



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-7740-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 1 de Agosto de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-005564-18-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005564-18-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TERLOC DUO / AMLODIPINA - BENAZEPRIL Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, TERLOC DUO 2,5/10: AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 2,5 mg - BENAZEPRIL CLORHIDRATO 10 mg; TERLOC DUO 5/10: AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 5 mg - BENAZEPRIL CLORHIDRATO 10 mg; TERLOC DUO 10/20: AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 10 mg - BENAZEPRIL CLORHIDRATO 20 mg; aprobada por Certificado N° 46.182.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TERLOC DUO / AMLODIPINA - BENAZEPRIL Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, TERLOC DUO 2,5/10: AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 2,5 mg – BENAZEPRIL CLORHIDRATO 10 mg; TERLOC DUO 5/10: AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 5 mg - BENAZEPRIL CLORHIDRATO 10 mg; TERLOC DUO 10/20: AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 10 mg - BENAZEPRIL CLORHIDRATO 20 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-30419995-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-30420103-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.182, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005564-18-8

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.08.01 17:15:16 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117584  
Date: 2018.08.01 17:15:22 -0300

# teva



## PROYECTO DE PROSPECTO

**"TERLOC duo"**  
**AMLODIPINA**  
**BENAZEPRIL**  
**Cápsulas**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

### **FORMULA CUALI -CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene:

TERLOC duo 2,5/10 mg: Amlodipina (como Amlodipina besilato) 2,5 mg, Benazepril Clorhidrato 10 mg

TERLOC duo 5/10 mg: Amlodipina (como Amlodipina besilato) 5 mg, Benazepril Clorhidrato 10 mg

TERLOC duo 5/20 mg: Amlodipina (como Amlodipina besilato) 5 mg, Benazepril Clorhidrato 20 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, fosfato bicálcico anhidro, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, almidón de maíz, lactosa, dióxido de silicio coloidal, povinilpirrolidona reticulada, aceite de ricino hidrogenado, opadry II 85F28751, talco, rojo allura laca aluminica al 40% (en TERLOC duo 5/20 mg exclusivamente) c.s.

TERLOC duo 10/20 mg: Amlodipina (como Amlodipina besilato) 10 mg, Benazepril Clorhidrato 20 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, fosfato bicálcico anhidro, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, almidón de maíz, lactosa, dióxido de silicio coloidal, povinilpirrolidona reticulada, aceite de ricino hidrogenado, hidroxipropilmetilcelulosa, bióxido de titanio, triacetina, colorante Rojo punzó 4R c.s.

### **ACCION TERAPEUTICA**

Antihipertensivo. (Código ATC: C08CA01 para Amlodipina. Código ATC: C09AA07 para Benazepril.)

### **INDICACIONES**

TERLOC duo está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Esta asociación fija no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión. (ver Posología y forma de administración)

### **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES**

#### **ACCION FARMACOLOGICA:**

Amlodipina: La Amlodipina es un antagonista de los canales lentos del calcio de tipo dihidropiridínico. Los procesos contráctiles del músculo cardíaco y del músculo liso vascular dependen del desplazamiento de los iones calcio extracelulares hacia estas células a través de estos canales. La Amlodipina disminuye la contractilidad de la fibra muscular lisa del lecho vascular, ejerciendo una acción vasodilatadora periférica que causa la reducción de la resistencia arteriolar y la disminución de la presión arterial.

Luego de la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, la Amlodipina produce vasodilatación originando una reducción de la presión arterial

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE GRANDOSO Acreditado
--	---

supina y de pie. Estas reducciones en la presión arterial no están acompañadas de un cambio significativo en la frecuencia cardíaca o en los niveles de catecolaminas en plasma con la administración crónica. Las concentraciones en plasma se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como ancianos. En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de Amlodipina dieron como resultado una disminución de la resistencia vascular renal y un aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo plasmático renal efectivo sin cambio en la fracción de filtración o proteinuria.

Al igual que con otros bloqueadores de los canales del calcio, Amlodipina generalmente ha demostrado un pequeño aumento en el índice cardíaco sin influencia significativa sobre  $dP/dt$  o sobre la presión o el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo en pacientes con función ventricular normal. En estudios hemodinámicos, la Amlodipina no se asoció con un efecto inotrópico negativo cuando se la administró dentro del rango de dosis terapéuticas a animales intactos y humanos, incluso cuando se la administró concomitantemente con beta bloqueantes a humanos. La Amlodipina no modifica la función del nodo sinusal (SA) o la conducción atrioventricular (AV) en animales intactos o humanos. En los estudios clínicos en los cuales se administró Amlodipina combinada con beta bloqueantes a pacientes ya sea con hipertensión o con angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos. La Amlodipina ha demostrado efectos clínicos beneficiosos en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

**Benazepril:** Tanto el Benazepril como su metabolito hepático activo, el Benazaprilato, son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II (ECA). Su efecto beneficioso en el tratamiento de la hipertensión arterial resulta de su acción vasodilatadora periférica al disminuir los niveles de angiotensina II circulante. La disminución de la angiotensina II circulante conduce a un incremento variable de la renina plasmática. Debido a la similitud entre la ECA y la quininasa, el efecto farmacológico de los inhibidores de la ECA podría también estar relacionado con la inhibición de la degradación de bradiquinina, que resulta ser un potente péptido endógeno vasodilatador periférico.

Una o varias dosis de 10 mg o más de Benazepril causan inhibición de la actividad de la ECA en plasma en por lo menos 80%-90% durante 24 horas como mínimo después de la administración. Durante 4 horas como máximo después de una dosis de 10 mg, las respuestas vasopresoras a la angiotensina exógena fueron inhibidas en un 60%-90%. La administración de Benazepril a pacientes con hipertensión leve a moderada da como resultado una reducción tanto de la presión arterial supina como de pie en aproximadamente el mismo grado, sin taquicardia compensatoria. La hipotensión postural sintomática es infrecuente, aunque ésta puede ocurrir en pacientes con depleción de sal y/o volumen (ver ADVERTENCIAS, Hipotensión). Los efectos antihipertensivos de Benazepril no fueron notablemente diferentes en pacientes que recibieron dietas hiper o hiposódicas. En voluntarios humanos normales, dosis únicas de Benazepril causaron un aumento del flujo sanguíneo renal pero no tuvieron efecto sobre la tasa de filtrado glomerular.

La asociación de ambas drogas se basa en el principio de que el uso concurrente de bajas dosis de dos drogas antihipertensivas con mecanismo de acción diferente, permite lograr efectos similares o mayores (aditivos o sinérgicos) que los obtenidos

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLAMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE GUANDOSO Aprobado
--	---

IE-2018-30419995-APN-DERM#ANMAT

con dosis elevadas cada una de las drogas por separado, y en general con menor incidencia de efectos secundarios dependientes de la dosis.

**PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:** La absorción de Amlodipina y Benazepril contenidos en TERLOC duo no resulta diferente de la absorción de cada uno de dichos principios activos administrados por separado.

**Absorción:** *Amlodipina:* Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. *Benazepril:* Luego de la administración oral, las concentraciones máximas en plasma se alcanzan en 0,5-2 horas. El desdoblamiento del grupo éster (principalmente en el hígado) convierte a Benazepril en su metabolito activo, benazeprilato, el cual alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1,5-4 horas. El grado de absorción de Benazepril es por lo menos del 37%.

**Distribución:** *Amlodipina:* El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 21 l/Kg. Los estudios in vitro indican que aproximadamente el 98% de Amlodipina circulante se une a proteínas plasmáticas en los pacientes hipertensos. *Benazepril:* El volumen de distribución aparente es de aproximadamente 0,7 l/kg. Aproximadamente el 93% de Amlodipina circulante se une a las proteínas plasmáticas y la fracción unida de benazeprilato es ligeramente superior. Sobre la base de estudios in vitro, el grado de unión a proteínas de benazeprilato no deben afectarse por la edad ni por la disfunción hepática.

**Biotransformación/metabolismo:** *Amlodipina:* Se metaboliza (aproximadamente 90%) extensamente en el hígado a metabolitos inactivos. *Benazepril:* Se metaboliza extensamente para formar benazeprilato como el metabolito principal, el cual se produce por hidrólisis enzimática, principalmente en el hígado. Dos metabolitos menores son los conjugados acil-glucurónidos de Benazepril y benazeprilato.

**Eliminación:** *Amlodipina:* La eliminación del plasma es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos de Amlodipina se excretan en la orina. La vida media de eliminación efectiva es de 2 días. *Benazepril:* Se elimina principalmente por eliminación metabólica. Benazeprilato se elimina por vía renal y biliar; la excreción renal es la principal vía en pacientes con función renal normal. En la orina, Benazepril representa menos del 1% y benazeprilato representa alrededor del 20% de una dosis oral. La eliminación de Benazepril desde el plasma se completa después de 4 horas. La eliminación de benazeprilato es bifásica, con una vida media inicial de alrededor de 3 horas y una semivida terminal de aproximadamente 22 horas.

**Proporcionalidad de la dosis:** La Amlodipina y el Benazepril exhiben una farmacocinética proporcional a las dosis de exposición entre el intervalo de dosis terapéutica de 5 y 10 mg y 10 mg y 20 respectivamente.

**Poblaciones especiales:**

**Pacientes geriátricos:** No se realizaron estudios clínicos específicos para comprender el impacto de la edad sobre la farmacocinética de Amlodipina y Benazepril como combinación de dosis fija. Como componente individual, Amlodipina se metaboliza extensamente en el hígado. En los ancianos, la depuración de Amlodipina se reduce con los consiguientes aumentos de los niveles plasmáticos máximos, la vida media de eliminación y el área bajo a curva de

IVAX Argentina S.A.  
ROSANA COLOMBO  
Farmacéutica  
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.  
JORGE GRANDOSO  
IF 2018-30419995-APN-DERM#ANMAT

concentración plasmática. Así, en los pacientes mayores, se requiere una dosis de inicio más baja. Como componentes individuales, Benazepril y benazeprilato se excretan principalmente por el riñón. Dado que los pacientes ancianos son más propensos a padecer disminución de la función renal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y ésta puede ser útil para controlar la función renal.

Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada por lo general pueden tratarse con las dosis recomendadas. En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min), no se recomienda este medicamento.

Insuficiencia hepática: Aunque la farmacocinética del benazeprilato no se ve afectada esencialmente, se debe tener precaución cuando se administre a pacientes con insuficiencia hepática debido a la vida media prolongada de Amlodipina en estos pacientes.

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis habitualmente efectiva de Amlodipina para el tratamiento de la hipertensión oscila entre 2,5 a 10 mg por día, mientras que la del Benazepril varía de 10 a 80 mg. Ambos fármacos son efectivos administrados en una única toma diaria. En ensayos clínicos con la combinación Amlodipina/Benazepril utilizando Amlodipina en dosis de 2,5-5 mg y Benazepril en dosis de 10-20 mg, se observó un incremento dosis dependiente del efecto antihipertensivo.

Titulación de la dosis: Puede iniciarse el tratamiento con TERLOC duo en los pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con Amlodipina (u otra dihidropiridina) o con Benazepril (u otro inhibidor de la ECA), administrados como monoterapia. En los pacientes cuya presión arterial está suficientemente controlada con Amlodipina, pero que experimentan edema, el tratamiento con TERLOC duo puede alcanzar un control similar (o mejor) de la presión arterial sin edema. Es aconsejable reducir la dosis de Amlodipina al agregar la administración de Benazepril al esquema terapéutico, para minimizar el riesgo de una respuesta excesiva.

La posología de TERLOC duo deberá adecuarse a la respuesta clínica. Los niveles constantes de Benazepril y Amlodipina se alcanzan después de aproximadamente 2 y 7 días de tratamiento, respectivamente.

Tratamiento de Reemplazo: Los pacientes bajo tratamiento concomitante con Amlodipina y Benazepril en comprimidos separados pueden ser tratados con TERLOC duo en las mismas dosis que recibían de los componentes por separado.

Insuficiencia renal, hepática u otros trastornos metabólicos: En los pacientes con trastornos de la función renal con clearance de creatinina > 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (creatinina sérica de aproximadamente ≤ 3 mg/dl ó 265 µmol/l) no es necesario modificar el esquema de tratamiento con TERLOC duo. El uso de TERLOC duo no es aconsejable en pacientes con deterioro renal más severo.

En pacientes ancianos, debilitados, de contextura pequeña o con trastornos de la función hepática, la dosis inicial recomendada de Amlodipina, como monoterapia o como componente de un tratamiento combinado, es de 2.5 mg/día.

**CONTRAINDICACIONES**

TERLOC duo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Benazepril, a cualquier otro inhibidor de la ECA, o a la Amlodipina.

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE GRANDOSO AB-2018-30419995-APN-DERM#ANMAT
--	--

Antecedentes de angioedema con o sin tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.

No debe indicarse a pacientes con insuficiencia renal severa con clearance de creatinina  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (creatinina sérica  $> 3$  mg/dl ó 265  $\mu$ mol/l). Embarazo, lactancia. Niños.

## ADVERTENCIAS

Reacciones anafilácticas y angioedema: debido a que los inhibidores de la ECA afectan el metabolismo de sustancias eicosanoides y bradiquinina, los pacientes que los reciben pueden sufrir una variedad de reacciones adversas relacionadas a este efecto que se presentan, por lo general, después de las primeras dosis, pero que también pueden aparecer más tarde durante el tratamiento. Se ha informado angioedema del rostro, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y la laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, encontrándose con un mayor riesgo de sufrir angioedema aquellos pacientes con antecedentes previos de anafilaxia no relacionada al uso de inhibidores de la ECA. Ante la presencia de reacciones anafilácticas o angioedema el tratamiento con TERLOC duo debe ser suspendido, instaurándose la terapéutica apropiada hasta la resolución de los síntomas. El uso de antihistamínicos puede ser útil en casos leves de angioedema de la cara o los labios, pero cuando existe compromiso de la lengua, la laringe o la glotis debe utilizarse solución de epinefrina 1:1000 por vía subcutánea, y tomar las medidas de prevención necesarias para evitar accidentes graves por obstrucción de la vía aérea. Existen antecedentes de casos aislados de reacciones anafilactoides en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA sometidos a tratamiento desensibilizante con veneno de himenópteros, en pacientes dializados con membranas de alto flujo, y en pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad con absorción de sulfato de dextrano.

Cardiopatía isquémica: En raras ocasiones, y particularmente en pacientes con enfermedad obstructiva severa de las arterias coronarias, se ha observado un incremento de la frecuencia, duración y/o severidad de los episodios anginosos o el desarrollo de infarto agudo de miocardio, al iniciar el tratamiento con antagonistas de los canales del calcio o al aumentar la dosis de los mismos. Las causas de este raro efecto no han sido dilucidadas.

Hipotensión: En raras oportunidades TERLOC duo puede causar hipotensión sintomática. Es más probable que la hipotensión sintomática se presente en pacientes deplecionados de volumen y/o sal como resultado de un tratamiento diurético prolongado, dietas hiposódicas, diálisis, diarrea o vómitos. La depleción de volumen y/o sal se deberá corregir antes de iniciar la terapia con TERLOC duo.

Dado que la vasodilatación inducida por la administración de Amlodipina se inicia en forma gradual, raras veces se han informado casos de hipotensión aguda después de la administración oral de Amlodipina. Sin embargo, se deberá actuar con precaución al administrar TERLOC duo como, con cualquier otro vasodilatador periférico, particularmente en pacientes con estenosis aórtica severa.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la ECA puede causar hipotensión excesiva, que se puede asociar con oliguria, aumento de la urea y (raras veces) insuficiencia renal aguda. En estos pacientes, el tratamiento con TERLOC duo se deberá iniciar bajo supervisión médica que se prolongará durante las

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE E. 1800641995-APN-DERM#ANMAT Apoderado
--	--

primeras 2 semanas de tratamiento, y cada vez que se aumente la dosis de Benazepril, se agregue la administración de un diurético o se incremente sus dosis. Si se presenta hipotensión, se deberá colocar al paciente en posición supina y, en caso necesario, se deberá tratar con infusión intravenosa de solución salina fisiológica. El tratamiento con TERLOC duo, por lo general, se puede continuar después de restablecer la presión arterial y el volumen.

Neutropenia/Agranulocitosis: Debido a los antecedentes de agranulocitosis y depresión de la médula ósea observados con el captopril (otro inhibidor de la ECA) en pacientes con insuficiencia renal asociada a enfermedades como lupus eritematoso sistémico y esclerodermia, se deberá considerar el monitoreo del recuento de glóbulos blancos en pacientes con enfermedades del colágeno, especialmente si la enfermedad está asociada con deterioro de la función renal.

Insuficiencia hepática: Raras veces, los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestásica y progresa hasta la necrosis hepática. Los pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA que desarrollen ictericia o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas deberán discontinuar la administración del inhibidor de la ECA y recibir un seguimiento médico apropiado.

### PRECAUCIONES

Deterioro de la función renal: TERLOC duo deberá emplearse con precaución en pacientes con enfermedades renales severas. En pacientes hipertensos con estenosis arterial renal unilateral o bilateral, el tratamiento con Benazepril puede producir incrementos del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina sérica. Estos aumentos son en general reversibles al discontinuar el tratamiento con Benazepril. Cuando se administre TERLOC duo a estos pacientes se deberá monitorear la función renal durante las primeras semanas de tratamiento. Algunos pacientes hipertensos sin enfermedad vascular renal preexistente evidente tratados con Benazepril, han desarrollado incrementos del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina sérica, por lo general de carácter leve y transitorios, especialmente cuando el Benazepril se administró en forma concomitante con un diurético. En estas situaciones puede ser necesario reducir la dosis de TERLOC duo. El estudio del paciente hipertenso siempre deberá incluir la evaluación de la función renal.

Hipercalemia: En los ensayos clínicos realizados con la asociación de Benazepril y Amlodipina se presentó hipercalemia (potasio sérico al menos 0.5 mEq/l mayor que el límite superior del valor normal) en aproximadamente el 1.5% de los pacientes hipertensos que recibieron la asociación. Los aumentos de potasio sérico fueron, por lo general, reversibles. Los factores de riesgo del desarrollo de hipercalemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus, y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos con potasio, y/o sustitutos de la sal que contienen potasio.

Insuficiencia cardíaca: Por lo general, todos los antagonistas del calcio se deberán usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Deterioro de la función hepática: Como la Amlodipina se metaboliza en forma extensa en el hígado y la vida media de eliminación plasmática (t<sub>1/2</sub>) es de 56 horas en pacientes con deterioro de la función hepática, se deberá actuar con precaución

IVAX Argentina S.A.  
ROSANA COLOMBO  
Farmacéutica  
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.  
JORGE PRONIN 0019995-APN-DERM#ANMAT  
Aprobado



al administrar TERLOC duo en pacientes con alteración severa de la función hepática.

**Tos:** Se ha informado tos no productiva persistente con todos los inhibidores de la ECA, la cual siempre se resuelve después de discontinuar el tratamiento. La tos inducida por el inhibidor de la ECA se deberá considerar en el diagnóstico diferencial de la tos.

**Cirugía/anestesia:** Durante la cirugía o la anestesia con agentes que producen hipotensión, el Benazepril bloqueará la formación de angiotensina II resultante de la liberación compensatoria de renina. La hipotensión que se presenta como resultado de este mecanismo se puede corregir con expansores de volumen.

**Toxicidad reproductiva y del desarrollo:** No se observaron efectos teratogénicos directos en ratas y conejos. Los efectos observados después de la administración fueron consistentes con los reportados para los componentes individuales. En un estudio en ratas, la administración se asoció con un aumento en el trabajo de parto anormal a un nivel de dosis que es aproximadamente 12,5 y 2 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base al peso corporal y a comparaciones del área de superficie corporal, respectivamente. Este efecto es probablemente debido al componente de Amlodipina del medicamento.

Otros dos estudios en ratas han reportado un margen de seguridad mayor entre los niveles de dosis asociados con distocia en ratas y la dosis máxima recomendada en humanos.

**Carcinogénesis:** No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad para TERLOC duo. No se halló evidencia de un efecto tumorigénico cuando se administró Benazepril, a ratas y ratones durante 104 semanas en dosis de hasta 150 mg/kg/día (250 veces la dosis máxima recomendada humana total).

**Mutagenicidad:** No se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad para TERLOC duo. En una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo*, no se detectó potencial mutagénico con Benazepril. No se observaron hallazgos relevantes en los estudios de mutagenicidad con Amlodipina.

**Mujeres en edad fértil (y medidas anticonceptivas en su caso):** En mujeres que planean embarazarse, no deben utilizarse inhibidores de la ECA (incluyendo TERLOC duo). Las mujeres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos potenciales y sólo deben administrarse inhibidores de la ECA (incluyendo TERLOC duo) después de un asesoramiento cuidadoso y la consideración de los riesgos y beneficios individuales.

**Embarazo:** Los inhibidores de la ECA pueden producir morbilidad y mortalidad fetal o neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas, por lo tanto TERLOC duo está contraindicado durante el embarazo. Es conveniente constatar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con TERLOC duo.

**Lactancia:** El Benazepril y el Benazaprilato se eliminan en la leche materna en cantidades mínimas (equivalentes al 0.1% de las dosis maternas). Amlodipina es excretada en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante ha sido estimada con un rango intercuartílico de 3% a 7%, con un máximo de 15%. El efecto de Amlodipina en el lactante es desconocido. Por lo tanto, el médico deberá decidir sobre la conveniencia de interrumpir la lactancia durante el tratamiento con TERLOC duo, o la elección de un tratamiento alternativo.

IVAX Argentina S.A.  
ROSANA C. LOMBO  
Farmacéutica  
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.  
JORGE E. 2018-3001995-APN-DERM#ANMAT  
Apoderado

**Fertilidad:** No hay información acerca de la incidencia de TERLOC duo en la fertilidad humana. En un estudio en ratas, la combinación Amlodipina / Benazepril no mostró efectos adversos sobre los parámetros de apareamiento o la fertilidad a niveles de dosis de 5 mg/kg de Benazepril y 2,5 mg/kg día de Amlodipina. En estudios con animales, no hubo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas a dosis de hasta 10 mg/kg de Amlodipina/kg/día. El Benazepril no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad y la concepción. Los estudios de fertilidad han demostrado que la Amlodipina causó la disminución del tamaño de camada y muerte intrauterina en estudios de fertilidad en ratas, que pueden estar asociados con su capacidad para prolongar tanto el período de gestación como la duración del parto en las ratas. Mientras que se han demostrado efectos ligeros sobre la producción de espermatozoides en investigaciones en animales, no se observaron efectos sobre la fertilidad masculina en estudios de apareamiento.

**Uso pediátrico:** No se han establecido la seguridad y la eficacia de la asociación Amlodipina/Benazepril en niños, por lo tanto su uso está contraindicado.

**Uso geriátrico:** La experiencia clínica no ha identificado diferencias significativas en la eficacia y seguridad de la asociación Amlodipina/Benazepril entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. No obstante, no se puede excluir una mayor sensibilidad de algunos pacientes de edad avanzada.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

La farmacocinética de Amlodipina y Benazepril no se modifican tras la administración concomitante.

**Amlodipina:**

**Efectos de Amlodipina sobre otros medicamentos:**

El efecto hipotensor de Amlodipina se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

En estudios clínicos de interacción, Amlodipina no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

Existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando este se administra de forma conjunta con Amlodipina. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de Amlodipina a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.

Interacciones observadas a considerar:

**Simvastatina:** La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de Amlodipina con 80 mg de Simvastatina causó un aumento del 77% en la exposición a la Simvastatina en comparación con Simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de Simvastatina de 20 mg al día en pacientes que toman Amlodipina.

Interacciones previstas a considerar:

**Inhibidores de CYP3A4:** La administración conjunta de una dosis de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de Amlodipina en pacientes ancianos hipertensos dio como resultado en un aumento de 1,6 veces en la exposición sistémica a Amlodipina. Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Amlodipina en mayor medida que diltiazem. Por lo tanto se debe tener precaución cuando se administre Amlodipina conjuntamente con inhibidores del CYP3A4.

**Inductores de CYP3A4:** Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipina puede variar. Por lo tanto,

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica, Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE... 30419995- APN-DERM#ANMAT Aprobado
---	--

se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum (hierba de San Juan)).

**Benazepril:**

Interacciones observadas a considerar:

**Litio:** Se han informado niveles aumentados de litio en suero y síntomas de toxicidad por litio en pacientes que recibieron inhibidores de la ECA durante el tratamiento con litio. TERLOC duo y litio deberán ser administrados concomitantemente con precaución, y se recomienda el control frecuente de los niveles de litio en plasma.

**Oro:** Se han notificado reacciones nitrítoideas (los síntomas incluyen Enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en raras ocasiones en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y la terapia concomitante con inhibidores de la ECA.

Interacciones previstas a considerar:

**Agentes con propiedades antihipertensivas:** TERLOC duo puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas. Aunque este efecto aditivo puede ser clínicamente deseable a veces, las dosificaciones deben ajustarse en consecuencia. Los pacientes en tratamiento con diuréticos, especialmente aquellos en los que el tratamiento con diuréticos se instituyó recientemente, ocasionalmente pueden experimentar una reducción excesiva de la presión arterial después de la iniciación de la terapia con TERLOC duo. La posibilidad de efectos hipotensores con TERLOC duo puede minimizarse ya sea suspendiendo el diurético o bien aumentando la ingesta de sal antes de la iniciación del tratamiento con TERLOC duo.

**Fármacos que causan hipercaliemia y desequilibrio electrolítico:** Benazepril puede atenuar la pérdida de potasio causada por los diuréticos tiazídicos. Los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amilorida, triamtireno, y otras), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos (por ejemplo, ciclosporina, heparina) pueden aumentar el riesgo de hiperpotasemia. Si está indicado el uso concomitante de estos agentes, el potasio sérico del paciente debe controlarse con frecuencia.

**Probenecid:** En general, probenecid pre-tratamiento puede mejorar la respuesta farmacodinámica de inhibidores de la ECA. Puede ser necesario el ajuste de dosis.

**Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs):** El efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA puede reducirse cuando se administran de forma concomitante con indometacina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En un ensayo clínico controlado, indometacina no interfirió con el efecto antihipertensivo de Benazepril. No se encontró interacción farmacocinética entre ácido acetilsalicílico y Benazepril en voluntarios sanos. La combinación de fármacos antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la ECA, Benazepril (incluido) puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal e hiperpotasemia. Por lo tanto, se recomienda el control de la función renal y el nivel de potasio.

**Agentes antidiabéticos:** En casos raros, los pacientes diabéticos que reciben un inhibidor de ECA (incluyendo Benazepril) concomitantemente con insulina o antidiabéticos orales pueden desarrollar hipoglucemia. Por lo tanto, tales pacientes deben ser advertidos acerca de la posibilidad de reacciones hipoglucémicas y deben controlarse en consecuencia.

IVAX Argentina S.A.  
ROSANA COLOMBO  
Farmacéutica  
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.  
JOSÉ B. ANDRÉS  
Apoderado

APN-DERM#ANMAT



**Inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV:** El riesgo de angioedema puede aumentar en pacientes que recibieron administración conjunta de inhibidores de la ECA e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (por ejemplo, vildagliptina).

**Eritropoyetina:** La respuesta del paciente a la eritropoyetina puede disminuir cuando se usa eritropoyetina de forma concomitante con inhibidores de la ECA (incluyendo Benazepril).

**Otros:** Las propiedades farmacocinéticas de Benazepril no se ven afectadas por los siguientes fármacos: Hidroclorotiazida, furosemida, clortalidona, digoxina, propranolol, atenolol, nifedipina, Amlodipina, Naproxeno, ácido acetilsalicílico, o cimetidina. Asimismo, la administración de Benazepril no afecta sustancialmente a la farmacocinética de estos medicamentos.

**Información específica relacionada con el producto:** Contiene lactosa. Aquellos pacientes con condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa galactosa no deben consumir este producto.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas informadas con la asociación de Benazepril y Amlodipina fueron por lo general leves y transitorias y no hubo relación entre estas reacciones y la edad, el sexo, la raza o la duración del tratamiento. Fue necesario discontinuar el tratamiento a causa de los efectos colaterales en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con la asociación de Benazepril y Amlodipina, y en el 3% de los pacientes tratados con placebo. Las razones más comunes para interrumpir el tratamiento fueron la tos y el edema.

La siguiente tabla muestra los efectos colaterales considerados con una relación posible o probable con la asociación de Benazepril y Amlodipina, que se presentaron en más del 1% de los pacientes en los ensayos controlados con placebo.

Incidencia porcentual en ensayos controlados con placebo:

	Benazepril/ Amlodipina N= 760	Benazepril N= 554	Amlodipina N=475	Placebo N= 408
Tos	3,3	1,8	0,4	0,2
Cefalea	2,2	3,8	2,9	5,6
Mareos	1,3	1,6	2,3	1,5
Edema*	2,1	0,9	5,1	2,2

\*El término edema se refiere a toda clase de edemas, tales como edema dependiente, angioedema, edema facial.

La incidencia de edema fue estadísticamente mayor en pacientes tratados con Amlodipina como tratamiento único que en pacientes tratados con la asociación Amlodipina - Benazepril. La aparición de edema y otros efectos colaterales determinados, se asocian con el tratamiento único a base de Amlodipina en forma dependiente de la dosis y parecen afectar a las mujeres más que a los hombres. La adición de Benazepril disminuyó la incidencia de estos efectos colaterales como se muestra en la siguiente tabla. El efecto protector del Benazepril fue independiente de la dosis dentro del rango de las dosis probadas.

IVAX Argentina S.A.  
ROSANA COLOMBO  
Farmacéutica  
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.  
JORGE CÁNDIDO  
IP-2018-30110095-APN-  
Aprobado

DERM#ANMAT

Incidencia porcentual por sexo de ciertas reacciones adversas

	Benazepril/ Amlodipina		Benazepril		Amlodipina		Placebo	
	Varones N=329	Mujeres N=431	Varones N=269	Mujeres N=285	Varones N=277	Mujeres N=198	Varones N=217	Mujeres N=191
Edema	0,6	3,2	0,0	1,8	2,2	9,1	1,4	3,1
Rubor	0,3	0,0	0,0	0,7	0,4	2,0	0,5	0,0
Palpitaciones	0,3	0,5	0,4	1,4	0,4	2,0	0,5	0,5
Somnolencia	0,3	0,0	0,4	0,4	0,4	0,5	0,0	0,0

Otros efectos colaterales considerados con una relación posible o probable con la asociación de Benazepril y Amlodipina que se presentaron en ensayos controlados con placebo, fueron los siguientes: Angioedema (incluye edema de los labios o el rostro sin otras manifestaciones de angioedema). Astenia y fatiga. Sequedad bucal, náuseas, dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia y esofagitis. Raras veces ha habido informes de pancreatitis en pacientes que recibieron inhibidores de la ECA. Raras veces ha habido informes de anemia hemolítica en pacientes que recibieron inhibidores de la ECA. Hipopotasemia. Calambres musculares. Insomnio, ansiedad, temblores, disminución de la libido, impotencia. Faringitis. Rubor, accesos de calor, erupción cutánea (rash), nódulos de la piel y dermatitis. Poliuria.

En los ensayos clínicos se observaron otras reacciones informadas con poca frecuencia (relación causal improbable), entre las que se encuentran dolor de pecho, extrasístoles ventriculares, gota, neuritis y tinnitus.

Hallazgos en los Análisis Clínicos: Electrolitos Séricos: Ver Precauciones. Creatinina: Se observaron aumentos leves y reversibles de la creatinina sérica en pacientes con hipertensión esencial tratados con la asociación de Benazepril y Amlodipina. Es más probable que los incrementos de la creatinina se presenten en pacientes con insuficiencia renal o en aquéllos tratados previamente con diuréticos y, basados con la experiencia con otros inhibidores de la ECA, se espera que sea especialmente probable en pacientes con estenosis arterial renal (ver Precauciones y Advertencias). Otros (relaciones causales desconocidas): Se han informado elevaciones de la bilirrubina sérica y del ácido úrico e incidentes aislados de aumento de las enzimas hepáticas.

**Información adicional de los componentes individuales:**

Las reacciones adversas se enumeran a continuación, según la clasificación de órganos y sistemas MedDRA. Dentro de cada clasificación de órgano del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las experiencias más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada experiencia adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ).

Benazepril: Con la monoterapia con Benazepril y/o otros inhibidores de la ECA, se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales:

IVAX Argentina S.A.  
ROSANA COLOMBO  
Farmacéutica  
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.  
JORGE SORIANO  
Aprobado  
1995-APN-DERM#ANMAT

Reacciones adversas al fármaco reportadas a partir de estudios clínicos para Benazepril:

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Muy raros: Anemia hemolítica, trombocitopenia.

*Trastornos del sistema inmune:* Raros: Angioedema, o edema de labios; edema facial.

*Trastornos psiquiátricos:* Raros: Insomnio, nerviosismo y parestesia.

*Trastornos del sistema nervioso:* Frecuentes: Cefalea, mareos. Raros: Somnolencia. Muy raros: Disgeusia.

*Trastornos auditivos y laberínticos:* Muy raros: Tinnitus.

*Trastornos cardíacos:* Frecuentes: Palpitaciones, síntomas ortostáticos. Raros: Hipotensión ortostática, dolor torácico, angina de pecho, arritmia. Muy raros: Infarto de miocardio.

*Trastornos vasculares:* Frecuentes: Enrojecimiento.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Frecuentes: Tos, síntomas de infección del tracto respiratorio superior.

*Trastornos gastrointestinales:* Frecuentes: Trastornos gastrointestinales. Raros: Diarrea, constipación, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Muy raros: Pancreatitis.

*Trastornos hepatobiliares:* Raros: Hepatitis (predominantemente colestásica), ictericia colestásica.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Frecuentes: Erupción cutánea, prurito, reacción de fotosensibilidad. Raros: Pénfigo. Muy raros: Síndrome de Stevens Johnson.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* Raros: Artralgia, artritis, mialgia.

*Trastornos renales y urinarios:* Frecuentes: Polaquiuria. Raros: Aumento de la urea nitrogenada en sangre, aumento de la creatinina sérica. Muy raros: Insuficiencia renal.

*Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:* Frecuentes: Fatiga  
Reacciones adversas al fármaco a partir de reportes espontáneos y literatura (frecuencia desconocida) reportadas para el producto Benazepril como monoterapia:

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* agranulocitosis, neutropenia.

*Trastornos del sistema inmune:* Angioedema del intestino delgado, reacciones anafilactoides.

*Trastornos metabólicos y nutricionales:* Hipercaliemia

*Trastornos oculares:* Alteración de la visión

*Investigaciones:* urea nitrogenada en sangre (BUN) y creatinina sérica.

*Hallazgos de laboratorio:* Como con otros inhibidores de la ECA, aumentos menores, los cuales fueron reversibles con la interrupción del tratamiento, se observaron en <0,1% de los pacientes con hipertensión esencial tratados solo con Benazepril. Es más probable que estos aumentos aparezcan en pacientes que también reciben diuréticos o en pacientes con estenosis de la arteria renal.

Amlodipina: Con la monoterapia con Amlodipina se han reportado los siguientes eventos adversos adicionales, independientemente de su asociación causal con el fármaco en estudio.

*Resumen tabulado de reacciones adversas:*

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Dirección Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE GRANDOSO Apodado IE 2018-30419995-APN-DERM#ANMAT
--	---

Experiencias adversas (frecuencia desconocida) reportadas para Amlodipina como monoterapia:

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Muy rara: Trombocitopenia, leucocitopenia.

*Trastornos del sistema inmune:* Muy rara: Reacciones alérgicas.

*Trastornos metabólicos y nutricionales:* Muy rara: Hiperglucemia.

*Trastornos psiquiátricos:* Poco frecuente: Insomnio, cambios de humor incluyendo ansiedad.

*Trastornos del sistema nervioso:* Frecuentes: cefalea, somnolencia, mareos. Poco frecuente: Temblor, hipoestesia, disgeusia, parestesia, síncope. Muy raros: Neuropatía periférica, hipertonía.

*Trastornos oculares:* Poco frecuente: Deterioro visual, diplopía.

*Trastornos auditivos y laberínticos:* Poco frecuente: Tinnitus.

*Trastornos cardíacos:* Frecuentes: Palpitaciones. Muy rara: Arritmia, fibrilación auricular, bradicardia, taquicardia ventricular, infarto de miocardio.

*Trastornos vasculares:* Frecuente: Enrojecimiento. Poco frecuente: Hipotensión. Muy rara: Vasculitis.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Poco frecuente: Disnea, rinitis. Muy rara: Tos.

*Trastornos gastrointestinales:* Frecuente: Dolor abdominal, náuseas. Poco frecuente: Vómitos, dispepsia, boca seca, constipación, diarrea. Muy rara: Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival.

*Trastornos hepato biliares:* Muy rara: Hepatitis, ictericia.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Poco frecuente: Alopecia, hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea, púrpura, decoloración cutánea. Muy rara: Angioedema, urticaria, eritema multiforme. Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* Poco frecuente: Dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, artralgia.

*Trastornos renales y urinarios:* Poco frecuente: Trastorno de la micción, nicturia, polaquiuria.

*Trastornos mamarios y del sistema reproductivo:* Poco frecuente: Ginecomastia, disfunción eréctil.

*Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:* Frecuentes: Edema, fatiga. Poco frecuente: Astenia, dolor, malestar, dolor torácico.

*Exámenes complementarios:* Poco frecuente: Descenso de peso, aumento de peso. Muy rara: Aumento de enzimas hepáticas (mayormente consistente con colestasis).

**SOBREDOSIS**

**Síntomas:**

La sobredosificación puede manifestarse mediante cualquiera de los síntomas de sobredosificación con Amlodipina y Benazepril, como sigue: La sobredosis con Amlodipina puede provocar una vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han reportado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada incluyendo shock con resultado mortal. La hipotensión clínicamente significativa debida a sobredosis de Amlodipina requiere soporte cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen de líquido circulante y la diuresis.

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE B. BOGNO Apodado
--	--

# teva



El principal signo a anticipar con sobredosis de Benazepril es hipotensión marcada, que puede asociarse con trastornos en los electrolitos e insuficiencia renal.

**Tratamiento:**

Los pacientes deben hospitalizarse y, en general, deben manejarse en una unidad de cuidados intensivos, con monitorización continua de función cardíaca, gases en sangre, y bioquímica sanguínea. Si corresponde, deben instituirse medidas de emergencia de apoyo tales como ventilación artificial o estimulación cardíaca. En el caso de una sobredosis oral potencialmente mortal, utilizar la inducción de vómito o lavado gástrico y/o carbón activado para eliminar el fármaco desde el tracto gastrointestinal (sólo si se presenta dentro de 1 hora después de la ingestión). Otras manifestaciones clínicas de la sobredosis deben manejarse sintómicamente en base a métodos modernos de cuidados intensivos.

**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 - 2247 / 6666**

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

**Opcativamente otros Centros de Intoxicaciones.**

**MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**MODO DE CONSERVACION:**

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la humedad y la luz.

**PRESENTACIONES**

TERLOC duo Cápsulas 2,5/10 mg: Envases conteniendo 20, 30 y 50 cápsulas.

TERLOC duo Cápsulas 5/10 mg: Envases conteniendo 20, 30 y 50 cápsulas.

TERLOC duo Cápsulas 5/20 mg: Envases conteniendo 20, 30 y 50 cápsulas.

TERLOC duo Cápsulas 10/20 mg: Envases conteniendo 20, 30 y 50 cápsulas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.182

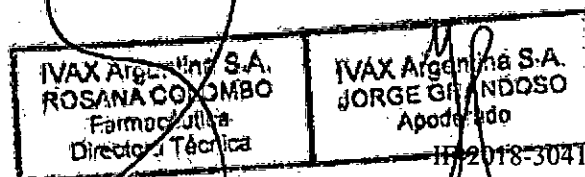
IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica.

Fecha de última revisión:

[LOGO]



IF 2018-30419995-APN-DERM#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-30419995-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 26 de Junio de 2018

**Referencia:** prospectos 5564-18-8 Certif 46182

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584  
Date: 2018.06.26 14:35:27 -03'00'

Eduardo Vedovato  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117584  
Date: 2018.06.26 14:35:28 -03'00'

# teva

ORIGINAL



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**TERLOC® DUO**  
**AMLODIPINA**  
**BENAZEPRIL**  
Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta

### **FÓRMULA:**

**Cada cápsula de TERLOC duo contiene:**

Cada cápsula contiene:

Amlodipina (como besilato) / Benazepril 2,5/10 mg; 5/10 mg; 5/20 mg y 10/20 mg.

Excipientes: Celulosa Microcristalina, Fosfato bicalcico anhidro, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Almidón de Maíz, Lactosa, Dióxido de Silicio Coloidal; Polivinilpirrolidona reticulada, Aceite de ricino hidrogenado, HP Opadry II 85F28751; Talco; Rojo Allura Laca Aluminica al 40% (10/20 mg) c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMÉSELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

### **¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**

TERLOC® duo está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Esta asociación fija no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión.

### **¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR TERLOC® duo Y DURANTE EL TRATAMIENTO?**

**¿Quiénes no deben tomar TERLOC® duo?**

No debe utilizar este medicamento si:

- es alérgico y/o hipersensible a cualquiera de los componentes enumerados en el ítem "FÓRMULA".
- es alérgico (hipersensible) a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).
- tiene antecedentes de angioedema.
- tiene insuficiencia renal grave.
- está embarazada.
- está amamantando.
- es menor de 18 años.

### **¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar TERLOC® duo?**

Informe a su médico si usted:

- Alergias: alguna vez tuvo una reacción alérgica, si es alérgico a la Amlodipina o al Benazepril.
- Embarazo: Este medicamento no debe ser usado durante el embarazo.
- Lactancia: Este medicamento no debe ser usado durante la lactancia.
- Niños: Este medicamento no debe ser usado en menores de 18 años.
- Ancianos: Deben utilizar este medicamento con precaución.

IVAX Argentina S.A.  
ROSANA COLOMBO  
Farmacéutica  
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.  
JORGE PABLO ROSA  
Apodado

18-30420103-APN-DERM#ANMAT



# teva

- Otros medicamentos: El uso concomitante de otros medicamentos puede provocar una interacción, en estos casos, su médico puede cambiar la dosis, o tomar otras precauciones, de ser necesario. Informe a su médico si usted está tomando otro medicamento.
- Asegúrese de informar a su médico si tienen alguna otra enfermedad.

## ¿Puedo tomar TERLOC® duo con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar TERLOC® duo con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está medicado con:

- Lítio, Simvastatina, inyecciones de oro, diuréticos (como amilorida, furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, triamtereno), insulina o medicamentos para la diabetes de uso oral, o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos para el dolor o la artritis (como aspirina, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno). Infórmele a su médico si también está usando medicamentos para tratar en VIH / SIDA (como indinavir, ritonavir), o medicamentos para tratar una infección (como rifampicina, eritromicina, claritromicina; itraconazol, ketoconazol).
- Verapamilo, diltiazem (medicamentos para el corazón)
- Dantroleno (en perfusión para las anomalías graves de la temperatura corporal)
- Tacrolimus (empleado para controlar la respuesta inmunitaria del organismo permitiéndole que acepte el órgano trasplantado)
- Otros medicamentos para la presión arterial (como enalapril, lisinopril).
- Cualquier medicamento, suplemento o sustituto de la sal que contenga potasio.

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

## ¿CÓMO DEBO TOMAR TERLOC® duo?

Tome TERLOC® duo exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.

Su médico le dirá la cantidad de medicamento que usted debe usar y la frecuencia para usarlo.

Puede ser necesario cambiar su dosis varias veces hasta encontrar la dosis más conveniente para usted.

La dosis habitualmente efectiva de Amlodipina para el tratamiento de la hipertensión oscila entre 2,5 a 10 mg por día, mientras que la del Benazepril varía de 10 a 80 mg. Ambos fármacos son efectivos administrados en una única toma diaria.

Si estima que la acción de este medicamento es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

## ¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si olvidó tomar una dosis por alguna razón, tómela tan pronto como pueda. Si han pasado más de 12 horas desde que olvidó tomar el medicamento, no tome esa dosis, y espere su próxima dosis en su horario normal. Ante cualquier duda consulte a su médico.

## ¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si toma más de la dosis recetada de TERLOC® duo, consulte a su médico, concorra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

## ¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE GRANDOSO Apodado. pagina 2 de 4
--	--

R 2018-30420103-APN-DERM#ANMAT

# teva



- Dígale a su médico si ha tenido recientemente diarrea o vómitos severos y si tiene o ha tenido diabetes, insuficiencia cardíaca, lupus, escleroderma (crecimiento anormal de tejido conectivo que puede causar endurecimiento y engrosamiento de la piel y daño a los vasos sanguíneos y órganos internos); o enfermedades del corazón, hígado o riñones.
- El uso de este medicamento durante el embarazo puede perjudicar a su bebé antes de nacer. Use un anticonceptivo efectivo para evitar el embarazo. Si usted cree que ha quedado embarazada mientras usaba este medicamento, dígale inmediatamente a su médico.
- No olvide informarle a su médico si está dando de mamar o tiene problemas de insuficiencia cardíaca congestiva, presión arterial baja, o desequilibrio mineral (como potasio alto o sodio bajo en sangre).
- Llame al médico de inmediato si tiene dolor de estómago severo (con o sin náuseas o vómito). Esto podría ser un síntoma de angioedema intestinal.
- Llame al médico de inmediato si tiene mucho más dolor en el pecho de lo normal, dificultad para respirar, náuseas o molestias en los brazos, mandíbula, espalda o cuello, desmayos, o está sudando más de lo usual. Este medicamento podría empeorar los síntomas de un problema cardíaco ya existente.
- Este medicamento podría bajar demasiado su presión arterial y causarle mareos o desvanecimiento. Póngase de pie o siéntese lentamente si se siente mareado. Esto ocurre con más frecuencia cuando usted empieza a usar el medicamento o si se deshidrata.
- Asegúrese que el médico u odontólogo que lo está tratando sepa que usted toma este medicamento. Este medicamento puede afectar las cirugías u otros procedimientos quirúrgicos que requieren anestesia.
- Aún si se siente bien, no suspenda el uso de este medicamento sin consultar con su médico.
- El médico le ordenará exámenes de sangre o de orina durante las visitas regulares mientras usted esté usando este medicamento. Cumpla sin falta con todas sus citas médicas.
- Este producto contiene lactosa. Si posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa, no debe consumir este producto.

## ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER TERLOC® duo?

Al igual que todos los medicamentos, TERLOC duo puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Consulte inmediatamente a su médico o busque tratamiento médico de emergencia, si nota cualquiera de estos:

- Reacción alérgica: picazón o ronchas, hinchazón en la cara o en las manos, hinchazón o cosquilleo en la boca o garganta, opresión en el pecho, dificultad para respirar.
- Cambios en la cantidad y la frecuencia de la orina.
- Dolor en el pecho (podría estar relacionado con su enfermedad y no ser un efecto secundario).
- Dolor en el pecho que se propaga a los brazos, mandíbula, espalda o cuello, dificultad para respirar, náusea, sudoración inusual, o desmayos.
- Confusión, debilidad, dificultad para respirar, adormecimiento u hormigueo en sus manos, pies o labios.
- Orina de color oscuro o heces pálidas, náusea, vómito, pérdida de apetito, dolor en la parte superior del estómago, piel u ojos amarillos.
- Ritmo cardíaco acelerado, fuerte o irregular.
- Desvanecimientos, mareos, o desmayos.
- Subida de peso rápida, inflamación en las manos, tobillos, o pies.
- Dolor de estómago severo (con o sin náuseas o vómitos).
- Cansancio o debilidad inusuales.

IF-2018-80420103-APN-DERM#ANMAT

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE CÁNDIDO Página 3 de 4 Aprobado
--	---

# teva



Consulte con su médico si nota los siguientes efectos secundarios menos graves:

- Tos.
- Dolor de cabeza.
- Mareos.
- Inflamación de las manos, pies, tobillos o piernas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

### ¿COMO DEBO CONSERVAR TERLOC® duo?

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la humedad y la luz.

### PRESENTACIONES

TERLOC duo Cápsulas 2,5/10 mg: Envases conteniendo 20, 30 y 50 cápsulas.

TERLOC duo Cápsulas 5/10 mg: Envases conteniendo 20, 30 y 50 cápsulas.

TERLOC duo Cápsulas 5/20 mg: Envases conteniendo 20, 30 y 50 cápsulas

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.182.

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

### MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

[LOGO]

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE GRANDOSO IFP2018-90420103-APN-DERM#ANMAT
--	--



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-30420103-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 26 de Junio de 2018

**Referencia:** inf pacientes 5564-18-8 Certif 46182

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.06.26 14:35:44 -0300'

Eduardo Vedovato  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.06.26 14:35:46 -0300'