angioedema asociado con edema laríngeo o edema de lengua. Pacientes con compromiso de lengua, glotis o laringe son proclives a sufrir obstrucciones de las vías respiratorias, especialmente aquellos con historia de cirugía de las vías respiratorias. Cuando existe compromiso de la lengua, glotis o laringe, con posible obstrucción de la vía aérea, deberá administrarse sin demora un tratamiento adecuado, que puede incluir la inyección subcutánea de solución de adrenalina 1:1000 (0.3 ml a 0.5 ml), y/o medida para asegurar el pasaje de aire que deben indicarse con prontitud.

Se ha reportado una mayor incidencia de casos de angioedema en pacientes de raza negra tratados con inhibidores de la enzima convertidora en comparación a los no pertenecientes a dicha raza.

M

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

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

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la administración de inhibidores de la ECA podrían tener un mayor riesgo de padecerlo cuando reciban tratamiento con cualquiera de dichos inhibidores. (Ver CONTRAINDICACIONES).

### **Reacciones Anafilactoides durante la desensibilización a Himenópteros**

Raramente, los pacientes tratados con inhibidores de la ECA que al mismo tiempo estaban siendo desensibilizados con veneno de himenópteros, experimentaron reacciones anafilactoides con riesgo vital. Tales reacciones se evitaron suspendiendo temporariamente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada desensibilización.

### **Pacientes Hemodializados**

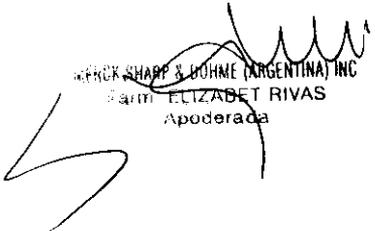
Se han informado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo que recibían simultáneamente tratamiento con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes deberá considerarse la posibilidad de cambiar el tipo de membrana para diálisis o bien utilizar un antihipertensivo de otra clase.

### **Tos**

Se han informado casos de tos asociados al uso de inhibidores de la ECA. Típicamente, la tos es no productiva, persistente y cede luego de suspender el tratamiento. La tos inducida por un inhibidor de la ECA debería considerarse como parte integrante del diagnóstico diferencial de tos.

### **Cirugía/Anestesia**

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, el enalapril bloquea la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. En caso de ocurrir hipotensión considerada debida a este mecanismo, puede corregirse mediante la expansión del volumen plasmático.

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



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

### Hiperkalemia (ver Interacción con otros medicamentos, potasio sérico)

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia se incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtireno o amilorida), suplementos de potasio o sales sustitutas que contengan potasio. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede conducir a un incremento significativo del potasio sérico, particularmente en pacientes con alteraciones de la función renal. La hiperkalemia puede provocar arritmias serias, y a veces fatales. Si el uso concomitante de enalapril y cualquiera de los agentes mencionados anteriormente es considerado apropiado, deberían ser usados con precaución y bajo el monitoreo frecuente del potasio sérico (Ver **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**).

### Hipoglucemia

Los pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina, que comienzan con un tratamiento con un inhibidor de la ECA, deberían tener frecuentemente un monitoreo glucémico para el control de hipoglucemia, especialmente durante el primer mes del uso combinado. (ver **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, Antidiabéticos**).

### Uso durante el embarazo

No se recomienda usar **RENITEC** durante el embarazo. Cuando se detecte la presencia de embarazo, deberá suspenderse la administración de **RENITEC** tan pronto como sea posible, a menos que se lo considere vital para la madre.

En un estudio epidemiológico retrospectivo publicado, infantes cuyas madres habían tomado inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo parecen tener un incremento en el riesgo de padecer malformaciones congénitas, comparados con otros infantes cuyas madres no han



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
ELIZABET RIVAS  
Apostolada

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

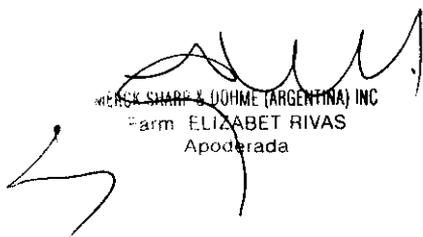
sido objeto de exposición durante el primer trimestre de los inhibidores de la ECA. El número de casos de nacimientos con defectos es pequeño y los hallazgos en este estudio aún no se han repetido. Los inhibidores de la ECA puede provocar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se administran a una mujer embarazada durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. El uso de inhibidores de la ECA durante dichos períodos se ha asociado con daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, insuficiencia renal, hiperkalemia y/o hipoplasia del cráneo, en el recién nacido. Se ha observado oligohidramnios, que presumiblemente representa disminución de la función renal fetal, lo que puede provocar contracturas de los miembros, deformaciones craneofaciales y desarrollo pulmonar hipoplásico. En caso de que se emplee **RENITEC**, la paciente deberá ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

Estos efectos adversos para el embrión y el feto no parecen ser el resultado de la exposición intrauterina al inhibidor de la ECA, limitada al primer trimestre del embarazo.

En los raros casos en que se estima inevitable el uso de un inhibidor de la ECA durante el embarazo, deberán realizarse exámenes seriados con ultrasonido con el fin de evaluar el medio intraamniótico.

En caso de que se observe oligohidramnios, deberá discontinuarse **RENITEC** a menos que se considere indispensable para la vida de la madre. A pesar de esto, tanto los médicos como las pacientes deberán estar advertidos sobre la posibilidad de que el oligohidramnios pueda no aparecer sino hasta después de haber ocurrido daño fetal irreversible.

Los niños nacidos de madres tratadas con **RENITEC** deben ser estrechamente observados para detectar hipotensión, oliguria e hiperkalemia. El Enalapril, que atraviesa la placenta, ha sido removido de la circulación neonatal mediante diálisis peritoneal, obteniéndose algún beneficio clínico. Teóricamente podría ser removido mediante exsanguinotransfusión.



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



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

### Lactancia

Trazas de enalapril y enalaprilato se excretan junto con la leche humana. Por ello, se debe tener precaución cuando se administra **RENITEC** a una madre durante el período de lactancia.

### Uso Pediátrico

La efectividad y seguridad de los comprimidos de **RENITEC** se ha establecido en pacientes pediátricos hipertensivos de 1 mes a 16 años de edad. El uso de comprimidos de **RENITEC** en los grupos de las edades mencionadas es avalado por evidencia adecuada y estudios controlados de los comprimidos de **RENITEC** en pacientes pediátricos y adultos así como la literatura publicada en pacientes pediátricos.

En un estudio de farmacocinética de dosis múltiples, en 40 pacientes pediátricos hipertensos, excluyendo neonatos, los comprimidos de **RENITEC** fueron bien tolerados. La farmacocinética tras la administración oral de enalapril es similar en estos pacientes y comparable con los valores históricos en adultos.

En un estudio clínico que involucró 110 pacientes pediátricos hipertensivos de 6 a 16 años de edad, pacientes que pesaban <50kg recibieron 0.625, 2.5 o 20 mg de enalapril diariamente y pacientes que pesaban  $\geq$ 50 kg recibieron 1.25, 5 o 40 mg de enalapril. La administración de una vez al día redujo la presión arterial mínima de forma dependiente de la dosis. La eficacia antihipertensiva dependiente de la dosis de enalapril fue consistente a través de todos los subgrupos (edad, Tanner, género, raza). Sin embargo, las mínimas dosis estudiadas, 0.625 mg y 1.25 mg, correspondieron a un promedio de 0.02 mg/kg una vez al día, paracen no ofrecer de manera consistente eficacia antihipertensiva. La máxima dosis estudiada fue 0.58 mg/kg ( hasta 40 mg) una vez al día. Es este estudio, comprimidos de **RENITEC** fueron bien tolerados.

La experiencia de del perfil en pacientes pediátricos no es diferente a la observada en pacientes adultos

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

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

RENITEC no se recomienda en neonatos y en pacientes pediátricos con velocidad de filtración glomerular  $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , ya que no hay información disponible (ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

### Interacción con otros medicamentos

#### **Tratamiento Antihipertensivo**

Puede ocurrir efecto aditivo cuando se usa **RENITEC** junto con otros tratamientos antihipertensivos.

#### **Potasio Sérico (véase también PRECAUCIONES, HIPERCALEMIA)**

En los ensayos clínicos, la potasemia generalmente se mantuvo dentro de los límites normales. En pacientes hipertensos tratados con **RENITEC** como única medicación durante lapsos de hasta 48 semanas, se observó un incremento medio del potasio sérico de aproximadamente de 0.2 mEq/l. En pacientes tratados con **RENITEC** más un diurético tiazídico, el efecto expoliador de potasio del diurético fue usualmente atenuado por el efecto del enalapril.

En caso de administrarse **RENITEC** junto con un diurético que provoca pérdida de potasio, la hipokalemia inducida por el diurético podría ser menos evidente, debido a **RENITEC**.

Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtireno o amilorida), suplementos de potasio o sales sustitutas que contengan potasio.

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede conducir a un incremento significativo del potasio sérico, particularmente en pacientes con alteraciones de la función renal.

En caso de considerarse apropiado el uso concomitante de **RENITEC** con alguno de los agentes antes mencionados, debe realizarse con cuidado y controlando con frecuencia el potasio sérico.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Farm. FÉLIX ABET RIVAS  
Buenos Aires

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

### Antidiabéticos

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulina, agentes hipoglucemiantes orales) pueden causar un aumento en el efecto de disminución de glucosa en sangre, con riesgo de provocar hipoglucemia. Este fenómeno parece ocurrir más probablemente durante las primeras semanas del tratamiento combinado, y en pacientes con deterioro de la función renal. En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina, se debe realizar un monitoreo glucémico para el control de la hipoglucemia, especialmente durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA (ver **REACCIONES ADVERSAS: Metabólicos**).

### **Litemia**

Tal como ocurre con otros medicamentos que provocan la eliminación de sodio, **RENITEC** puede disminuir la depuración del litio. En consecuencia, deberá controlarse cuidadosamente la litemia en caso de administrar ambos fármacos en forma concomitante.

### **Drogas antiinflamatorias - no esteroideas incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2**

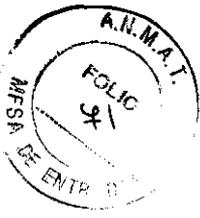
Las drogas antiinflamatorias no esteroideas incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores COX-2) podrían reducir el efecto de los diuréticos y de otras drogas antihipertensivas. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA podrían ser atenuados por las drogas antiinflamatorias no esteroideas incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

En algunos pacientes con compromiso de la función renal (por ejemplo, pacientes de edad avanzada o pacientes que poseen disminuido el volumen intravascular incluyendo aquellos que se encuentren realizando terapia diurética) que están siendo tratados con drogas antiinflamatorias no esteroideas incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, la coadministración de inhibidores de la ECA pueden resultar en un deterioro posterior de la función renal. Estos efectos son habitualmente reversibles.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
DR. ELIZABET RIVAS  
Buenos Aires

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

6382



## **Bloqueo dual del sistema renina – angiotensina - aldosterona**

Ha sido reportado 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 está asociado con mayor frecuencia con hipotensión, 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.

El bloqueo dual (por ejemplo, Mediante la adición de un inhibidor ECA a un antagonista del receptor de angiotensina II) deber ser limitado a cada caso individual definido con un monitoreo cercano de la función renal.

## **Oro**

Se reportaron raramente reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en terapia con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y en terapias concomitantes con inhibidores de la ECA, incluyendo el enalapril.

## **Pruebas de laboratorio**

Raramente se asociaron modificaciones clínicamente relevantes de los parámetros estándar de laboratorio, luego de la administración de **RENITEC**. Se han observado aumentos de la uremia y la creatininemia, así como elevaciones de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubinemia. Las mismas son generalmente reversibles luego de suspender el tratamiento con **RENITEC**. Se observaron hiperkalemia e hiponatremia.

Se han informado casos de disminución de la hemoglobina y del hematocrito.

Desde la introducción del producto en el mercado, se informó la ocurrencia de un pequeño número de casos de neutropenia, trombocitopenia, depresión de la médula ósea y agranulocitosis, en los que no pudo excluirse una relación causal con la administración de **RENITEC**.

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

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

3002



## REACCIONES ADVERSAS:

Se ha demostrado que **RENITEC** es generalmente bien tolerado. En los estudios clínicos, la incidencia global de efectos secundarios con **RENITEC** no superó la observada con el placebo. En su mayor parte, los efectos secundarios han sido de naturaleza leve y transitoria, no obligando a la suspensión del tratamiento.

El uso de **RENITEC**, ha dado lugar a los siguientes efectos secundarios:

Los efectos secundarios informados con mayor frecuencia fueron mareos y cefalea. Fatiga y astenia se informaron en el 2-3% de los pacientes. Otros efectos secundarios ocurrieron en menos del 2% de los pacientes e incluyeron hipotensión, hipotensión ortostática, síncope, náuseas, diarrea, calambres musculares, rash y tos. Con menor frecuencia se informaron disfunción renal, insuficiencia renal y oliguria.

La hipotensión sintomática ocurrió con mayor frecuencia luego de la administración de **RENITEC** inyectable que luego de la administración de los comprimidos.

### Hipersensibilidad / Edema Angioneurótico

Raramente se ha informado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver **PRECAUCIONES**).

Los efectos secundarios de ocurrencia muy rara, que ocurrieron ya sea durante los estudios clínicos o bien después de la comercialización de la droga, incluyen:

#### **Cardiovasculares**

- Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver **PRECAUCIONES**).
- Dolor precordial • Palpitaciones • Arritmias • Angina de Pecho • Fenómenos tipo Raynaud

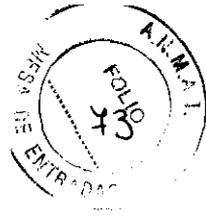
#### **Endocrinos**

Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética

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

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

6382



### **Gastrointestinales**

- Íleo •Pancreatitis •Insuficiencia Hepática •Hepatitis, ya sea hepatocelular o colestática •Ictericia
- Dolor Abdominal •Vómitos •Dispepsia •Constipación •Anorexia •Estomatitis

### **Metabólicos**

Se reportaron casos de hipoglucemia en pacientes diabéticos en tratamiento con agentes antidiabéticos orales o con insulina (ver **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**).

### **Sistema Nervioso/Psiquiátricos**

- Depresión •Confusión •Somnolencia •Insomnio •Nerviosismo •Parestesias •Vértigo
- Anormalidades en el sueño

### **Respiratorios**

- Infiltrados pulmonares •Broncoespasmo / asma •Disnea •Rinorrea •Dolor de Garganta y ronquera

### **Dermatológicos**

- Diaforesis •Eritema multiforme •Dermatitis exfoliativa •Síndrome de Stevens-Johnson
- Necrolisis epidérmica tóxica •Pénfigo •Prurito •Urticaria •Alopecia

### **Otros**

- Impotencia •Enrojecimiento •Alteraciones gustativas •Tinnitus •Glositis •Visión borrosa

Se ha informado acerca de un complejo sintomático que podría constar de algunos o todos de los siguientes síntomas: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia / miositis, artralgia / artritis, ANA positivo, elevación de la eritrosedimentación, eosinofilia y leucocitosis. Pueden ocurrir rash, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

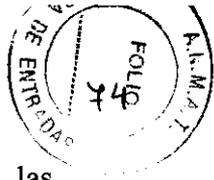
### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

Se dispone de datos limitados acerca de la sobredosificación en humanos. Las características sobresalientes de la sobredosificación informadas hasta la fecha son: notable hipotensión, que comienza alrededor de seis horas después de la ingestión de los comprimidos con bloqueo del sistema renina-angiotensina y estupor. Luego de la ingestión de 300 mg y 440 mg se han informado

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

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

6382



concentraciones séricas de enalaprilato 100 a 200 veces superiores, respectivamente, a las observadas luego de la administración de dosis terapéuticas de enalapril.

El tratamiento recomendado de la sobredosificación es la infusión intravenosa de solución salina isotónica. Si está disponible, la infusión de angiotensina II puede ser útil. Si la ingestión del medicamento es reciente, inducir el vómito. El enalaprilato puede removerse a partir de la circulación general mediante hemodiálisis. (Ver PRECAUCIONES – Pacientes Hemodializados).

**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:**

**RENITEC 5; 10 y 20 mg se presenta en envases conteniendo 30 y 60 comprimidos.**

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar a no más de 25°C, al abrigo de la luz y la humedad.

Evitar la temperaturas transitorias por encima de los 50°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

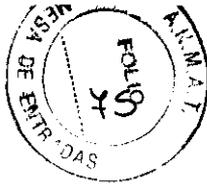
**ESTE PRODUCTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

**INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y EFECTOS COLATERALES SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.**

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

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

6382



**DIRECTOR TÉCNICO:**

Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 38.284

---

Importado y Comercializado por:

**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**

Avda. Del Libertador 1410 – Vicente López – Prov. Buenos Aires

---

Fabricado en Inglaterra por:

**MERCK SHARP & DOHME Ltd.**

Nortumberland NE23 3JU, Shotton Lane, Cramlington, INGLATERRA

---

IPC-MK0421-MF-062011

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

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