



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4592

BUENOS AIRES, **12 AGO 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021.194-09-7 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A. solicita la aprobación de una nueva presentación de venta tipo multiempaque o kit o pack con cambio de nombre y modificación de prospectos para las especialidades medicinales denominadas GLIOTENZIDE / ENALAPRIL MALEATO - HIDROCLOROTIAZIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 10mg, certificado N° 38.737; LIPOMAX / SIMVASTATINA, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10mg, certificado N° 44.595; CARVEDIL / CARVEDILOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 6,25mg, certificado N° 50.538.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 855/89 y 857/89 de la Ex-subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para nueva presentación en cuanto a empaque conjunto de 3 (tres) especialidades medicinales ya autorizados para la venta individualmente, con un nombre que refleja la asociación y rótulos y prospectos que incluye a los ya autorizados la posología específica para la indicación que se propone: prevención cardiovascular primaria y secundaria; tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes en los que es apropiada la terapia combinada y que



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N°

4592

concomitantemente presentan hipercolesterolemia (incluyendo hiperlipidemias familiar heterocigota – Fredrickson tipo IIa- o hipercolesterolemia mixta – Fredrickson tipo IIb), hipertrigliceridimia (Hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson) o disbetalipoproteinemia (hiperlipidemias tipo III de Fredrickson) cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas Farmacológicas son inadecuadas.

Que los proyectos de prospectos presentados se adecuan a la normativa aplicable, Ley 16463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N° 5904/96 y 2349/97.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 233 y 235 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° 1490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° **4592**

ARTICULO 1º. -Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO S.A. titular de las especialidades medicinales denominadas GLIOTENZIDE / ENALAPRIL MALEATO - HIDROCLOROTIAZIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 10mg, certificado N° 38.737; LIPOMAX / SIMVASTATINA, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10mg, certificado N° 44.595; CARVEDIL / CARVEDILOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 6,25mg, certificado N° 50.538, para su utilización las nuevas presentaciones de venta Multiempaque, Kit o Pack. que se denominarán CARDIOMAX, en envases conteniendo: 28 comprimidos de CARVEDIL / CARVEDILOL 6,25mg + 28 comprimidos de GLIOTENZIDE / ENALAPRIL maleato - HIDROCLOROTIAZIDA + 28 comprimidos de LIPOMAX / SIMVASTATINA; 30 comprimidos de CARVEDIL / CARVEDILOL 6,25mg + 30 comprimidos de GLIOTENZIDE / ENALAPRIL maleato - HIDROCLOROTIAZIDA + 30 comprimidos de LIPOMAX / SIMVASTATINA.

ARTICULO 2º. -Autorízase el texto del Anexo de Autorización de Modificación el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.538 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTÍCULO 3º.-Acéptanse para el Multiempaque kit o pack los rótulos de fojas 16 a 18, 37 a 39, 58 a 60 y prospectos de fojas 19 a 36, 40 a 57, 61 a 78 que integran el Anexo de Autorización de Modificaciones de la presente las fojas 16 a 18 (rótulos) y fojas 19 a 36 (prospectos).



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N°

45 92

ARTICULO 4°.- Practíquese las atestaciones correspondientes a los Certificados N° 38.737 y 44.595 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.


ARTICULO 5°.- Regístrese; gírese Departamento de Registro a sus efectos, Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con el Anexo de Autorización de Modificación junto con los proyectos de prospectos protocolizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

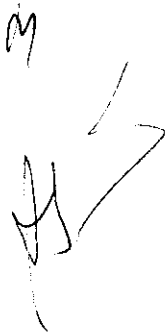
EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-021.194-09-7

DISPOSICION N°:

m.b.

45 92


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





"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4592**....., a los efectos de su anexo en los Certificados de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.538, y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BAGO S.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: CARVEDIL / CARVEDILOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 6,25mg, certificado N° 50.538, disposición N° 6722/02, autorizado por expediente N° 1-0047-0000-001148-02-2.

Nombre Comercial/Genérico/s: GLIOTENZIDE / ENALAPRIL MALEATO - HIDROCLOROTIAZIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 10mg, certificado N° 38.737.

Nombre Comercial/Genérico/s: LIPOMAX / SIMVASTATINA, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10mg, certificado N° 44.595.

DATO IDENTIFICATORIO NUEVO A INCORPORAR A LO YA AUTORIZADO	DETALLE DE NUEVA AUTORIZACIÓN
Nueva Presentación	Envases conteniendo: 28 comprimidos de CARVEDIL / CARVEDILOL 6,25mg + 28 comprimidos de GLIOTENZIDE / ENALAPRIL maleato - HIDROCLOROTIAZIDA + 28 comprimidos de LIPOMAX / SIMVASTATINA; 30 comprimidos de CARVEDIL / CARVEDILOL 6,25mg + 30 comprimidos de GLIOTENZIDE / ENALAPRIL maleato -

M L H



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

	HIDROCLOROTIAZIDA + 30 comprimidos de LIPOMAX / SIMVASTATINA.-----
Cambio de Nombre.	CARDIOMAX.
Cambio de rótulos y prospectos.	Rótulos autorizados de fojas 16 a 18, 37 a 39, 58 a 60 y prospectos de fojas 19 a 36, 40 a 57, 61 a 78 que integran el Anexo de Autorización de Modificaciones de la presente las fojas 16 a 18 (rótulos) y fojas 19 a 36 (prospectos).-----

El presente sólo tiene valor anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LABORATORIOS BAGO S.A. titular del certificado de Autorización N° 50.538 en la Ciudad de Buenos Aires, a los**12 AGO. 2010**.....


Expediente N° 1-0047-0000-021.194-09-7

DISPOSICION N°

m.b.

4592

M
[Handwritten signature]


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

92 16

PROYECTO DE RÓTULO

Cardiomax

Carvedilol

Enalapril - Hidroclorotiazida

Simvastatina

FORMA FARMACÉUTICA: Comprimidos.

Industria Argentina

CONDICIÓN DE EXPENDIO: EXPENDIO BAJO RECETA.

Fecha de Vencimiento:

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 28 comprimidos de *Carvedilol 6,25 mg*; 28 comprimidos de *Maleato de Enalapril 10 mg-Hidroclorotiazida 25 mg* y 28 comprimidos recubiertos de *Simvastatina 10 mg*.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de Carvedilol contiene:

Carvedilol **6,25 mg**

Excipientes:

Povidona K 30 1,50 mg

Anhídrido Silíceico Coloidal 1,50 mg

Carboximetilalmidón 3,00 mg

Azúcar 10,75 mg

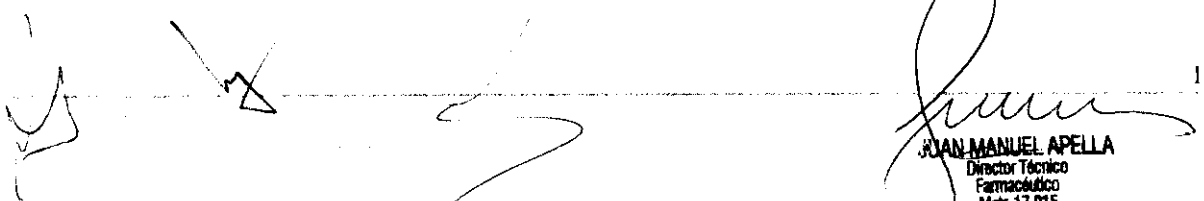
Estearato de Magnesio 0,40 mg

Celulosa Microcristalina c.s.p. 50,00 mg

Cada comprimido de Maleato de Enalapril-Hidroclorotiazida contiene:

Maleato de Enalapril **10,00 mg**

Hidroclorotiazida **25,00 mg**



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

4592

17

Excipientes:

Almidón de Maíz	11,00 mg
Dióxido de Silicio	4,00 mg
Estearato de Cinc	4,00 mg
Lactosa c.s.p.	200,00 mg

Cada comprimido recubierto de Simvastatina contiene:

Simvastatina 10,000 mg

Excipientes

Butilhidroxitolueno	0,020 mg
Ácido Ascórbico	2,000 mg
Ácido Cítrico Monohidrato	2,000 mg
Almidón de Maíz	40,000 mg
Estearato de Magnesio	2,000 mg
Povidona	15,000 mg
Opadry II	4,933 mg
Óxido de Hierro Negro	0,067 mg
Celulosa Microcristalina	78,980 mg

Posología: Según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30°C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

4592

13

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.538; 38.737 y 44.595

Partida N°:

Serie de Fabricación:

Precio de Venta al Público:

Nota: Los envases conteniendo 30 comprimidos de **Carvedilol 6,25 mg**; 30 comprimidos de **Maleato de Enalapril 10 mg-Hidroclorotiazida 25 mg** y 30 comprimidos recubiertos de **Simvastatina 10 mg**, llevarán el mismo texto.


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

PROYECTO DE PROSPECTO**Cardiomax****Carvedilol****Enalapril - Hidroclorotiazida****Simvastatina****FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos**Industria Argentina****CONDICIÓN DE EXPENDIO:** EXPENDIO BAJO RECETA.**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:***Cada comprimido de Carvedilol contiene:*

Carvedilol	6,25 mg
<i>Excipientes:</i>	
Povidona K 30	1,50 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	1,50 mg
Carboximetilalmidón	3,00 mg
Azúcar	10,75 mg
Estearato de Magnesio	0,40 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	50,00 mg

Cada comprimido de Maleato de Enalapril-Hidroclorotiazida contiene:

Maleato de Enalapril	10,00 mg
Hidroclorotiazida	25,00 mg
<i>Excipientes:</i>	
Almidón de Maíz	11,00 mg
Dióxido de Silicio	4,00 mg
Estearato de Cinc	4,00 mg
Lactosa c.s.p.	200,00 mg

Cada comprimido recubierto de Simvastatina contiene:

Simvastatina	10,000 mg
<i>Excipientes</i>	
Butilhidroxitolueno	0,020 mg
Ácido Ascórbico	2,000 mg
Ácido Cítrico Monohidrato	2,000 mg
Almidón de Maíz	40,000 mg
Estearato de Magnesio	2,000 mg
Povidona	15,000 mg
Opadry II	4,933 mg
Óxido de Hierro Negro	0,067 mg
Celulosa Microcristalina	78,980 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

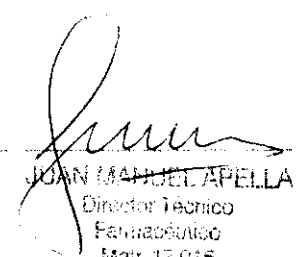
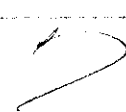
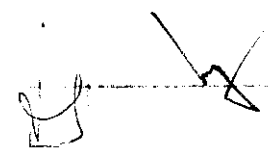
Antihipertensivo. Diurético. Hipolipemiante.

INDICACIONES

- Prevención cardiovascular primaria y secundaria.
- Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes en los que es apropiada la terapia combinada y que concomitantemente presentan hipercolesterolemia (incluyendo hiperlipidemia familiar heterocigota -Fredrickson tipo IIa- o hipercolesterolemia mixta -Fredrickson tipo IIb-), hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson) o disbetalipoproteinemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson) cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas son inadecuadas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**Acción Farmacológica**

El **Enalapril** pertenece al grupo farmacológico de los llamados inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (Inhibidores ECA), que impiden la transformación de la Angiotensina I en Angiotensina II y el consecuente estímulo de la secreción de aldosterona a nivel de la corteza suprarrenal.



JOAN MANUEL APELLA
Director Técnico
FARMABUCCO
Mar. 17.018

La **Hidroclorotiazida** es un diurético tiazídico que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio por el túbulo distal renal a nivel del segmento cortical de dilución. El fármaco aumenta la excreción urinaria de sodio y cloro y en menor grado de potasio y magnesio. El uso conjunto de ambos principios activos produce reducciones de la presión arterial mayores que las producidas por cada uno de ellos, utilizado en forma separada. El Enalapril, al inhibir el eje renina-angiotensina-aldosterona, tiende a reducir la pérdida de potasio provocada por la Hidroclorotiazida.

El **Carvedilol** logra el control de la hipertensión arterial por bloqueo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 y actuando como vasodilatador al bloquear los receptores adrenérgicos α_1 . Por otra parte, presenta efectos cardio- y vaso-protectores independientes del bloqueo alfa y beta, y propiedades antioxidativas y antiproliferativas. De esta manera, presenta una acción dual, beta-bloqueante no selectiva y vasodilatadora. Su efecto bloqueante es no-cardioselectivo y carece de actividad simpática intrínseca.

Simvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante en la conversión de la coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril en mevalonato, un precursor para el colesterol. En estudios *in vivo* e *in vitro*, Simvastatina produce sus efectos modificadores del perfil lipídico de dos maneras. En primer lugar, aumenta la cantidad de receptores LDL hepáticos sobre la superficie celular, mejorando la captación y catabolismo de LDL. En segundo lugar, Simvastatina inhibe la síntesis hepática de VLDL, por lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

Farmacocinética

El Enalapril, administrado por vía oral, es absorbido rápidamente. El pico sérico se observa en aproximadamente una hora. La absorción es del orden del 60%.

Una vez en sangre, rápidamente se hidroliza en su mayor parte a enalaprilato, metabolito activo responsable de la inhibición de la ECA. El pico sérico de enalaprilato se observa a las 3-4 horas de la administración de Enalapril.

El Enalapril se elimina especialmente por vía renal, bajo forma de enalaprilato (un 40%) y de Enalapril no modificado.

La Hidroclorotiazida se excreta por vía renal en forma no metabolizada (un 60% de la dosis administrada lo hace en 24 horas).

Carvedilol es un racemato constituido por dos enantiómeros: S(-)-Carvedilol y R(+)-Carvedilol. El S-Carvedilol posee propiedades bloqueantes α_1 y β ; en cambio, el R-Carvedilol presenta sólo propiedades bloqueantes α_1 .

Después de ser administrado por vía oral, Carvedilol se absorbe rápidamente. Su biodisponibilidad absoluta oscila entre el 25-35%, debido a un significativo metabolismo de primer pasaje. Su vida media aparente de eliminación terminal es de aproximadamente 7 horas, su *clearance* plasmático oscila entre 500 y 700 ml/min. y su unión a las proteínas plasmáticas es superior al 96%.

La concentración plasmática pico después de su administración oral se alcanza en 1-2 horas. La concentración del enantiómero R(+) es aproximadamente tres veces superior a la del enantiómero S(-).

Luego de su administración oral la concentración plasmática máxima de la Simvastatina y sus metabolitos se observa aproximadamente a las 4 horas de la administración y declina rápidamente hasta el 10 % de la concentración máxima en un lapso de 12 horas. La Simvastatina sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado su principal sitio de acción, con la consiguiente eliminación de la droga en la bilis. Por este motivo se estima que la disponibilidad de la droga en la circulación general es baja. Tanto la Simvastatina como su beta-hidroxiácido activo presentan una elevada unión a las proteínas plasmáticas (95%). Los metabolitos principales son el beta-hidroxiácido y los derivados 6-hidroxi,6-hidroximetil y 6-exometilene. Luego de la administración, 13% de la dosis es eliminada en la orina y 60 % en las heces.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cardiomax está diseñado para administrar dosis fijas de Enalapril, Hidroclorotiazida, Carvedilol y Simvastatina.

La dosis se establecerá para cada paciente, en forma individual, según el cuadro clínico, el criterio médico y la respuesta observada.

Como posología media de orientación, se aconseja:

- Un comprimido de **Maleato de Enalapril 10 mg-Hidroclorotiazida 25 mg** junto a un comprimido de **Carvedilol 6,25 mg** y un comprimido recubierto de **Simvastatina 10 mg**, cada 24 horas, preferentemente por la mañana.

En pacientes tratados previamente con un diurético es aconsejable suspender el mismo durante 2 ó 3 días, antes de comenzar la terapia con **Cardiomax**.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de alergia al Enalapril, Hidroclorotiazida o a otras sulfonamidas, Carvedilol, Simvastatina o a cualquier otro componente de las formulaciones.

- Enalapril-Hidroclorotiazida se contraindica en pacientes con angioedema hereditario o idiopático o con antecedentes de edema angioneurótico vinculado a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.

Utilización en niños hasta tanto sean determinadas las dosis pediátricas y su tolerancia.

Insuficiencia renal severa. Anuria.

- Carvedilol se encuentra contraindicado en pacientes con bradicardia severa (menos de 45-50 latidos/min.), shock cardiogénico, bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, enfermedad del nódulo sinusal, incluido el bloqueo sino-auricular, insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV NYHA) que requiera tratamiento inotrópico intravenoso, hipotensión severa (Presión Arterial Sistólica <85 mmHg). Antecedentes de enfermedad obstructiva de las vías aéreas, asma, insuficiencia hepática.
- Simvastatina se contraindica en enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas sin causa conocida

Embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Enalapril-Hidroclorotiazida

Se debe considerar especialmente la administración a pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular, debido a que un descenso excesivo en la presión arterial puede ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

En sujetos con depleción del volumen plasmático (por terapia diurética previa, diálisis, vómitos, diarrea, restricción sódica) o sometidos a productos potencialmente hipotensores (ej.: anestésicos) puede llegar a presentarse un cuadro hipotensivo. De

acuerdo a la seriedad del mismo, las medidas terapéuticas pueden ser: colocación del paciente en posición supina, administración oral de líquidos, infusión IV de solución salina normal.

Deben vigilarse estrechamente los niveles de azoemia y creatininemia. En caso de elevación deberán hacerse los ajustes posológicos necesarios y/o suprimir el medicamento.

Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

En muchos pacientes tratados con Enalapril-Hidroclorotiazida no serán necesarios suplementos de potasio, ni diuréticos ahorradores de potasio, debido a que la acción del Enalapril sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona y la consecuente reducción de la producción de esta última, minimiza la hipokalemia inducida por diuréticos, por lo que puede aumentar la kalemia a niveles no deseados si se utilizan conjuntamente los medicamentos antes citados.

La utilización de Enalapril-Hidroclorotiazida en casos de insuficiencia renal leve o moderada, deberá ser determinada evaluando la ecuación riesgo-beneficio, por la posibilidad de acentuar el compromiso de la función renal.

En todos los pacientes se debería evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento.

Al igual que con otros fármacos con acción diurética debe tenerse presente la posibilidad de aparición de una hiperuricemia o de un ataque de gota.

Asimismo puede ponerse de manifiesto una diabetes latente.

El uso conjunto de fármacos vasodilatadores o bloqueantes adrenérgicos, debe hacerse con precaución por la posibilidad de suma o potenciación de efectos.

En pacientes con disfunción renal acentuada o colagenopatías es recomendable el control hematológico periódico.

Con carácter excepcional se ha descrito en sujetos predispuestos, la aparición de un edema angioneurótico (edema de Quincke) en cara, labios y/o extremidades, que retrograda espontáneamente o con el uso de antihistamínicos.

En determinados enfermos el edema puede llegar a afectar lengua, glotis y/o laringe, lo cual podría conducir a la obstrucción de las vías aéreas. En tales casos debe utilizarse con urgencia una solución 1/1000 de adrenalina por vía subcutánea (0,3 a 0,5 ml), así como otras medidas adecuadas para el caso.

Estenosis Aórtica – Miocardiopatía Hipertrofica: Al igual que otros vasodilatadores, Enalapril debe ser administrado con cuidado en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

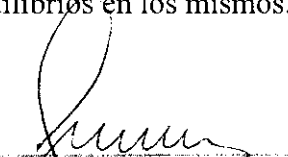
Alteraciones de la Función Renal: Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona se pueden anticipar cambios en la función renal ante ciertas circunstancias en ciertos individuos. En pacientes con depleción del volumen extracelular real o efectivo, incluyendo aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva cuya función renal es dependiente de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluido el Enalapril, puede asociarse con oliguria y/o azoemia progresiva asociada a caída de la presión intraglomerular constituyendo un cuadro de insuficiencia renal funcional, raramente con fallo renal agudo y/o muerte.

Estudios clínicos demostraron que en un 20% de los pacientes hipertensos portadores de estenosis renovascular bilateral o unilateral en riñón único, el uso de inhibidores de la ECA se asoció con deterioro de la función renal (evidenciada por incremento de los niveles séricos de urea y creatinina). Este hecho es casi siempre reversible luego de discontinuar la administración de Enalapril y/o el diurético. En estos pacientes se debe monitorear la función renal durante las primeras semanas de tratamiento.

Algunos pacientes portadores de hipertensión o disfunción miocárdica aunque sin aparente enfermedad renovascular preexistente desarrollaron caída del filtrado glomerular, usualmente leve y transitoria, especialmente cuando se administró Enalapril conjuntamente con un diurético. Esto es más probable que ocurra en pacientes con alteración preexistente de la función renal. En estos casos puede ser necesaria una reducción de la dosis de Enalapril o la discontinuación del diurético.

Se recomienda incluir siempre una evaluación de la función renal en los pacientes hipertensos, y efectuar controles periódicos durante el tratamiento con Enalapril-Hidroclorotiazida.

Por su contenido en Hidroclorotiazida se debe efectuar periódicamente una determinación de electrolitos séricos a fin de detectar desequilibrios en los mismos.



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Mar. 17 015

Todos los pacientes tratados con Hidroclorotiazida deben ser evaluados a fin de detectar los signos clínicos y las alteraciones en las pruebas de laboratorio (electrolitos séricos y urinarios) de posibles trastornos hidroelectrolíticos asociados con la administración de diuréticos, tales como hiponatremia, alcalosis metabólica, etc.

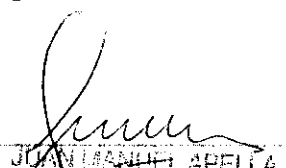
Hiperkalemia: Elevación de los niveles séricos de potasio (mas de 5,7 mEq/L) se han observado en cerca del 1% de los pacientes hipertensos que reciben Enalapril en el contexto de ensayos clínicos y en cerca del 0,28% de los pacientes hipertensos este hecho puede motivar la necesidad de suspensión del mismo. La hiperkalemia ha sido menos frecuentemente reportada en quienes reciben Enalapril concomitantemente con Hidroclorotiazida (0,1%).

Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen: insuficiencia renal, diabetes y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y/o sustitutos de la sal conteniendo potasio; estos deben ser usados con extrema cautela en estos casos y eventualmente proscriptos en pacientes que reciben inhibidores de la ECA.

Hipercalcemia: Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar la elevación leve e intermitente de la calcemia. Una marcada hipercalcemia puede ser evidencia de un hiperparatiroidismo oculto. Se deben discontinuar las tiazidas antes de explorar la función paratiroidea.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL): En raras ocasiones los pacientes que recibían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina durante la aféresis de LDL con dextrano sulfato sufrieron reacciones anafilactoides serias.

Reacciones anafilactoides durante la hiposensibilización a himenópteros: En raras ocasiones, los pacientes que recibían inhibidores de la enzima convertidora durante la hiposensibilización con veneno de himenópteros (p.ej. veneno de abejas o avispas) sufrieron reacciones anafilactoides serias. Estas reacciones se pueden evitar suspendiendo el tratamiento con el inhibidor antes de cada hiposensibilización.



JUAN MANUEL LAPELLA
Presc. Técnico
Farmacología
Mar. 17/015

Disfunción hepática: Las tiazidas se deben usar con precaución en los pacientes con deterioro de la función hepática o hepatopatías progresivas debido a que pequeñas alteraciones del balance hidroelectrolítico pueden precipitar en un coma hepático.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se puede asociar con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos. No obstante con las dosis 12,5 mg se ha observado un efecto mínimo o ausencia de efecto.

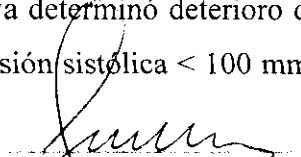
Lupus eritematoso: Se han reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico en pacientes tratados con tiazidas.

Tos: Se ha reportado tos con el uso de inhibidores de la enzima convertidora. Típicamente la tos es no productiva, persistente y desaparece al discontinuar el tratamiento. Esta reacción debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la tos.

Alteraciones hemáticas: Se han descrito descensos en el recuento de plaquetas y glóbulos blancos, así como casos aislados de neutropenia y agranulocitosis, sin una relación de causalidad claramente establecida con la asociación Enalapril-Hidroclorotiazida.

Carvedilol

En los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva bajo tratamiento con digitálicos, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, el medicamento deberá ser administrado con precaución ya que, tanto los digitálicos como el Carvedilol pueden disminuir la conducción auriculoventricular. En pacientes con bloqueo de rama, enfermedades arteriales periféricas en etapas avanzadas, función renal alterada (concentración de creatinina sérica $> 1,8$ mg/dl o *clearance* de creatinina < 30 ml/min.) o hipotensión postural, Carvedilol deberá ser administrado con cautela y bajo estricta supervisión médica. Los pacientes con diabetes mellitus cuyas glucemias experimenten marcadas variaciones o los individuos sometidos a ayuno estricto requieren una supervisión médica particularmente cuidadosa; en estos casos, es necesario el monitoreo frecuente de los niveles de glucemia. Raramente el uso de Carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva determinó deterioro de la función renal, especialmente en pacientes predispuestos (presión sistólica < 100 mmHg,



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacológico
Mar. 17 015

cardiopatía isquémica en enfermos con patología vascular periférica, insuficiencia renal subyacente). Carvedilol puede provocar dolor precordial de etiología coronaria en pacientes portadores de angina variante de Prinzmetal. Debe administrarse con suma precaución en pacientes con cuadro sugestivo de feocromocitoma. Los pacientes con psoriasis no deberán recibir fármacos betabloqueantes, ya que pueden agravar los síntomas dermatológicos o inducir erupciones cutáneas (psoriasisiformes) y en casos con enfermedad de Raynaud puede ocurrir una exacerbación de los síntomas. Con Carvedilol, al igual que con otros betabloqueantes, existe la posibilidad de un aumento de la sensibilidad frente a alérgenos o de reacciones anafilácticas severas. Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de disminución de la secreción lacrimal, ya que puede ocasionar molestias a los pacientes que utilizan lentes de contacto. Carvedilol puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis. Por su actividad betabloqueante, el tratamiento con Carvedilol no deberá interrumpirse abruptamente. La reducción deberá ser gradual durante 7 a 10 días, especialmente cuando los pacientes presentan enfermedad isquémica.

Simvastatina

Efectos hepáticos

Algunos pacientes han presentado aumentos marcados y persistentes de las transaminasas séricas (más de 3 veces el límite superior normal), que descendieron lentamente hasta los niveles pretratamiento al discontinuar la droga.

Se recomienda que las pruebas de función hepática se realicen antes del tratamiento y periódicamente a lo largo del mismo. Si se observan aumentos de las transaminasas y la tendencia es progresiva, la droga debe discontinuarse.

Usar con precaución en pacientes alcohólicos y/o con antecedentes de enfermedad hepática. Una afección hepática activa o elevaciones de las transaminasas de causa desconocida, contraindican el uso de la Simvastatina.

Efectos musculares

Se han registrado elevaciones leves y transitorias de los niveles de CPK (de músculo esquelético), pero sin significación clínica.

La terapia con este tipo de agentes se ha asociado rara vez con miopatía (< 0,1%).

[Handwritten signatures and marks]

JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacología
Mar. 17.018

Los pacientes deben informar cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. En caso de sospecharse miopatía discontinuar la terapia con la droga. El riesgo de miopatía aumenta por la administración concomitante de inmunosupresores (incluyendo ciclosporinas), derivados fibratos o dosis hipolipemiantes de niacina (ácido nicotínico). Rara vez se ha informado rhabdomiólisis severa con insuficiencia renal aguda secundaria.

Evaluaciones oftalmológicas

En estudios clínicos a largo plazo, no se han comprobado efectos adversos sobre el cristalino atribuibles a la droga.

Embarazo

Hasta el presente no se han realizado suficientes estudios bien controlados con Carvedilol en mujeres embarazadas. Por lo tanto, sólo se podrá administrar el medicamento durante el embarazo, si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo para el feto.

La Simvastatina está contraindicada durante el embarazo. Debido a su capacidad de disminuir la biosíntesis del colesterol, la droga puede producir daño fetal en mujeres gestantes. Sólo se administrará a mujeres en edad fértil cuando es altamente improbable que las mismas conciban. Si una paciente bajo tratamiento se embaraza, la droga se discontinuará de inmediato, advirtiendo a la paciente los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Carvedilol es excretado en la leche materna.

Se desconoce si la Simvastatina se excreta en la leche materna. En consecuencia, si se considera necesario el tratamiento con estos fármacos deberán instituirse métodos alternativos de alimentación infantil.

Uso Pediátrico

Hasta el presente no se establecieron niveles de seguridad y eficacia del uso de Carvedilol en pacientes menores de 18 años.

No hay experiencia con Simvastatina en niños, por lo que el uso en los mismos no se recomienda.

Uso en ancianos

En estudios clínicos controlados en pacientes mayores de 65 años, la eficacia de Simvastatina pareció similar que en la población total, sin que se registrara incremento de las reacciones adversas clínicas o de laboratorio.

Habilidad para conducir y manejar maquinarias peligrosas

No existen datos que sugieran alteración con Enalapril-Hidroclorotiazida en este sentido. Al conducir vehículos o maquinarias se deberá tener en cuenta la posible ocurrencia de vértigo o cansancio.

Interacciones***Enalapril-Hidroclorotiazida***

Otros agentes cardiovasculares: El Enalapril ha sido utilizado en forma conjunta con agentes betabloqueantes, metildopa, nitratos, agentes bloqueantes del calcio, hidralazina, prazosin e incluso inhibidores de los receptores AT1 de la angiotensina II sin que existiera evidencia de interacciones clínicamente significativas.

Inhibidores de la ciclooxigenasa: En pacientes con compromiso de la función renal el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides y Enalapril puede llevar a un mayor deterioro de la función renal

Antidiabéticos (orales e insulina): Puede ser necesario el ajuste posológico de los mismos por interacción con la Hidroclorotiazida.


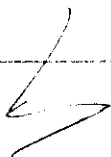
Alcohol, barbitúricos: La Hidroclorotiazida puede provocar una potenciación de la hipotensión ortostática.

Corticoides - ACTH: La Hidroclorotiazida puede intensificar la depleción de electrolitos (particularmente hipokalemia).

Litio: Los diuréticos en general pueden reducir su clearance con riesgo de provocar niveles tóxicos.

Diuréticos ahorradores de potasio: el uso de los mismos conjuntamente con Enalapril puede producir cuadro de hiperkalemia, en ocasiones grave.

Tubocurarina y otros relajantes musculares no despolarizantes: Las tiazidas pueden aumentar la sensibilidad a los mismos.



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacológico
Abril 17.015

Resinas de intercambio (colestiramina, colestipol): La absorción de las tiazidas puede verse afectada por la presencia de resinas de intercambio aniónico. Colestiramina y colestipol pueden ligar a la Hidroclorotiazida reduciendo su absorción hasta un 85 y 43 por ciento respectivamente.

Carvedilol

Si se administra Carvedilol conjuntamente con los fármacos que se describen a continuación, deberán tenerse en cuenta las siguientes interacciones:

Antihipertensivos: Potenciación del efecto de los antihipertensivos.

Reserpina, guanetidina, metildopa, clonidina o guanfacina: El tratamiento simultáneo puede potenciar la acción hipotensora y el efecto sobre la frecuencia cardíaca.

Rifampicina: Reducción de la disponibilidad sistémica del Carvedilol y disminución de su efecto hipotensor.

Ciclosporina: Carvedilol puede incrementar la concentración plasmática media de la ciclosporina.

Clonidina: La supresión del tratamiento con clonidina debe ser gradual después de la suspensión del tratamiento con Carvedilol.

Nifedipina: La administración concomitante de nifedipina y Carvedilol puede ocasionar un brusco descenso de la presión arterial.

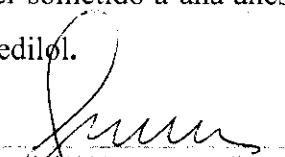
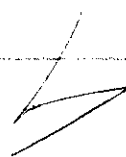

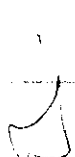
Agentes bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem u otros fármacos antiarrítmicos): Cuando se administren conjuntamente con Carvedilol, se aconseja el monitoreo de la presión arterial y el control ECG, ante el riesgo de hipotensión, bradicardia o alteraciones del ritmo cardíaco. Evitar la administración intravenosa de antagonistas del calcio y fármacos antiarrítmicos simultáneamente con Carvedilol.

Digoxina: Carvedilol puede elevar las concentraciones plasmáticas de la digoxina.

Insulina y/o hipoglucemiantes orales: Los efectos de la insulina y de los hipoglucemiantes orales pueden ser potenciados.

Tranquilizantes (barbitúricos, fenotiacinas), antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores y alcohol: Pueden potenciar la acción hipotensora del Carvedilol.

Anestésicos: Carvedilol puede potenciar los efectos cardíacos de los anestésicos, especialmente el inotropismo negativo. Si un paciente debe ser sometido a una anestesia deberá informar al facultativo acerca del tratamiento con Carvedilol.


JUAN MARCEL APÉLLA
Director Técnico
Farmacológico
Rev. 17/015

Simvastatina

Derivados cumarínicos: Puede aumentar el efecto anticoagulante de warfarina.

Fibrato: El uso conjunto con Simvastatina acrecienta el riesgo de miopatía.

Agentes inmunosupresores: Se acrecienta el riesgo de miopatía.

Niacina: Se acrecienta el riesgo de miopatía.

REACCIONES ADVERSAS

Enalapril-Hidroclorotiazida

El medicamento es generalmente bien tolerado. Los efectos colaterales informados han sido por lo común leves y transitorios, no requiriendo en la mayoría de los casos la interrupción del tratamiento. Los efectos colaterales clínicos más comunes fueron aturdimiento y fatiga, que por lo habitual respondieron a una reducción de la dosificación y sólo ocasionalmente requirieron la interrupción del tratamiento. Otros efectos colaterales (1-2%) fueron: Calambres musculares, náuseas, astenia, hipotensión ortostática, cefalea, tos e impotencia.

Otros efectos colaterales menos frecuentes han sido:

Cardiovasculares: Síncope, hipotensión no ortostática, palpaciones, taquicardia, dolor torácico.

Gastrointestinales: Diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, constipación.

Neurológicos/Psiquiátricos: Insomnio, somnolencia, parestesias, vértigo, nerviosismo.

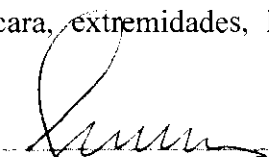
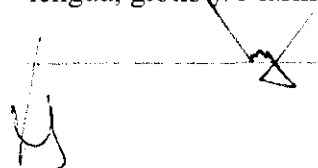
Respiratorios: Disnea.

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

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

Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir fiebre, serositis, vasculitis, mialgia, artralgia, artritis, anticuerpos antinucleares, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia y leucocitosis. También pueden presentarse erupción, fotosensibilidad y otras manifestaciones cutáneas.

Raramente se ha informado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe.



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Mon. 17015

El uso de Enalapril con o sin Hidroclorotiazida o de Hidroclorotiazida con o sin Enalapril ha sido asociado con la aparición de trastornos hidroelectrolíticos (diskalemias, disnatremias, alcalosis o acidosis metabólica, etc).

Pruebas de laboratorio: Ocasionalmente se ha informado hiperglucemia, hiperuricemia e hipokalemia; asimismo, se han registrado aumentos de la uremia, creatinina sérica, enzimas hepáticas y/o bilirrubinemia, que remitieron al interrumpir el tratamiento. Raras veces se presentó hiperkalemia y disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito.

Si bien se atribuye a los antihipertensivos un efecto negativo sobre la libido, estudios con Enalapril que abarcaron más de 20.000 pacientes no han evidenciado acción alguna sobre la función sexual.

Carvedilol

El medicamento es generalmente bien tolerado. En pacientes hipersusceptibles, pueden presentarse trastornos leves, sobre todo al comienzo de la terapia. Las reacciones habitualmente observadas son: hipotensión postural sintomática, bradicardia, principalmente al comienzo del tratamiento, edemas, raramente bloqueo AV, síncope, agravamiento de trastornos de la circulación periférica, angina de pecho; cefaleas, mareos, fatiga, vértigos, astenia, usualmente de severidad moderada principalmente al iniciar el tratamiento. Raramente, disturbios del sueño, alteraciones del humor, y parestesias. Ocasionalmente, broncoespasmo y asma o disnea, en pacientes predispuestos; raramente prurito anal. Raramente vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, o constipación, melena, periodontitis, urticaria, prurito, exantema alérgico y reacciones similares a las del liquen plano. Se han reportado hiperglucemia, aumento de peso, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, raramente insuficiencia renal. Pueden ocurrir lesiones psoriásicas o exacerbaciones de las ya existentes. Aisladamente se han descrito casos de modificaciones en las transaminasas séricas, trombocitopenia y leucopenia. Raramente (<1/1000) impotencia sexual, trastornos de la visión, dolor en las extremidades, irritación ocular y reducción en la secreción lacrimal.

Simvastatina

En general, el producto es bien tolerado. La mayor parte de los efectos colaterales resultaron leves y transitorios. En los estudios clínicos controlados, menos del 2% de los pacientes discontinuó la terapia por efectos colaterales atribuibles a la droga. Los efectos adversos (frecuencia del 1% o más) probablemente relacionados con la droga fueron

dolor abdominal, constipación y flatulencia; con menor frecuencia (0,5–0,9%) se ha informado astenia y cefalea. Raramente se informó miopatía.

En estudios no controlados o durante su uso clínico se han comunicado, además, náuseas, diarrea, rash, dispepsia, prurito y anemia. Rara vez, rabdomiólisis, hepatitis e ictericia. Infrecuentemente se ha comunicado un síndrome aparentemente de hipersensibilidad con angioedema, síndrome similar al lupus, polimialgia reumática, vasculitis, trombopenia, eosinofilia, artritis, artralgia, urticaria, fiebre, rubor, disnea y malestar.

SOBREDOSIFICACIÓN

Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: Vómito provocado o lavado gástrico. Carbón activado (C.A). Purgante salino (45 a 60 minutos después del C.A).

Hasta el presente no se han reportado casos de sobredosis no tratada.

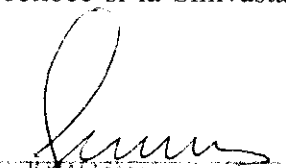
En base a los principios activos del producto, puede presumirse la siguiente sintomatología:

Por parte del Enalapril: el síntoma más importante es la hipotensión pronunciada, que puede presentarse hasta 6 horas después de la ingesta del fármaco. Se acompaña de un estado estuporoso.

Por parte de la Hidroclorotiazida: los signos y síntomas más frecuentes, consisten en depleción electrolítica (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y en deshidratación causada por el incremento de la diuresis. En pacientes digitalizados, la hipokalemia puede acrecentar la posibilidad de aparición de arritmias.

Por parte del Carvedilol las manifestaciones más frecuentes de sobredosis podrían ser: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, trastornos respiratorios, sibilancias, bloqueo sinusal, hipoglucemia.

Por parte de Simvastatina se han informado unos pocos casos de sobredosis en seres humanos, sin presentarse síntomas específicos. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. La dosis máxima ingerida fue de 450 mg. Se desconoce si la Simvastatina y sus metabolitos son dializables.



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacología
Mar. 17.018

Tratamiento

De producirse un efecto hipotensivo excesivo, colocar al paciente en posición supina y de ser necesario, administrar una infusión endovenosa de solución salina normal. Luego de restablecidos el volumen y la presión sanguíneos, puede reinstituirse el tratamiento a una dosificación reducida o utilizar aisladamente alguno de los componentes.

En caso de edema angioneurótico, cuando exista compromiso de lengua, glotis o laringe capaz de causar obstrucción de las vías aéreas, administrar Solución de Epinefrina 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) por vía subcutánea, e instituir los tratamientos adecuados.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro toxicológico, en especial:

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

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115

Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 28 comprimidos de *Carvedilol 6,25 mg*; 28 comprimidos de *Maleato de Enalapril 10 mg-Hidroclorotiazida 25 mg* y 28 comprimidos recubiertos de *Simvastatina 10 mg* y envases conteniendo 30 comprimidos de *Carvedilol 6,25 mg*; 30 comprimidos de *Maleato de Enalapril 10 mg-Hidroclorotiazida 25 mg* y 30 comprimidos recubiertos de *Simvastatina 10 mg*.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30°C. Mantener en su envase original.

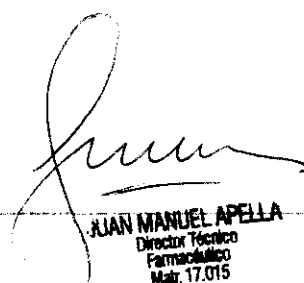
AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **Cardiomax** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.538; 38.737 y 44.595

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



4592

36

CAVIA



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

[Handwritten marks and signatures]

[Handwritten signature]
JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Mar. 17. 015