



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018

Disposición

Número: DI-2018-35-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 3 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-0000-006520-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006520-17-1 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 la Especialidad Medicinal denominada: PELMEC MAX D / AMLODIPINA BESILATO - LOSARTÁN POTÁSICO - HIDROCLOROTIZIADA, forma farmacéutica y concentración: MULTIEMPAQUE O KIT DE, COMPRIMIDO de AMLODIPINA BESILATO 6,993 mg (equivalente a 5,000 mg de AMLODIPINA) autorizado por el Certificado 42.532 + COMPRIMIDO RECUBIERTO de LOSARTÁN POTÁSICO, 50,000 mg, HIDROCLOROTIZIADA 12,500 mg autorizado por el Certificado N° 46.792.

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 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° 1.490/92 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 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2017-20111620-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: PELMEC

MAX D / AMLODIPINA BESILATO - LOSARTÁN POTÁSICO - HIDROCLOROTIZIADA, forma farmacéutica y concentración: MULTIEMPAQUE O KIT DE, COMPRIMIDO de AMLODIPINA BESILATO 6,993 mg (equivalente a 5,000 mg de AMLODIPINA) autorizado por el Certificado 42.532 + COMPRIMIDO RECUBIERTO de LOSARTÁN POTÁSICO, 50,000 mg, HIDROCLOROTIZIADA 12,500 mg autorizado por el Certificado N° 46.792, propiedad de la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese las atestaciones correspondientes en los Certificados N° 42.532 y 46.792 cuando los mismos se presenten acompañados de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega 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° 1-0047-0000-006520-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.01.03 09:37:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

PELMEC MAX D

AMLODIPINA 5 mg; LOSARTAN POTASICO 50 mg;

HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg

Comprimidos – Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmulas

Cada comprimido de Amlodipina besilato (Pelmec) contiene:

Amlodipina besilato 6,933 mg
(equivalente a 5,000 mg de Amlodipina)

Excipientes

Celulosa microcristalina 172,517 mg
Almidón glicolato sódico 2,775 mg
Talco 1,850 mg
Estearato de magnesio 0,925 mg;

Cada comprimido recubierto de Losartán potásico e Hidroclorotiazida (Loplac D) contiene:

Losartán potásico 50,00 mg
Hidroclorotiazida 12,50 mg

Excipientes

Lactosa 58,46 mg
Celulosa microcristalina 137,87 mg
Croscarmelosa sódica 17,40 mg
Talco 9,42 mg
Estearato de magnesio 4,35 mg
Dióxido de silicio coloidal 2,17 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 6,17 mg
Povidona K30 0,75 mg
Polietilenglicol 6000 2,30 mg
Bióxido de titanio 7,05 mg
Óxido de hierro rojo 0,26 mg
Propilenglicol 1,00 mg
Sacarina sódica 0,30 mg

Acción Terapéutica: antihipertensivo.

PELMEC 5 (Amlodipina besilato)

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

ADRIANA C. CARRASCO
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC

IF-2017-20114620-4 ADRIANA CARRASCO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

ORIGINAL



Código ATC C08CA01

LOPLAC-D 50 (Losartán potásico/Hidroclorotiazida)

Código ATC C02EX01/C03AA03

Indicaciones: tratamiento de la hipertensión arterial cuando para el control satisfactorio se requiere la asociación de más de dos principios activos.

Acción Farmacológica

Amlodipina besilato (PELMEC) es un antagonista cálcico dihidropiridínico que inhibe la entrada de iones de calcio al interior de la célula muscular lisa y cardíaca (bloqueante de los canales lentos). El mecanismo de contracción muscular cardíaca y del músculo liso vascular depende del pasaje de iones de calcio desde el medio extracelular a través de canales iónicos al intracelular. Amlodipina besilato (PELMEC) inhibe la entrada de calcio al interactuar con canales situados en la membrana celular en forma selectiva con mayor efecto sobre el músculo liso vascular. Si bien se han detectado efectos inotrópicos negativos *in vitro* dicha acción no se observó en animales intactos a dosis terapéuticas. La administración crónica tampoco produjo aumentos en la frecuencia cardíaca en pacientes normotensos con angina.

Amlodipina besilato (PELMEC) es un vasodilatador arterial que actúa sobre el músculo liso vascular causando una reducción de la resistencia periférica y la tensión arterial. En pacientes con angina de esfuerzo Amlodipina besilato (PELMEC) reduce la resistencia periférica total (poscarga) y en consecuencia el consumo miocárdico de oxígeno. En la angina vasoespástica (angina variante de Prinzmetal) reduce la constricción vascular restaurando el flujo en las arterias coronarias.

Diversos ensayos clínicos evaluaron la eficacia y seguridad de la amlodipina en insuficiencia cardíaca clase funcional II-III no encontrándose evidencias de deterioro de la función miocárdica.

Amlodipina besilato (PELMEC) no produce alteraciones de la función sinoauricular ni en la conducción atrioventricular tanto en animales como en humanos.

LOPLAC-D tiene dos componentes, losartán, droga antagonista de los receptores AT₁ de la angiotensina II, e hidroclorotiazida, diurético tiazídico que disminuye la reabsorción de sodio en el túbulo distal del nefrón.

Farmacocinética

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de Amlodipina besilato (PELMEC) su absorción produce picos de concentración plasmática entre las 6 y 12 hs. Su biodisponibilidad puede alcanzar el 90%. Amlodipina besilato (PELMEC) es

LABORATORIOS CASASCO S.A. S.R.L.

ADRIANA C. CARAMEZ
APODEADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC
IF-2017-20111620-APN-DEMA#ANMAT
ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

ESV

ORIGINAL



metabolizada extensamente en el hígado excretándose el 10% como droga original y el 60% como metabolitos en la orina. El 93% de la droga circula unida a proteínas plasmáticas. La vida media de eliminación es de 30 a 50 hs. Luego de 7 días de tratamiento se alcanzan niveles estables de amlodipina en el plasma. La farmacocinética de Amlodipina besilato no se ve afectada en forma significativa en la insuficiencia renal pudiendo iniciarse en estos casos el tratamiento con dosis usuales. En pacientes añosos o con insuficiencia hepática se recomienda el empleo de dosis iniciales menores.

Losartán es rápidamente absorbido del tracto gastrointestinal siguiendo a su administración oral. Sufre primer paso metabólico hepático transformándose en su forma activa. La vida media de eliminación de losartán y su metabolito activo es de 1,5 a 2,5 horas y de 3 a 5 horas respectivamente. La hidroclorotiazida es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad del 65-70%. Su vida media plasmática estimada es de 5 a 15 hs. Se elimina principalmente sin modificación en la orina.

Posología y Modo de administración

Hipertensión arterial

Dosis habitual: 5 mg de amlodipina, 12,5 mg de hidroclorotiazida y 50 mg de losartán (1 comprimido de Pelmec 5 y un comprimido de Loplac-D).

Dosis máxima: de acuerdo con la respuesta terapéutica y el criterio médico, esta dosis podrá ser duplicada (dosis máxima de Pelmec 10 mg, Loplac-D 100 mg/25 mg).

La acción antihipertensiva máxima se alcanza gradualmente, habitualmente a partir de las dos primeras semanas de tratamiento.

Poblaciones especiales

No se requieren ajustes posológicos en insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina > 30 ml/min) ni en pacientes con insuficiencia hepática leve.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pelmec 5 y Loplac-D en niños.

En ancianos que requieran una triple asociación terapéutica para el control de la hipertensión arterial, se sugiere la dosis habitual.

Contraindicaciones

Amlodipina besilato (PELMEC) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas.

Losartán potásico/hidroclorotiazida (LOPLAC-D), hipersensibilidad conocida al losartán o a la hidroclorotiazida. Embarazo y lactancia. Niños. Insuficiencia renal severa.

Hipersensibilidad a fármacos derivados de la sulfonamida.

LABORATORIOS CASASCO SAIC

IF-2017-20111620-ABN-DEB-#ANMAE

FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

LABORATORIOS CASASCO SAIC

AFRIANA C. CARRETTA

ORIGINAL



Advertencias

Amlodipina besilato (PELMEC): rara vez se ha observado en pacientes, particularmente aquellos con enfermedad coronaria obstructiva severa, incrementos en la frecuencia, duración y/o severidad de la angina o incluso infarto agudo de miocardio al comienzo de la terapia con bloqueantes cálcicos o al momento de aumentar la dosis. El mecanismo de este efecto no ha sido aclarado.

Losartán potásico/hidroclorotiazida (LOPLAC D): los pacientes con LOPLAC-D no deben recibir suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio por la posibilidad de desarrollar hiperkalemia.

Losartán potásico/hidroclorotiazida (LOPLAC-D) no debe usarse en pacientes con enfermedad bipolar que reciben litio ya que la hidroclorotiazida puede provocar toxicidad al reducir el clearance del litio.

Precauciones

Amlodipina besilato (PELMEC): *Generales:* debido a que la vasodilatación producida por PELMEC es de comienzo gradual rara vez se ha descrito hipotensión aguda después de su administración oral. De todas maneras debe usarse con precaución, como cualquier vasodilatador periférico, en pacientes con estenosis aórtica severa.

Uso en Insuficiencia Cardíaca: en general los bloqueantes cálcicos deben ser usados con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. Diversos ensayos clínicos han demostrado la seguridad y eficacia de amlodipina en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional II, III y IV. En dichos estudios no hubo evidencia de empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca, tolerancia al ejercicio, disfunción del ventrículo izquierdo ni aumentos de la morbimortalidad de origen cardíaca.

Uso en Insuficiencia Hepática: debido a que PELMEC es metabolizado en forma extensa en el hígado y el tiempo medio de eliminación plasmática es de 56 hs. debe usarse con precaución en estos pacientes.

Interacciones medicamentosas: existen datos in vitro en plasma humano que indican que la amlodipina no altera la unión a proteínas de la digoxina, fenitoína, warfarina e indometacina. Estudios especiales indicaron que la coadministración de Amlodipina besilato (PELMEC) y digoxina no altera los niveles plasmáticos de esta última ni su clearance renal en voluntarios sanos. La administración simultánea con cimetidina no altera la farmacocinética de la amlodipina. La administración concomitante de warfarina no modifica el tiempo de protrombina. En ensayos clínicos la amlodipina ha sido utilizada en forma segura con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, ACEI, SAIC

LABORATORIOS CASASCO S

ADRIANA C. CARAMÉS
APODERADA

IF-2017-20111620-APN-DERM#ANMAT

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

ORIGINAL



nitratos, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, DAINE, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: se han llevado a cabo diversos estudios que no mostraron evidencias de estos efectos en animales.

Embarazo y lactancia: no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. La amlodipina sólo debe usarse durante el embarazo cuando los beneficios potenciales superen los riesgos sobre el feto.

Se desconoce si la amlodipina se elimina por leche materna. En base a esto se sugiere discontinuar la lactancia durante el tratamiento con PELMEC.

Uso en Pediatría: la seguridad y eficacia de PELMEC en niños no ha sido establecida. Losartán potásico/hidroclorotiazida (LOPLAC-D) en pacientes particularmente sensibles puede ocasionar mareos durante los primeros días de tratamiento.

Durante la terapéutica con LOPLAC-D deben determinarse periódicamente los electrolitos plasmáticos a intervalos adecuados. Los diuréticos tiazídicos pueden provocar hipocloremia, hiponatremia, hipomagnesemia e hipercalcemia leve. También es posible la aparición de hipokalemia en casos de diuresis importante, cirrosis grave o después de un tratamiento prolongado, especialmente si hay falta de aporte de electrolitos.

Debe evitarse la administración de Losartán potásico/hidroclorotiazida (LOPLAC-D) a pacientes depeccionados de sodio o con reducción del volumen intravascular ya que puede provocar hipotensión excesiva. Los pacientes en tratamiento con Losartán potásico/hidroclorotiazida (LOPLAC-D) deben conocer los signos y síntomas de desequilibrio hidrosalino, sequedad bucal, sed, calambres musculares, debilidad, fatiga, confusión, hipotensión, taquicardia y oliguria.

Las tiazidas pueden provocar hiperglucemia o hacer manifiesta una diabetes latente. En los diabéticos a veces resulta necesario ajustar la posología de la insulina o de los antidiabéticos orales.

Las tiazidas pueden provocar hiperuricemia o crisis gotosa. Debido a que losartán disminuye el ácido úrico, su asociación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

LOPLAC-D no está recomendado en principio en el tratamiento de pacientes con trastornos de la función hepática, dado que los diuréticos tiazídicos a través de alteraciones del balance hidrosalino pueden precipitar un coma hepático en aquellos con enfermedad hepática progresiva

LOPLAC-D debe usarse con precaución en enfermedades renales avanzadas, donde los diuréticos tiazídicos pueden precipitar uremia. En los pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej.

LABORATORIOS CASASCO S. de C.V.

ADRIANA C. BARALES

APODEA

IF-2017-20111620-APN/DERM/ANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

FARMACEUTICO

CC-DIRECTOR TÉCNICO

MAT. PROF. 12.437

página 5 de 8

ESV

ORIGINAL



insuficiencia cardíaca congestiva avanzada), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se asoció a oliguria y/o uremia progresiva y raramente insuficiencia renal aguda. Es posible que una situación similar pueda ocurrir con losartán. En casos de estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han comunicado incrementos de la creatinina con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; es posible que con losartán ocurra un comportamiento similar.

Interacciones medicamentosas: los estudios in vitro han demostrado una inhibición significativa de la formación del metabolito activo de losartán por los inhibidores del citocromo P 450 3A4 (ketocorazol/troleandomicina - gestodene) del P 450 2C9 (sulfafenazol) y una inhibición casi completa por la asociación de sulfafenazol y ketoconazol. Las siguientes drogas pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se administran en forma simultánea: alcohol, barbitúricos o narcóticos (potencian la hipotensión ortostática), antidiabéticos orales e insulina (puede requerirse ajuste de las dosis de estas drogas); otros antihipertensivos (efecto aditivo o potenciación); colestेरamina y colesterol (reducir la absorción de hidroclorotiazida) ACTH y corticoides (pueden aumentar la hipokalemia) relajantes musculares no despolarizantes (aumento de respuesta a la tubocurarina) litio (aumentan su toxicidad al disminuir su clearance) antiinflamatorios no esteroides (disminuyen los efectos de los diuréticos).

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) con bloqueantes de receptores de angiotensina, inhibidores ECA o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) en comparación con el uso de un agente único del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Debe monitorearse la presión sanguínea, función renal y electrolitos en pacientes tratados con Losartan y otros agentes que afecten el RAAS. No se debe co-administrar aliskiren junto con Losartan en pacientes con diabetes. Evitar el uso de aliskiren con Losartan en pacientes con deficiencia renal (GFR<60 ml/min).

Embarazo y lactancia: la hidroclorotiazida pasa la barrera placentaria. El losartán está contraindicado durante el embarazo. LOPLAC-D sólo debería emplearse durante la gestación si el médico lo considera imprescindible y luego de evaluar estrictamente riesgos y beneficios potenciales. En las mujeres en edad fértil deben avisar a su médico en caso de embarazo si están tomando LOPLAC-D. Se desconoce si losartán

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

ADRIANA C. CARAMER
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC
IF-2017-20111620-APN-DERM#ANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO

página 6 de 8

CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

NSV

ORIGINAL



se excreta en la leche materna. La hidroclorotiazida pasa a la leche materna. Su uso está contraindicado en mujeres que se encuentren amamantando.

Uso en pediatría: no está demostrada la eficacia y seguridad de losartán en niños por lo que su uso está contraindicado en pediatría.

Efectos adversos

Amlodipina besilato (PELMEC): en los estudios clínicos controlados PELMEC (amlodipina) ha mostrado ser bien tolerada. La mayoría de los efectos adversos reportados durante el tratamiento con amlodipina han sido entre leves y moderados. Los efectos secundarios más frecuentemente observados son cefalea, edemas en miembros inferiores, fatiga, náusea, rubor facial y vértigo. No se han observado anomalías clínicamente significativas en las pruebas de laboratorio durante la administración de PELMEC (amlodipina).

Losartán potásico/hidroclorotiazida (LOPLAC-D): en los ensayos clínicos con la asociación de losartán-hidroclorotiazida no se observaron reacciones adversas diferentes de las observadas cuando ambas medicaciones se administran por separado.

La incidencia global de efectos adversos fue comparable a la del placebo.

Los efectos adversos que se presentaron en los estudios clínicos controlados con una incidencia levemente superior al 1% fueron: dolor abdominal, edemas, palpitaciones, dolor de espalda, mareos, tos y rash cutáneo.

Los efectos adversos que tuvieron una incidencia cercana al 1% fueron: astenia/fatigabilidad, cefaleas, náuseas, bronquitis y faringitis.

En los estudios clínicos controlados, las alteraciones clínicamente importantes de los valores de laboratorio fueron muy raras: aumentos de la urea y creatinina (0,6 a 0,8% de los pacientes con hipertensión inicial) disminuciones leves de la hemoglobina y el hematocrito, elevación ocasional de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina del suero.

Sobredosis

Amlodipina besilato (PELMEC): no se conoce con precisión el cuadro de sobredosificación con PELMEC (amlodipina).

Los datos disponibles permiten suponer que una sobredosis de esta droga puede provocar una excesiva vasodilatación periférica con hipotensión y colapso cardiovascular.

En caso de producirse una situación semejante, se recomienda un control estricto de la función cardiovascular y respiratoria, elevación de los miembros inferiores, control

LABORATORIOS CASASCO S.A.

ADRIANA C. CARAMÉS
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC
IF-2017-20111620-APN-DERM#ANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO

página 7 de 8 CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

FSV



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Foja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-20111620-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Septiembre de 2017

Referencia: prospectos 6520-17-1 certif 46792

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

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