



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

"2015 - AÑO DEL BICENTENARIO DEL CONGRESO DE LOS PUEBLOS LIBRES"

DISPOSICIÓN N° 6861

BUENOS AIRES, 27 AGO 2015

VISTO el Expediente n° 1-47-1580-14-1 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita se autoricen nuevas concentraciones para la especialidad medicinal denominada ARTERIOPRIL / ENALAPRIL MALEATO, forma farmacéutica COMPRIMIDOS, Certificado n° 56.720.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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.



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

## DISPOSICIÓN N° 6861

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos n° 1490/92 y n° 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. para la especialidad medicinal que se denominará ARTERIOPRIL las nuevas concentraciones de ENALAPRIL MALEATO 2,5 mg y 20 mg, para la forma farmacéutica COMPRIMIDOS, según datos característicos que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 56.720 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fs. 58 a 69 (se desglosa de fs. 58 a 59) y prospectos de fs. 71 a 82 (se desglosa de fs. 71 a 74).

ARTICULO 4º.- Inscríbase las nuevas concentraciones en el Registro



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

DISPOSICIÓN N° 686 1

Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5º.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-47-1580-14-1

DISPOSICIÓN N°

686 1

mv

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

### **ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6861** a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.720, y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L. la nueva concentración cuyos datos a continuación se detallan:

- LUGAR DE ELABORACIÓN: PFIZER S.R.L.: CARLOS BERG 3635/69/71, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ELABORACION COMPLETA)
- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 3023/12
- Expediente trámite de autorización n° 1-47-8103-11-1
  
- NOMBRE COMERCIAL (1): ARTERIOPRIL
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: ENALAPRIL MALEATO
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS
- CONCENTRACIÓN: ENALAPRIL MALEATO 2,5 mg
- EXCIPIENTES: LACTOSA MONOHIDRATO 56,02 mg, ALMIDON DE MAIZ 9,00 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,45 mg, TALCO 1,13 mg, SIMETICONA 50% POLVO 0,90 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 20,00 mg
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER ALU / ALU.



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

ENVASES QUE CONTIENEN 20, 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES; CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 25°.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.
  
- NOMBRE COMERCIAL (2): ARTERIOPRIL.
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: ENALAPRIL MALEATO.
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS.
- CONCENTRACIÓN: ENALAPRIL MALEATO 20 mg.
- EXCIPIENTES: LACTOSA ANHIDRA 214,40 mg, ALMIDON DE MAIZ 36,00 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,60 mg, TALCO 4,00 mg, SIMETICONA 50% POLVO 3,20 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 40,80 mg.
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER ALU / ALU. ENVASES QUE CONTIENEN 20, 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES; CONSERVAR EN LUGAR SECO CON TEMPERATURA NO SUPERIOR A 25°.



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

- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Certificado de Autorización n° 56.720, en la Ciudad de Buenos Aires, .....27 AGO 2015.....

*[Handwritten initials]*

Expediente n° 1-47-1580-14-1

DISPOSICIÓN N° 6861

mv

*[Handwritten signature]*

Ing ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



**PROYECTO DE ROTULOS**

**ARTERIOPRIL  
ENALAPRIL MALEATO 2,5 mg  
COMPRIMIDOS**

**686 1**

Venta bajo receta

Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido contiene:

Enalapril maleato	2,5	mg
Lactosa anhidra	56,02	mg
Almidón de maíz	9	mg
Dióxido de silicio coloidal	0,45	mg
Talco	1,13	mg
Simeticona 50% Polvo	0,9	mg
Celulosa microcristalina	20	mg

**LOTE**

**VENCIMIENTO**

**POSOLÓGIA:** Ver prospecto adjunto

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

**CONSERVACIÓN**

Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura no superior a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

**PRESENTACIÓN**

Estuche con 20 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.720

PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, (1426) Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases con 30, 50 y 60 comprimidos.

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

**PROYECTO DE ROTULOS**

**ARTERIOPRIL  
ENALAPRIL MALEATO 20 mg  
COMPRIMIDOS**

Venta bajo receta

Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido contiene:

Enalapril maleato	20	mg
Lactosa anhidra	214,4	mg
Almidón de maíz	36	mg
Dióxido de silicio coloidal	1,6	mg
Talco	4	mg
Simeticona 50% Polvo	3,2	mg
Celulosa microcristalina	40,8	mg

**LOTE**

**VENCIMIENTO**

**POSOLOGÍA:** Ver prospecto adjunto

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

**CONSERVACIÓN**

Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura no superior a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

**PRESENTACIÓN**

Estuche con 20 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.720

PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, (1426) Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases con 30, 50 y 60 comprimidos.

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal





## PROYECTO DE PROSPECTO

### ARTERIOPRIL ENALAPRIL MALEATO COMPRIMIDOS

# 686

Venta bajo receta

Industria Argentina

#### COMPOSICION

Cada comprimido contiene:

	<u>ARTERIOPRIL</u> <u>2,5 mg</u>	<u>ARTERIOPRIL</u> <u>5 mg</u>	<u>ARTERIOPRIL</u> <u>10 mg</u>	<u>ARTERIOPRIL</u> <u>20 mg</u>
Enalapril maleato	2,50 mg	5,00 mg	10,00 mg	20,00 mg
Lactosa anhidra	56,02 mg	227,70 mg	238,20 mg	214,40 mg
Almidón de maíz	9,00 mg	33,75 mg	36,00 mg	36,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,45 mg	1,50 mg	1,60 mg	1,60 mg
Talco	1,13 mg	3,75 mg	4,00 mg	4,00 mg
Simeticona 50% Polvo	0,90 mg	3,00 mg	3,20 mg	3,20 mg
Celulosa microcristalina	20,00 mg	25,30 mg	27,00 mg	40,80 mg

#### ACCION TERAPÉUTICA

Antihipertensivo. Vasodilatador.

#### INDICACIONES

ARTERIOPRIL está indicado en todos los grados de la hipertensión arterial esencial, en la hipertensión renovascular y en la insuficiencia cardíaca congestiva, en la que mejora los síntomas, reduce la mortalidad y disminuye la frecuencia de hospitalizaciones, cualquiera sea el grado de su sintomatología.

#### PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Luego de la administración oral, el enalapril es rápidamente absorbido e hidrolizado a enalaprilato, un antagonista de la enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II (ECA), no sulfhidrilico, altamente específico y de acción prolongada. La inhibición de la ECA se traduce en disminución de la angiotensina II plasmática, y de sus efectos vasopresor y estimulante de la secreción de aldosterona, con la consiguiente reducción de la presión arterial. La disminución de la presión arterial es de comienzo gradual y se mantiene durante 24 horas después de una toma única diaria. No se ha descrito disminución de los efectos en los tratamientos a largo plazo, ni efecto rebote con la interrupción del tratamiento. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva se benefician particularmente por la disminución de la precarga y la postcarga, con aumento del volumen minuto sin taquicardia refleja.

#### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Hipertensión arterial: 10 a 40 mg por día.

Insuficiencia cardíaca: Se administrarán 5 mg por día aumentando si es necesario la dosis progresivamente hasta 20 mg por día, repartidos en una o dos tomas.

En todos los casos se aconseja comenzar con una dosis pequeña e incrementarla hasta lograr la acción terapéutica deseada.

La iniciación del tratamiento puede realizarse con ARTERIOPRIL 2,5 mg.

ARTERIOPRIL 2,5 mg está indicado también como dosis de mantenimiento en algunos casos de hipertensión arterial leve o de insuficiencia cardíaca.

Hipertensión renovascular: Los pacientes con hipertensión renovascular son particularmente sensibles a los agentes inhibidores de la enzima de conversión, como es el caso de ARTERIOPRIL. Esta sensibilidad se expresa clínicamente en la respuesta hipotensora y en las modificaciones de la función renal. Por este motivo, el tratamiento debe ser vigilado cuidadosamente, comenzando con dosis de 2,5 mg y ajustando luego las dosis mediante aumentos progresivos realizados con mucha prudencia. Los pacientes con hipertensión renovascular suelen responder a la dosis de 20 mg por día en una sola toma. La función renal

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

036 1

42

debe vigilarse periódicamente en especial si se administran concomitantemente diuréticos (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Posología inicial: 2,5 mg o 5 mg: una vez al día.

Posología habitual: Hipertensión arterial leve: 10 mg por día

Hipertensión arterial moderada: 20 mg por día

Hipertensión arterial grave: 40 mg por día

Insuficiencia cardíaca: 5 mg una vez al día.

Pacientes con insuficiencia renal: Las dosis habitualmente útiles por día son las siguientes: Para insuficiencia renal con clearance de creatinina entre 30 y 80 ml/min: 5 - 10 mg de enalapril por día; clearance de creatinina entre 10 y 30 ml/min: 2,5 - 5 mg de enalapril por día; clearance de creatinina menor que 10 ml/min: 2,5 mg de enalapril los días de diálisis.

### CONTRAINDICACIONES

ARTERIOPRIL está contraindicado en los individuos hipersensibles al enalapril y en pacientes con antecedentes de edema angioneurótico relacionado con tratamientos previos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Embarazo. Lactancia.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La evaluación del paciente debe incluir el estudio de la función renal antes de la iniciación del tratamiento y durante su transcurso cuando resulte apropiado.

Se recomienda precaución en el uso de ARTERIOPRIL en pacientes deplecionados de sodio (pacientes bajo tratamiento previo con diuréticos, dietas hiposódicas estrictas, diálisis, diarrea o vómitos) en quienes la primera dosis aun pequeña puede causar hipotensión ortostática. Este riesgo es mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca, en quienes es frecuente la disminución del "pool" de sodio por tratamiento previo con diuréticos. En general, compensado el déficit de sodio, es posible reiniciar sin inconvenientes la administración de ARTERIOPRIL.

Es imprescindible un control estricto de los parámetros que evalúan la función renal o se correlacionan con la misma (creatinina sérica, clearance de creatinina, potasio sérico) en caso de insuficiencia renal grave, estenosis de la arteria renal, en pacientes con insuficiencia cardíaca cuya función renal dependa del eje renina-angiotensina-aldosterona o en pacientes tratados con diuréticos. En estos casos podría observarse, en raras ocasiones, un empeoramiento de la función renal que obliga a suspender la medicación.

Se deberá tener precaución en pacientes con insuficiencia renal, siendo necesario en estos casos ajustar la dosis según el clearance de creatinina (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Administrar con precaución a pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia vascular cerebral, en quienes puede resultar perjudicial el descenso brusco de la presión arterial, especialmente al iniciar el tratamiento.

Se han comunicado raros casos de edema angioneurótico de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En tales casos debe interrumpirse la administración de ARTERIOPRIL e instaurarse el tratamiento adecuado de inmediato.

Durante la cirugía y la anestesia debe vigilarse la aparición de hipotensión arterial que puede ser corregida con expansores de volumen.

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En caso de asociarse a otros medicamentos hipotensores, especialmente diuréticos, puede resultar una potenciación de la acción del medicamento, por lo que la asociación debe realizarse con prudencia. Debe administrarse con precaución en pacientes que reciban suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, pues puede producirse un aumento significativo del potasio sérico, particularmente en pacientes con deterioro de la función renal. ARTERIOPRIL puede disminuir la eliminación del litio. Por lo tanto, en los pacientes que reciban ambos medicamentos debe controlarse la concentración sérica de litio. Se ha descrito muy excepcionalmente un aumento en la sensibilidad a la insulina o a los diabeticostáticos orales en los pacientes diabéticos que además recibieron enalapril, lo que hipotéticamente podría determinar la aparición de síntomas de hipoglucemia.



Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



### EMBARAZO Y LACTANCIA

**Embarazo:** Los estudios toxicológicos preclínicos han evidenciado efectos perjudiciales sobre el producto de la concepción. Por tal motivo, el enalapril está contraindicado durante el embarazo. Si se detectara un embarazo, el tratamiento con ARTERIOPRIL deberá ser interrumpido lo antes posible.

**Lactancia:** El enalapril y, su metabolito, el enalaprilato se eliminan en la leche humana en cantidades mínimas. Por lo tanto, se recomienda no administrar enalapril a mujeres que se encuentran amamantando. Si el médico considerara que el uso de enalapril es esencial, deberá considerar la posibilidad de interrupción de la lactancia.

**Uso pediátrico:** No se dispone de estudios sobre la seguridad y eficacia del enalapril en niños, por lo tanto su uso no está recomendado.

**Uso geriátrico:** Administrar con precaución pues algunos pacientes ancianos han presentado una respuesta mayor al enalapril que los sujetos jóvenes.

### REACCIONES ADVERSAS

En los estudios clínicos el enalapril fue generalmente bien tolerado, siendo la frecuencia global de efectos secundarios similar a la del placebo. La mayor parte de las reacciones adversas fueron leves y transitorias, no requiriendo la interrupción del tratamiento. La frecuencia de las reacciones adversas no estuvo relacionada con la dosis diaria cuando se lo administró dentro de los rangos de dosificación usuales.

Las experiencias adversas que ocurrieron en más del 1% de los pacientes tratados con enalapril en estudios controlados fueron: cefaleas, mareos, hipotensión, astenia, diarrea, náuseas, vómitos, erupción cutánea, calambres musculares, tos, efectos ortostáticos.

En pacientes con función renal normal tratados con diuréticos se observó pequeña y transitoria elevación de la uremia, creatininemia y enzimas hepáticas, valores que vuelven a la normalidad al reducir la dosis o suspender la medicación.

Se han comunicado excepcionalmente efectos colaterales en los pacientes clínicos o durante el uso cotidiano del producto, cuya relación con el medicamento es generalmente improbable.

**Generales:** Reacciones anafilactoides, edema angioneurótico.

**Cardiovasculares:** Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (posiblemente secundarios a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo), trastornos del ritmo cardíaco, palpitaciones, dolor precordial.

**Digestivas:** Ileo, pancreatitis, hepatitis (hepatocelular o ictericia colestática), anorexia, dispepsia, constipación, estomatitis.

**Hematológicas:** Raros casos de neutropenia, trombocitopenia y depresión medular.

**Neurológicas/Psiquiátricas:** Depresión, confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesias.

**Respiratorias:** Broncoespasmo, disnea, rínores, ronquera, asma.

**Piel:** Diaforesis, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, urticaria, prurito, alopecia.

**Otros:** Impotencia, visión borrosa, disgeusia, glositis, tinnitus. Se ha comunicado un complejo sintomático que puede incluir anticuerpos, antinucleares positivos, aumento de la eritrosedimentación, artralgia/artritis, mialgia, fiebre, serositis, vasculitis, leucocitosis, eosinofilia, fotosensibilidad, exantema y otras manifestaciones dermatológicas.

**Hallazgos de los exámenes de laboratorio:** Las alteraciones observadas durante la administración de enalapril raramente fueron de importancia clínica. Se comunicaron incrementos de la creatinina y la urea sanguínea, de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina sérica, generalmente reversibles luego de la interrupción del tratamiento. También se han informado casos de hiperkalemia, de hiponatremia y de disminución de la hemoglobina y del hematocrito.

### SOBREDOSIFICACION

Existen datos limitados acerca de la sobredosis de enalapril en seres humanos. Los síntomas prominentes han sido hipotensión marcada (6 horas después de la ingestión de los comprimidos) y estupor. 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 a la realización o no del tratamiento general de rescate. Evacuación

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



gástrica (lavado gástrico o inducción del vómito). La hipotensión arterial se puede tratar con infusión intravenosa de solución salina y/o angiotensina II. El enalaprilato puede ser removido de la circulación mediante hemodiálisis. No se han descrito antidotos específicos.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4658-7777 / 4654-6648

**CONSERVACION**

Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura no superior a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

**PRESENTACIONES**

Envases que contienen 20, 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los tres últimos para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.720

PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.  
Dirección Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza.

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: 28/Enero/2014

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal