



AMLODIPINA
LOSARTAN
HIDROCLOROTIAZIDA

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

Fórmulas:

Cada comprimido de amlodipina besilato (Pelmece®) 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 amarillo 0,26 mg; propilenglicol 1,00 mg; sacarina sódica 0,30 mg.

Acción Terapéutica: antihipertensivo.

PELMEC® 5 (amlodipina besilato)
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 situadas 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

1

(clearance de creatinina > 30 ml/min) ni en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pelmece® 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 hidrocloro-tiazida. Embarazo y lactancia. Niños. Insuficiencia renal severa. Hipersensibilidad a fármacos derivados de la sulfonamida.

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

3

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 (ketoconazol/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), anti-diabéticos orales e insulina (puede requerirse ajuste de las dosis de estas drogas); otros antihipertensivos (efecto aditivo o potenciación); colestaramina 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).

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 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: dolorimiento 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

5

PELMEC® (amlodipina) Certificado N°42.532 - **LOPLAC® D** (losartán - hidroclorotiazida) Certificado N°46.792. Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 - Buenos Aires

E-1123-01 / D0726 / Act. 05/2008

7

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 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 Pelmece® 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 Pelmece® 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

2

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, IECA, 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 deprecionados 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 anti-diabéticos 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. 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

4

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 de la volemia y eventualmente administración de vasoconstrictores, siempre que no exista una contraindicación para su uso.

Debido a la elevada capacidad de unión de PELMEC® (amlodipina) a las proteínas plasmáticas, es probable que la diálisis no ofrezca beneficio en caso de sobredosis.

Losartán potásico/hidroclorotiazida (LOPLAC® D): aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

Sin embargo la manifestación más probable es la hipotensión, colapso cardiovascular y trastornos hidroelectrolíticos (hipokalemia, hipocloremia e hiponatremia). Se deberá normalizar la presión arterial incluso mediante la infusión de solución salina normal.

La hemodiálisis no remueve el losartán ni su metabolito activo. No está establecido el grado de depuración de la hidroclorotiazida por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología. Hospital A, Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Opativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación

PELMEC® MAX D: envase con 30 comprimidos de amlodipina 5 mg y con 30 comprimidos recubiertos de losartán potásico 50 mg e hidroclorotiazida 12,50 mg, respectivamente.

Fecha de última revisión: julio de 2007

Forma de conservación

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

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

6

8