



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **7718**

BUENOS AIRES, **12 JUL 2017**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004049-17-1 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 CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, 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; aprobada por Certificado N° 46.182.

ESV
40



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° 7718

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

Que 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 el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TERLOC

SP
ESV



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N°

7718

DUO / AMLODIPINA - BENAZEPRIL CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, 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; aprobada por Certificado N° 46.182 y Disposición N° 2345/97, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 54 a 71, 72 a 89 y 90 a 107, para los prospectos y de fojas 108 a 112, 113 a 117 y 118 a 122, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º.- Incorpórese en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2345/97, la información para el paciente autorizada por las fojas 108 a 112, de las aprobadas en el artículo anterior, las que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2345/97 los prospectos autorizados por las fojas 54 a 71, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

GP
ESV



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° **7718**

ARTICULO 4º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.182 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

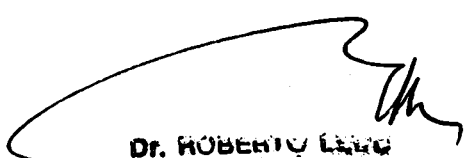
ARTICULO 5º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004049-17-1

DISPOSICIÓN N°

7718

Jfs


Dr. ROBERTO LARA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESV



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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° **2718** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.182 y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TERLOC DUO / AMLODIPINA - BENAZEPRIL CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, 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.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2345/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010705-96-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2412/99 (Prospectos).- Información para el	Prospectos de fs. 54 a 71, 72 a 89 y 90 a 107, corresponde desglosar de fs. 54 a 71. Información

SP

ESV

1



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

	paciente: -----	para el paciente de fs. 108 a 112, 113 a 117 y 118 a 122 corresponde desglosar de fs. 108 a 112.-
--	-----------------	---

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

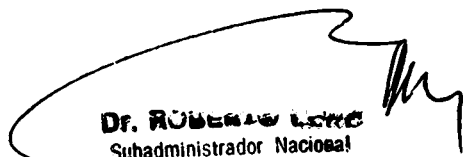
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma IVAX ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 46.182 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**1.2 JUL 2017**

Expediente N° 1-0047-0000-004049-17-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

7718


Dr. ROBERTO LORE
 Subadministrador Nacional
 A.N.M.A.T.

EP

ESV

TEVA

7/2/18



ORIGINAL

12 JUL 2017

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)

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

ORIGINAL

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 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 sinoatrial (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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

TEVA

7718



ORIGINAL

circulante conduce a un incremento variable de la actividad renínica 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 presoras a la angiotensina I 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 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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

ORIGINAL

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 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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

TEVA

7718



ORIGINAL

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 m² (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.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

TEVA

7/7/18



ORIGINAL

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.

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 m² (creatinina sérica > 3 mg/dl ó 265 μ 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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

TEVA

7718



ORIGINAL

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 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 colestática 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.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESU

TEVA

777 8



ORIGINAL

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 evidentes 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.

Hiperkalemia: En los ensayos clínicos realizados con la asociación de Benazepril y Amlodipina se presentó hiperkalemia (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 hiperkalemia 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 ($t_{1/2}$) es de 56 horas en pacientes con deterioro de la función hepática, se deberá actuar con precaución 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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESN

TEVA

7748



ORIGINAL

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). Se desconoce si la Amlodipina se elimina en la leche materna. 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.

Fertilidad: No hay información acerca de la incidencia de TERLOC duo en la fertilidad humana. En un estudio en ratas, la combinación Amlodipina /

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

TEVA

7708



ORIGINAL

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 esperma 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:

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: No existe información disponible sobre los efectos cuantitativos de inductores de CYP3A4 sobre Amlodipina. Los pacientes deben

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

TEVA

7748



ORIGINAL

controlarse para detectar el efecto clínico adecuado cuando se administra Amlodipina conjuntamente con inductores del CYP3A4.

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 nitritoides (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 hiperkalemia 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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

TEVA

7718



ORIGINAL

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.

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	Benazepril N= 554	Amlodipina N=475	Placebo N= 408
--	---------------------------	----------------------	---------------------	-------------------

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

ORIGINAL

	N= 760			
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.

Incidencia porcentual por sexo de ciertas reacciones adversas

	Benazepril/ Amlodipina		Benazepril		Amlodipina		Placebo	
	Varon es N=329	Mujer es N=431	Varon es N=269	Mujer es N=285	Varon es N=277	Mujer es N=198	Varon es N=217	Mujer es 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, acesos de calor, erupción cutánea (rash), nódulos de la piel y dermatitis. Poliuria.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castellí 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

ORIGINAL

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 (≥ 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:

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.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

ORIGINAL

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: Péufigo. 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: Hiperkalemia

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:

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

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

TEVA

1/8



ORIGINAL

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, hipertensión.
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.
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 hasta e incluyendo shock con resultado

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

TEVA



ORIGINAL

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.

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 sintomáticamente 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

Optativamente 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.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

TEVA

77/18



ORIGINAL

IVAX ARGENTINA S.A.
Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../...

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

TEVA

7718



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 INFORMESELO 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.

¿QUE 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:

- Si es alérgico y/o hipersensible a cualquiera de los componentes enumerados en el ítem "FÓRMULA".
- Si es alérgico (hipersensible) a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).
- Si tiene antecedentes de angioedema.
- Si tiene insuficiencia renal grave.
- Si está embarazada.
- Si está en período de lactancia.
- No debe ser administrado a menores de 18 años.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

TEVA



ORIGINAL

¿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.
- **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.
- **Enfermedades concomitantes:** La presencia de otras enfermedades puede afectar el de este producto. 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 tomando:

- Litio, 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 claritromicina, itraconazol, ketoconazol).
- 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 usted 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.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

TEVA

7713



ORIGINAL

¿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, concurra 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?

- 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 riñones, o diabetes.
- 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.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

ESV

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

TERVA

7718



ORIGINAL

- 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.

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"

¿CÓMO DEBO CONSERVAR TERLOC® duo?

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

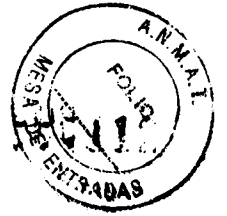
IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV

TEVA

7718



ORIGINAL

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:/.....


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

ESV