



"2017 - Año de las Energías Renovables"

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

DISPOSICIÓN N° 3270

BUENOS AIRES, 05 ABR 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011622-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto TENCAS / ENALAPRIL MALEATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ENALAPRIL MALEATO 10 mg y 20 mg, autorizado por el Certificado N° 41.441.

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 59 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.



"2017 - Año de las Energías Renovables"

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

DISPOSICIÓN N°

**3 2 7 0**

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos de fojas 17 a 24, fojas 25 a 32, fojas 33 a 40, desglosándose fojas 17 a 24, para la Especialidad Medicinal denominada TENCAS / ENALAPRIL MALEATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ENALAPRIL MALEATO 10 mg y 20 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 41.441 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000.011622-16-0  
DISPOSICIÓN N° **3 2 7 0**  
mel

2

**DR. ROBERTO LEBO**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

3 2 7 0

TENCAS

ENALAPRIL MALEATO, 10 y 20 mg

05 ABR 2017

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**Fórmulas**

Comprimidos x 10 mg

Cada comprimido contiene:

Enalapril maleato ..... 10,00 mg

Excipientes:

Cellactose ..... 104,75 mg

Celulosa microcristalina ..... 18,00 mg

Croscarmelosa sódica ..... 4,50 mg

Talco ..... 4,50 mg

Gliceril palmito estearato ..... 7,50 mg

Dióxido de silicio coloidal ..... 0,75 mg

Comprimidos x 20 mg

Cada comprimido contiene:

Enalapril maleato ..... 20,00 mg

Excipientes:

Cellactose ..... 209,50 mg

Celulosa microcristalina ..... 36,00 mg

Croscarmelosa sódica ..... 9,00 mg

Talco ..... 9,00 mg

Gliceril palmito estearato ..... 15,00 mg

Dióxido de silicio coloidal ..... 1,50 mg

**Acción Terapéutica:** antihipertensivo. Vasodilatador.

**Indicaciones:** hipertensión esencial en todos sus grados, hipertensión renovascular, tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática, tratamiento de las disfunción ventricular izquierda asintomática con una fracción de eyección menor a 35% con el objeto de prevenir el desarrollo de insuficiencia cardiaca sintomática.

**Acción Farmacológica:** el enalapril, después de transformarse en enalaprilat, inhibe a la enzima convertidora de angiotensina (ECA) tanto en humanos como en animales. La ECA cataliza la transformación de la angiotensina I a angiotensina II, una sustancia

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
FARMACÉUTICOS S.A.I.C.

INES VERÓNICA GARCÍA  
APROBADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 12.437



vasoconstrictora. La angiotensina II estimula también la secreción de aldosterona a partir de la corteza suprarrenal. El efecto beneficioso de enalapril en hipertensión y en insuficiencia cardíaca, aparentemente es el resultado de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La ECA es idéntica a una enzima (kininasa) encargada de la degradación de bradiquinina. Como consecuencia de ello los niveles de bradiquinina aumentan con la administración de enalapril, si bien el efecto terapéutico derivado de esta acción aún no se encuentra completamente dilucidado. Si bien el mecanismo a través del cual el enalapril disminuye la tensión arterial es la supresión del eje renina-angiotensina-aldosterona, el efecto antihipertensivo se mantiene también en pacientes hipertensos con bajos niveles de renina plasmáticos.

**Farmacocinética:** después de su administración oral el enalapril alcanza concentraciones plasmáticas pico aproximadamente en 1 hora. Su biodisponibilidad es de alrededor del 60%. La absorción de la droga no está influenciada por la presencia de alimentos en el tubo digestivo. Después de su absorción, el enalapril es metabolizado a enalaprilat, metabolito con una potencia inhibidora de la ECA mayor a la de la droga madre. Las concentraciones plasmáticas pico de enalaprilat se producen 3 a 4 hs después de la administración de una dosis oral de enalapril. El perfil de concentración sérica de enalaprilat presenta una fase terminal prolongada, lo que representa aparentemente una pequeña fracción de la dosis administrada que permanece ligada a la ECA. La vida media de acumulación de enalaprilat después de múltiples dosis de enalapril es de 11 hs. La eliminación de enalapril y enalaprilat en pacientes con insuficiencia renal es similar a los pacientes con función renal normal hasta que el volumen de filtrado glomerular desciende a menos de 30 ml/min. A partir de este valor los niveles pico de la droga aumentan y se retarda el tiempo de concentración pico y la meseta.

#### **Posología y Modo de administración**

*Hipertensión esencial:* la dosis inicial recomendada en pacientes que no reciben tratamiento simultáneo con diuréticos es de 5 mg 1 vez al día. La dosis debe adecuarse a los niveles de tensión arterial alcanzados. El rango de dosis es de 10 a 40 mg/día administrados en una o dos tomas diarias. En pacientes que reciben una dosis diaria el efecto antihipertensivo puede disminuir hacia el final del intervalo de dosis. En dichos pacientes debe considerarse un incremento en la dosificación o la administración de la medicación en dos tomas diarias. Si la tensión arterial no logra controlarse con TENCAS puede agregarse un diurético al tratamiento.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA  
ABRIL 1988

LABORATORIOS CASASCO SAIC

Dr ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT PROF 12.437

ORIGINAL

3 2 7 0



En pacientes que estaban siendo tratados con diuréticos, la administración de TENCAS puede producir hipotensión sintomática después de la primera dosis. Se recomienda en estos pacientes suspender los diuréticos 2 ó 3 días antes del comienzo del tratamiento con enalapril.

*Hipertensión renovascular:* la tensión arterial y la función renal en estos pacientes suelen ser sensible a la inhibición de la ECA, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas (ej.: 2.5 mg/día). La dosis se debe ajustar, posteriormente, a las necesidades del paciente. La mayoría de los pacientes responderá a una dosis de 20 mg/día.

*Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal:* la dosis habitual de enalapril está recomendada para pacientes con un volumen de filtrado glomerular mayor a 30 ml/min (creatinina sérica inferior a 3 mg/dl). En pacientes con volumen de filtrado glomerular < 30 ml/min (creatinina sérica > 3 mg/dl) la dosis inicial recomendada es 2.5 mg 1 vez al día.

*Insuficiencia cardiaca:* la dosis inicial recomendada es 2.5 mg/día. El rango de dosis es de 2.5 a 20 mg administrados en dos tomas diarias. La dosis debe aumentarse en un período de algunos días a semanas. La dosis diaria máxima que se administró en ensayos clínicos fue de 40 mg/día dividida en dos tomas. Es recomendable reducir la dosis de diuréticos para disminuir la probabilidad de hipotensión.

La presencia de hipotensión después de una dosis inicial de TENCAS no excluye el tratamiento con este producto, una vez controlado el cuadro.

*Disfunción ventricular izquierda asintomática:* los estudios que demostraron la eficacia de enalapril comenzaron con 2.5 mg dos veces al día, aumentándose gradualmente la dosis hasta los 20 mg/día en dosis divididas. Se recomienda reducir la dosis de diuréticos para disminuir la probabilidad de hipotensión. La presencia de hipotensión después de una dosis inicial de TENCAS no excluye el tratamiento con este producto, una vez controlado el cuadro.

*Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia cardiaca y trastornos de la función renal o hiponatremia:* los pacientes con insuficiencia cardiaca que se presenten con hiponatremia (sodio sérico inferior a 130 meq/l) o con creatinina sérica mayor de 1.6 mg/dl, deben iniciar el tratamiento con una dosis de 2.5 mg de enalapril/día bajo estricta supervisión médica. La dosis puede aumentarse a intervalos de 4 días hasta alcanzar una dosis máxima de 40 mg/día siempre y cuando no se produzca deterioro significativo de la función renal o hipotensión.

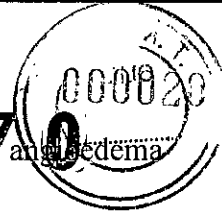
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA  
B. QUÍMICA

LABORATORIOS CASASCO SAIC

Dr ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT PROF 15.437

ORIGINAL



**Contraindicaciones:** hipersensibilidad a la droga. Antecedentes de angioedema relacionados a tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.

**Advertencias:** *Angioedema:* se ha descrito en relación al tratamiento con enalapril y otros inhibidores de la ECA, angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe. Estas reacciones pueden producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos el tratamiento con enalapril debe suspenderse de inmediato, debe instaurarse un tratamiento adecuado y debe proveerse una supervisión estricta hasta que se observe una completa resolución de los signos y síntomas. En algunos casos se ha observado compromiso de la cara y los labios en forma aislada, que resuelve espontáneamente aún sin tratamiento, si bien los antihistamínicos son de utilidad para el alivio de los síntomas. El angioedema laríngeo puede ser fatal. En los casos en que se observe obstrucción de la vía aérea debe administrarse rápidamente tratamiento con epinefrina 1/1000 (0.3 ml a 0.5 ml) por vía subcutánea.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado a inhibidores de la ECA tienen un mayor riesgo de desarrollar dicha condición cuando comienzan tratamiento con esta droga.

*Reacciones anafilactoides durante desensibilización:* 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 pueden evitarse mediante la interrupción temporaria del tratamiento con inhibidores de la ECA antes de cada desensibilización.

*Pacientes en hemodiálisis:* se ha informado la aparición de reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo de poliacrilonitril (AN 69) y tratados en forma concomitante con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes, deben considerarse el empleo de un tipo diferente de membranas o un agente antihipertensivo de otra clase.

*Hipotensión:* la hipotensión sintomática rara vez se produce en pacientes hipertensos no complicados tratados solamente con enalapril. Los pacientes con insuficiencia cardiaca comúnmente presentan alguna reducción en la tensión arterial, especialmente con la primer dosis, pero generalmente no es necesario suspender el tratamiento si se siguen las recomendaciones señaladas en el ítem posología. Los pacientes que presentan mayor riesgo de hipotensión sintomática, a veces asociado a oliguria y/o a azoemia progresiva, y rara vez a insuficiencia renal aguda y/o muerte, incluyen aquellos con las siguientes condiciones: insuficiencia cardiaca, hiponatremia, terapia con altas dosis de diuréticos, diálisis, o importante depleción de volumen o salina de cualquier etiología.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA  
APROBADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 12337

ORIGINAL

3 2 7

000021

En estos pacientes se recomienda suspender el diurético (excepto en los pacientes con insuficiencia cardiaca), reducir la dosis del diurético o aumentar la ingesta salina antes de iniciar el tratamiento con TENCAS. En los pacientes que presentan aumento del riesgo de hipotensión el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica y el monitoreo debe continuar durante las dos primeras semanas de tratamiento mientras las dosis de enalapril y/o diuréticos están siendo incrementadas. Los mismos cuidados deben observarse en pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular, en quienes una excesiva reducción de la tensión arterial puede precipitar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce hipotensión sintomática el paciente debe colocarse en posición supina y, si es necesario, debe administrarse una infusión de solución salina normal por vía endovenosa. Un episodio transitorio de hipotensión no representa una contraindicación para incrementos adicionales de la dosis de enalapril, los cuales habitualmente pueden alcanzarse una vez que la tensión arterial ha sido estabilizada.

*Neutropenia – agranulocitosis:* otro inhibidor de la ECA, el captopril, ha producido agranulocitosis y depresión de la médula ósea especialmente en pacientes con trastornos de la función renal y enfermedad del colágeno concomitante. Si bien no puede demostrarse el mismo efecto para el enalapril, al momento dicho efecto tampoco pudo ser descartado.

*Insuficiencia hepática:* se han producido casos aislados de ictericia y necrosis hepática fulminante en pacientes medicados con inhibidores de la ECA. Los pacientes que presenten elevación de las enzimas hepáticas o desarrollen ictericia en el curso del tratamiento, deben suspender la administración del producto.

*Morbimortalidad fetal y neonatal:* los inhibidores de la ECA pueden producir aumentos en la morbimortalidad fetal y de los neonatos cuando son administrados a pacientes embarazadas. Los inhibidores de la ECA deben suspenderse apenas se detecta el embarazo. El uso de estas drogas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se ha asociado a diversas condiciones neonatales tales como hipotensión, hipoplasia craneal, anuria, falla renal reversible o irreversible, oligohidramnios y muerte.

Los niños con antecedentes de exposición *in útero* a inhibidores de la ECA deben ser controlados con el fin de detectar hipotensión, oliguria e hiperkalemia. Si se produce oliguria las medidas deben dirigirse hacia el control de la tensión arterial y la perfusión renal y puede requerirse el empleo de transfusiones o diálisis. El enalapril, cruza la barrera placentaria y puede extraerse de la circulación neonatal por diálisis peritoneal y

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA  
FARMACIA

LABORATORIOS CASASCO SAIC

Dr ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 12.487

teóricamente por exanguinotransfusión, si bien con el último procedimiento no hay experiencia suficiente.

### Precauciones

*Trastornos de la función renal:* los pacientes con insuficiencia cardiaca severa cuya función renal depende del sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden presentar, ante la administración de un inhibidor de la ECA, oliguria y/o azoemia progresiva y rara vez insuficiencia renal aguda y/o muerte. Pacientes hipertensos con estenosis uni o bilateral de la arteria renal experimentan aumentos de los niveles de nitrógeno ureico y creatinina al ser tratados con inhibidores de la ECA. Estas alteraciones son casi siempre reversibles con la suspensión del tratamiento y/o con la administración de diuréticos. En estos pacientes la función renal debe ser vigilada durante las primeras semanas de tratamiento. En pacientes con trastornos preexistentes de la función renal también se han observado aumentos transitorios y reversibles de la creatinina sérica y el nitrógeno ureico que revierten al administrar un diurético o discontinuar el enalapril.

*Hiperkalemia:* se han observado elevaciones de potasio sérico ( $> 5.7$  meq/l) en aproximadamente el 1% de los pacientes en los ensayos clínicos. La mayoría de estos casos resolvieron espontáneamente sin necesidad de suspender el tratamiento. Diversos factores de riesgo contribuyen al desarrollo de esta alteración incluyendo diabetes mellitus, insuficiencia renal, uso de diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio.

*Tos:* Puede observarse presumiblemente a causa de la inhibición de la degradación de bradiquinina endógena producida por los inhibidores de la ECA. Resuelve con la suspensión del tratamiento.

*Cirugía – Anestesia:* en pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, el enalapril puede bloquear la formación de angiotensina secundaria a la liberación compensadora de renina. Si se produce hipotensión y se considera producida por este mecanismo, puede ser corregida mediante la expansión de volumen.

Embarazo: ver advertencias, *Morbimortalidad fetal y neonatal.*

Lactancia: el enalapril y el enalaprilat han sido detectados en leche materna. A causa de reacciones adversas potencialmente severas para el lactante, debe evaluarse la posibilidad de suspender el amamantamiento o bien discontinuar el tratamiento.

Uso pediátrico: la seguridad y eficacia no ha sido establecida en niños.

Interacciones medicamentosas:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ALBANA GARCIA  
SECRETARÍA

LABORATORIOS CASASCO SAIC

Dr ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT PROF 12 22



- *Hipotensión – pacientes tratados con diuréticos:* los pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos en quienes dicho tratamiento recién a comenzado, pueden ocasionalmente experimentar una excesiva reducción de los niveles de tensión arterial con la administración de enalapril. Este efecto puede minimizarse suspendiendo el diurético o aumentando la ingesta de sal en forma previa a la iniciación del tratamiento con enalapril.
- *Otros agentes cardiovasculares:* el enalapril se ha empleado junto con betabloqueantes, metildopa, nitratos, bloqueantes cálcicos, hidralacina, prazosin y digoxina sin evidencia de interacciones adversas.
- *Agentes que aumentan el potasio sérico:* el enalapril disminuye la pérdida de potasio producida por las tiazidas. Los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtireno, amiloride), los suplementos de potasio, o las sales que contienen sustitutos de potasio pueden producir un aumento significativo del potásico sérico cuando se administran junto a inhibidores de la ECA. Por este motivo se aconseja el monitoreo frecuente del potásico sérico en estos pacientes. Los agentes ahorradores de potasio no deben usarse en pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con TENCAS.
- *Litio:* diversos agentes que producen eliminación de sodio, incluyendo a los inhibidores de la ECA, pueden producir toxicidad cuando se administran junto al litio. Por lo tanto se recomienda la medición de la litemia en pacientes que reciban tratamiento simultáneo con litio y enalapril.

**Reacciones adversas:** la seguridad del enalapril ha sido extensamente evaluada en más de 10.000 pacientes en diversos ensayos clínicos. Generalmente ha sido bien tolerado y la mayor parte de los efectos adversos han sido leves y transitorios.

- *Generales:* Fatiga, astenia, reacciones anafiláctoides.
- *Sistema cardiovascular:* hipotensión ortostática, síncope, dolor torácico, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, edema pulmonar, fibrilación auricular.
- *Sistema gastrointestinal:* dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, ileo, pancreatitis, insuficiencia hepática, hepatitis.
- *Sistema Nervioso:* cefalea, mareos, vértigo, depresión, ataxia.
- *Sistema respiratorio:* tos, bronquitis, disnea, neumonía, asma.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADELINA GARCIA

LABORATORIOS CASASCO SAIC  
Dr ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEUTICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
MAT PROF 12.437

- *Sistema hematológico*: neutropenia, trombocitopenia y depresión de médula ósea.
- *Piel*: rash, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo, eritema polimorfo.
- *Sistema urogenital*: infección urinaria, insuficiencia renal, oliguria, hiperkalemia, hiponatremia.

**Sobredosificación:** existen pocos datos disponibles con respecto a sobredosis en humanos. La manifestación más probable de sobredosificación es hipotensión, que se controla habitualmente por medio de la administración por vía intravenosa de solución salina normal. El enalaprilat puede ser extraído de la circulación general por medio de hemodiálisis. Se ha empleado la diálisis peritoneal para extraer este metabolito de la circulación neonatal.

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

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

#### **Presentación**

Comprimidos x 10 y 20 mg: envases con 10, 20, 30, 50, 60 y 100 comprimidos.

Fecha de última revisión: .././..

#### **Forma de conservación**

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis María Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 41.441

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARRIA  
BOYACÁ

LABORATORIOS CASASCO SAIC

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PRO. 12.12