



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **0329**

BUENOS AIRES, **22 ENE 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019955-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LOTREL / BENAZEPRIL CLORHIDRATO - AMLODIPINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS 2.5/10 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 2,500 mg - BENAZEPRIL CLORHIDRATO 10,000 mg; CAPSULAS 5/10 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5,000 mg - BENAZEPRIL CLORHIDRATO 10,000 mg; CAPSULAS 5/20 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5,000 mg - BENAZEPRIL CLORHIDRATO 20,000 mg, aprobada por Certificado Nº 47.221.

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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº 0329

Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 238 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LOTREL / BENAZEPRIL CLORHIDRATO - AMLODIPINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS 2.5/10 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 2,500 mg - BENAZEPRIL CLORHIDRATO 10,000 mg; CAPSULAS 5/10 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5,000 mg - BENAZEPRIL CLORHIDRATO 10,000 mg; CAPSULAS 5/20 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5,000 mg - BENAZEPRIL CLORHIDRATO 20,000 mg, aprobada por Certificado Nº 47.221 y Disposición Nº 3820/98, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 32 a 85.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº 0329

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3820/98 los prospectos autorizados por las fojas 32 a 49, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - 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 Nº 47.221 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019955-12-5

DISPOSICIÓN Nº

0329

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0329**..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.221 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LOTREL / BENAZEPRIL CLORHIDRATO - AMLODIPINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS 2.5/10 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 2,500 mg - BENAZEPRIL CLORHIDRATO 10,000 mg; CAPSULAS 5/10 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5,000 mg - BENAZEPRIL CLORHIDRATO 10,000 mg; CAPSULAS 5/20 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5,000 mg - BENAZEPRIL CLORHIDRATO 20,000 mg.-

J,

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3820/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014304-97-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3820/98.-	Prospectos de fs. 32 a 85, corresponde desglosar de fs. 32 a 49.-

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

9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 47.221 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....**22 ENE 2013**.....,del mes de.....

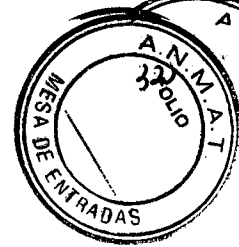
Expediente N° 1-0047-0000-019955-12-5

DISPOSICIÓN N°

js

0329

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



ORIGINAL

0329

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**LOTREL ®
AMLODIPINA Y CLORHIDRATO DE BENAZEPRIL
Cápsulas**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA

Cada cápsula de Lotrel 2.5/10 mg contiene:

Amlodipina (como besilato).....	2, 500 mg
Benazepril clorhidrato.....	10.000 mg
Excipientes: (Celulosa microcristalina; Fosfato dibásico de calcio; Glicolato de almidón sódico; Estearato de magnesio; Lactosa; Almidón pregelatinizado; Dióxido de silicio coloidal; Crospovidona; Aceite de castor hidrogenado; Oxido de hierro amarillo; Oxido de hierro marrón; Hidroxipropil metil celulosa; Polisorbato 80.).....	
	cs.

Cada cápsula de Lotrel 5/10 mg contiene:

Amlodipina (como besilato).....	5.000 mg
Benazepril clorhidrato.....	10.000 mg
Excipientes: (Celulosa microcristalina; Fosfato dibásico de calcio; Glicolato de almidón sódico; Estearato de magnesio; Lactosa; Almidón pregelatinizado; Dióxido de silicio coloidal; Crospovidona; Aceite de castor hidrogenado; Oxido de hierro amarillo; Oxido de hierro marrón; Hidroxipropil metil celulosa; Polisorbato 80.).....	
	C.S.

Cada cápsula de Lotrel 5/20 mg contiene:

Amlodipina (como besilato).....	5.000 mg
Benazepril clorhidrato.....	20.000 mg
Excipientes: (Celulosa microcristalina; Fosfato dibásico de calcio; Glicolato de almidón sódico; Estearato de magnesio; Lactosa; Almidón pregelatinizado; Dióxido de silicio coloidal; Crospovidona; Aceite de castor hidrogenado; Oxido de hierro amarillo; Oxido de hierro marrón; Hidroxipropil metil celulosa; Polisorbato 80.).....	
	C.S.

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo. Código ATC C08CA01 para amlodipina. Código ATC C09AA07 para benazepril.

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Lotrel está indicado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes no controlados adecuadamente con monoterapia con cualquiera de los agentes.

(Handwritten signature)

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL 03 2 9



Los pacientes que ya están recibiendo benazepril y amlodipina en comprimidos separados pueden ser cambiados a un solo comprimido de Lotrel que contiene las mismas dosis de los componentes.

Lotrel también puede utilizarse para el tratamiento de la hipertensión en pacientes cuya presión arterial está adecuadamente controlada con amlodipina pero con edema maleolar inaceptable.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Mecanismo de Acción (MOA)

Lotrel es una combinación de dosis fija de besilato de amlodipina y clorhidrato de benazepril.

Amlodipina

Los procesos contractiles del músculo cardíaco y del músculo liso vascular dependen del desplazamiento de los iones calcio extracelulares hacia estas células a través de canales ion específicos.

Benazepril

Benazepril HCl es un pro-fármaco que, después de su hidrólisis al principio activo benazeprilat, inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ACW) y por lo tanto bloquea la conversión de angiotensina I en angiotensina II. Esto reduce todos los efectos mediados por la angiotensina II es decir, la vasoconstricción y la producción de aldosterona, lo que promueve la reabsorción de sodio y agua en los túbulos renales y eleva el gasto cardíaco. Benazepril disminuye el aumento simpático en la frecuencia cardíaca inducido por el reflejo que se produce en respuesta a la vasodilatación.

Farmacodinamia

Amlodipina

Luego de la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, la amlodipina produce vasodilatación originando una reducción de las presiones arteriales 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 el flujo plasmático renal efectivo sin cambio en la fracción de filtración o proteinuria.

Al igual que con otros bloqueadores de los canales del calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcapaseo) en pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipina generalmente han 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 estudios hemodinámicos, la amlodipina no ha estado asociada con un efecto inotrópico negativo cuando se la administró dentro del

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL
U 3 2 9



rango de dosis terapéuticas a animales intactos y humanos, incluso cuando se la administró concomitantemente con betabloqueantes 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 betabloqueantes 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

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.

Farmacocinética

La velocidad y el grado de absorción de benazepril y de amlodipina de Lotrel no son significativamente diferentes, respectivamente, de la velocidad y el grado de absorción de benazepril y amlodipina de las fórmulas individuales de los comprimidos.

Absorción

Amlodipina

Tras la administración oral de Lotrel, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipina 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 de Lotrel, las concentraciones máximas en plasma de benazepril se alcanzan en 0,5-2 horas. El desdoblamiento del grupo éster (principalmente en el hígado) convierte a benazepril en su metabolito activo, benazeprilat, 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 de amlodipina es de aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro indican que aproximadamente el 98% de amlodipina circulante se une a proteínas plasmáticas en los pacientes hipertensos.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Benazepril

El volumen de distribución aparente de benazeprilat es de aproximadamente 0,7 l/kg. Aproximadamente el 93% de amlodipina circulante se une a las proteínas plasmáticas y la fracción unida de benazeprilat es ligeramente superior. Sobre la base de estudios in vitro, el grado de unión a proteínas de benazeprilat no deben afectarse por la edad, por la disfunción hepática, o por encima del intervalo de concentración terapéutica por la concentración.

Biotransformación/metabolismo**Amlodipina**

La amlodipina se metaboliza (aproximadamente 90%) extensamente en el hígado a metabolitos inactivos.

Benazepril

Benazepril se metaboliza extensamente para formar benazeprilat 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 benazeprilat.

Eliminación**Amlodipina**

La eliminación de amlodipina 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

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 benazeprilat representa alrededor del 20% de una dosis oral. La eliminación de benazepril desde el plasma se completa después de 4 horas. La eliminación de benazeprilat 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.

Efecto de los alimentos

No hay estudios disponibles sobre los efectos de los alimentos en la farmacocinética de ambos componentes de Lotrel (amlodipina y benazepril), administrados conjuntamente. La absorción de las cápsulas individuales no está influenciada por la presencia de alimentos.

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 la curva de concentración plasmática.

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

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada por lo general pueden tratarse con las dosis recomendadas de Lotrel. En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min), Lotrel no se recomienda dado que la dosis inicial recomendada de benazepril en estos pacientes es de 5 mg.

Insuficiencia hepática

Aunque la farmacocinética del benazeprilat no se ve afectada esencialmente, se debe tener precaución cuando se administre Lotrel a pacientes con insuficiencia hepática debido a la vida media prolongada de amlodipina en estos pacientes (ver Advertencias y Precauciones).

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Dosificación

La dosis inicial recomendada de Lotrel es una cápsula de amlodipina 2,5 mg/benazepril 10 mg por vía oral una vez al día.

El efecto anti hipertensivo de Lotrel se manifiesta ampliamente dentro de las 2 semanas. Si la presión arterial permanece sin control, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg de amlodipina/40 mg de benazepril una vez al día. La dosis debe ser individualizada y ajustada de acuerdo con la respuesta clínica del paciente.

Población general objetivo

Tratamiento inicial en pacientes no tratados adecuadamente con monoterapia

Los pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con benazepril (u otro inhibidor de la ECA) solo o amlodipina (u otra dihidropiridina bloqueante de canales de calcio) sola, pueden cambiarse a una terapia combinada con Lotrel. La dosis inicial habitual recomendada en estos pacientes es 2,5 mg/10 mg una vez al día la cual puede aumentarse hasta un máximo de 10 mg/40 mg una vez al día.

Pacientes tratados adecuadamente con comprimidos separados de benazepril y amlodipina

Los pacientes que ya están recibiendo benazepril y amlodipina en comprimidos separados pueden cambiarse a un solo comprimido de Lotrel que contiene las mismas dosis de los componentes.

Pacientes cuya presión arterial está adecuadamente controlada con amlodipina pero con edema maleolar inaceptable

En pacientes cuya presión arterial está adecuadamente controlada con amlodipina pero que experimentan edema maleolar inaceptable, la terapia combinada con Lotrel puede alcanzar un control de la presión arterial similar (o mejor) con menos edema.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min) no se recomienda Lotrel.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL
0329



No se requiere ajuste de la dosificación para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución cuando se administra Lotrel a pacientes con insuficiencia hepática ya que amlodipina es extensamente metabolizada en el hígado (ver Advertencias y Precauciones y Farmacocinética).

Pediatría

La seguridad y eficacia de Lotrel no se han establecido en niños y adolescentes (menores de años de edad) y por lo tanto no se recomienda Lotrel en esta población.

Geriatría

No se requiere ajuste de la dosis inicial (amlodipina 2,5 mg/benazepril 10 mg) en pacientes de edad avanzada (65 años de edad o mayores) pero debe administrarse con precaución. El ajuste posterior de la dosis debe realizarse con precaución en base a la respuesta clínica.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al benazepril o compuestos relacionados, a la amlodipina o a cualquiera de los excipientes de Lotrel.
- Antecedente de angioedema con o sin tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Embarazo (ver sección Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad (WOCPB)).

ADVERTENCIAS

Pacientes con infarto agudo de miocardio

Puede desarrollarse un empeoramiento de la angina de pecho e infarto agudo de miocardio después de iniciar o aumentar la dosis de amlodipina, particularmente en los pacientes con enfermedad obstructiva severa de la arteria coronaria.

Pacientes con estenosis de la válvula aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

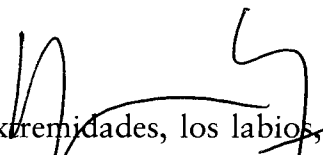
Como con todos los otros vasodilatadores, se requiere especial precaución cuando se utiliza amlodipina en pacientes que sufren de estenosis aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Reacciones anafilactoides y posiblemente relacionadas

Como supuestamente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina afectan el metabolismo de los eicosanoides y los polipéptidos, incluyendo la bradiquinina endógena, los pacientes que reciben inhibidores de la ECA (incluyendo Lotrel) pueden estar sujetos a diversas reacciones adversas, algunas de ellas serias. Estas reacciones generalmente ocurren después de una de las primeras dosis del inhibidor de la ECA, pero a veces no aparecen hasta después de meses de tratamiento.

Angioedema

Se ha informado angioedema de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis, y la


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL
0329



laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo benazepril. En tales casos Lotrel debe interrumpirse inmediatamente y proporcionarse terapia y monitoreo adecuados hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. Cuando la inflamación se limita a la cara y los labios, la condición generalmente se resuelve o bien sin tratamiento o con antihistamínicos. El angioedema asociado con edema de laringe puede ser fatal. Si ocurre estridor laríngeo o angiodema de la cara, lengua, o glotis, se deberá discontinuar el tratamiento con Lotrel e instituir de inmediato el tratamiento adecuado. *Cuando el compromiso de lengua, glotis o laringe indique probabilidad de causar obstrucción respiratoria, se deberá administrar de inmediato el tratamiento adecuado, ej. inyección subcutánea de epinefrina 1:1000 (0,3-0,5 ml) (ver REACCIONES ADVERSAS).*

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización

Dos pacientes sometidos a tratamiento desensibilizante con ponzoña de himenópteros mientras recibían inhibidores de la ECA tuvieron reacciones anafilactoides con riesgo de vida. En los mismos pacientes, se evitaron estas reacciones cuando se suspendieron temporariamente los inhibidores de la ECA, pero éstas reaparecieron con un nuevo estímulo accidental.

Reacciones anafilactoides durante la exposición a membrana

Se informaron reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo concomitantemente con un inhibidor de la ECA. También se observaron reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a aféresis con lipoproteínas de baja densidad con absorción de sulfato de dextrán.

Hipotensión sintomática

Lotrel puede causar hipotensión sintomática. Al igual que otros inhibidores de la ECA, benazepril ha estado sólo raramente asociado con hipotensión en pacientes con hipertensión no complicada. La hipotensión sintomática es muy probable que ocurra en pacientes con depleción de volumen y/o sal como resultado del tratamiento prolongado con diuréticos, restricción de sal alimentaria, diálisis, diarrea, o vómitos. La depleción de volumen y/o sal deberá ser corregida antes de iniciar el tratamiento con Lotrel.

Como la vasodilatación inducida por la amlodipina es de comienzo gradual, raramente se ha informado hipotensión aguda luego de la administración oral de amlodipina. Sin embargo, se deberá tener precaución cuando se administra Lotrel al igual que con cualquier otro vasodilatador periférico, particularmente en pacientes con estenosis aórtica severa.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, el tratamiento con inhibidores de la ECA puede causar hipotensión excesiva, la cual puede estar asociada con oliguria, azotemia, y (raramente) con insuficiencia renal aguda y muerte. En dichos pacientes, el tratamiento con Lotrel deberá ser instituido bajo estricta supervisión médica; deberán ser seguidos cuidadosamente durante las primeras dos semanas de tratamiento y cada vez que se aumente la dosis del componente benazepril o se agregue un diurético o se aumente su dosis.

Si ocurre hipotensión sintomática, el paciente deberá ser colocado en posición supina, y si es necesario, tratado con infusión intravenosa de solución salina fisiológica. El tratamiento con Lotrel generalmente puede ser continuado luego de la restauración de la presión arterial y del volumen.

La hipotensión sintomática también es posible en pacientes con estenosis aórtica grave.

Neutropenia/Agranulocitosis

Otro inhibidor de la ECA, captopril, ha demostrado causar agranulocitosis y depresión de la


Noyartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

médula ósea, raramente en pacientes no complicados (incidencia probablemente inferior a 1 vez cada 10.000 exposiciones) pero más frecuentemente (incidencia posiblemente de una vez cada 1000 exposiciones) en pacientes con deterioro renal, especialmente los que tienen enfermedades vasculares del colágeno tales como lupus eritematoso sistémico o esclerodermia. Los datos disponibles de los trabajos clínicos de benazepril son insuficientes para demostrar que benazepril no causa agranulocitosis en porcentajes similares. Se deberá considerar el control de los recuentos de leucocitos en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, especialmente si la enfermedad está asociada con deterioro de la función renal.

Hepatitis e insuficiencia hepática

Raramente, los inhibidores de la ECA han estado asociados con un síndrome que comienza con ictericia colestática y progresa a necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA que desarrollan ictericia o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas deberán discontinuar el inhibidor de la ECA y recibir seguimiento médico adecuado.

La amlodipina es metabolizada extensamente por el hígado. Deberá prestarse precaución especial cuando se administre amlodipina a pacientes con insuficiencia hepática.

PRECAUCIONES

Generales

Deterioro de la Función Renal

Lotrel deberá ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad renal severa. Cuando el sistema renina-angiotensina-aldosterona es inhibido por benazepril, pueden anticiparse cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la ECA (incluyendo a benazepril) puede estar asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

En un pequeño estudio de pacientes hipertensos con estenosis unilateral o bilateral de las arterias renales, el tratamiento con benazepril estuvo asociado con aumentos en el nitrógeno ureico en sangre y en la creatinina sérica; estos aumentos se revirtieron al discontinuar el tratamiento con benazepril, el tratamiento concomitante con diuréticos, o ambos. Cuando dichos pacientes son tratados con inhibidores de la ECA, la función renal deberá ser controlada durante las primeras semanas del tratamiento.

Algunos pacientes hipertensos tratados con benazepril sin enfermedad vascular renal preexistente aparente han desarrollado aumentos en el nitrógeno ureico en sangre y en la creatinina sérica, generalmente insignificantes y transitorios, especialmente cuando benazepril ha sido administrado concomitantemente con un diurético. Puede requerirse la reducción de la dosis de Lotrel. La evaluación del paciente hipertenso siempre deberá incluir la determinación de la función renal (ver sección POSOLOGIA Y ADMINISTRACION).

Hipercalemia

Durante el tratamiento con inhibidores de la ECA, se han observado niveles elevados del potasio sérico en raras ocasiones. No se han reportado interrupciones del benazepril debido a hipercalemia en estudios clínicos sobre hipertensión. Los factores de riesgo para el desarrollo de hipercalemia pueden incluir insuficiencia renal, diabetes mellitus y uso concomitante de agentes para el tratamiento de la hipocalcemia (ver sección Interacciones). En un estudio que

involucró pacientes con enfermedad renal crónica progresiva, algunos pacientes discontinuaron el tratamiento debido a hipercalemia. En los pacientes con enfermedad renal crónica progresiva debe monitorearse el potasio sérico.

Tos

Supuestamente debido a la inhibición de la degradación de la bradiquinina endógena, se ha informado tos no productiva persistente con todos los inhibidores de la ECA, resolviéndose siempre al discontinuar el tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA deberá ser considerada en el diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/Anestesia

En pacientes sometidos a cirugía o bajo anestesia con agentes que producen hipotensión, benazepril bloqueará la formación de angiotensina II que podría de todos modos ocurrir luego de liberación de renina compensatoria. La hipotensión que ocurre como resultado de este mecanismo puede ser corregida por expansión del volumen.

Datos Preclínicos de Seguridad

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se observaron efectos teratogénicos directos en ratas y conejos con Lotrel. Los efectos observados después de la administración de Lotrel fueron consistentes con los reportados para los componentes individuales.

En un estudio en ratas, Lotrel 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 fármaco. 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 Lotrel. 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 Lotrel. En una serie de ensayos in vitro e in vivo, no se detectó potencial mutagénico con benazepril HCl. No se observaron hallazgos relevantes en los estudios de mutagenicidad con amlodipina.

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil (y medidas anticonceptivas en su caso)

En mujeres que planean embarazarse, no deben utilizarse inhibidores de la ECA (incluyendo Lotrel). Las mujeres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos potenciales y sólo deben administrarse inhibidores de la ECA (incluyendo Lotrel) después de un asesoramiento cuidadoso y la consideración de los riesgos y beneficios individuales.

Embarazo

Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y muerte fetal y neonatal cuando se los


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11523
Apoderado

administra a mujeres embarazadas. En la literatura mundial se han informado varias docenas de casos. Cuando se detecte embarazo, Lotrel deberá ser discontinuado de inmediato. (Ver sección Contraindicaciones).

El uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres de embarazo ha estado asociado con lesión fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia de cráneo neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible, y muerte. También se ha observado oligohidramnios, supuestamente como consecuencia de una disminución en la función renal fetal; en este contexto el oligohidramnios ha estado asociado con contracturas de las extremidades del feto, deformación craneofacial y desarrollo pulmonar hipoplásico. También se ha informado prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino, y ductus arteriosus permeable, aunque es incierto si estas manifestaciones se debieron a la exposición a inhibidores de la ECA. Además, el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con un riesgo potencialmente aumentado de defectos de nacimiento.

Cuando el embarazo está establecido, Lotrel deberá interrumpirse tan pronto como sea posible y debe realizarse el seguimiento del desarrollo fetal en forma regular.

No existen datos clínicos adecuados con amlodipina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con amlodipina han mostrado toxicidad reproductiva (ver Datos preclínicos de seguridad).

Madres en Período de Lactancia

Cantidades mínimas de benazepril y de benazeprilat sin modificar se excretan en la leche materna de las mujeres en período de lactancia tratadas con benazepril, de modo que un neonato que ingiera nada más que leche materna recibiría menos del 0,1% de las dosis maternas de benazepril y benazeprilat.

Se desconoce si la amlodipina se excreta en la leche humana. Ante la ausencia de esta información, se recomienda discontinuar la lactancia durante la administración de Lotrel.

Fertilidad

No hay información acerca de la incidencia de Lotrel en la fertilidad humana.

En un estudio en ratas, Lotrel no mostró efectos adversos sobre los parámetros de apareamiento o la fertilidad a niveles de dosis de 5 mg/kg de clorhidrato de benazepril y 2,5 mg/kg día de mesilato 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 clorhidrato de benazepril no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad y la concepción (véase sección de Datos Preclínicos de seguridad).

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.

Interacciones

La farmacocinética de amlodipina y benazepril no se modifican tras la administración concomitante.

Amlodipina

Interacciones observadas a considerar



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



0329

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 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. Lotrel 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

Lotrel 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

Novartis Argentina S.A.
Fárm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

excesiva de la presión arterial después de la iniciación de la terapia con Lotrel. La posibilidad de efectos hipotensores con Lotrel puede minimizarse ya sea suspendiendo el diurético o bien aumentando la ingesta de sal antes de la iniciación del tratamiento con Lotrel.

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 esteroides (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 esteroides. 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 esteroides y los inhibidores de la ECA, benazepril (incluido) puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal e hiperpotasemia. Por lo tanto, se recomienda el control de la función renal y el nivel de potasio.

Agentes antidiabéticos

En casos raros, los pacientes diabéticos que reciben un inhibidor de ACE (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 afectados 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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL 0329



medicamentos.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Lotrel en más de 2,991 pacientes con hipertensión. La tos fue el único evento adverso con al menos una posible relación con el tratamiento, y fue más común con Lotrel (3,3%) que con el placebo (0,2%).

Reacciones adversas al fármaco a partir de notificaciones espontáneas y casos de la literatura (frecuencia desconocida) reportadas para el producto combinado, Lotrel

Las siguientes reacciones adversas al fármaco se han derivado de la experiencia post-comercialización con Lotrel a través de reportes de casos espontáneos y casos de la literatura que no fueron reportados con cada componente individual (amlodipina y benazepril). Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia la cual por lo tanto se categoriza como desconocida. Las reacciones adversas al fármaco se enumeran según la clasificación de órganos y sistemas en MedDRA. Dentro de cada clase de órgano del sistema, las ADRs se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1- Reacciones adversas al fármaco a partir de reportes espontáneos y literatura (frecuencia desconocida) reportadas para Lotrel, producto combinado

Trastornos metabólicos y nutricionales
Hipokalemia
Trastornos gastrointestinales
Esofagitis

Información adicional de los componentes individuales

Las reacciones adversas conocidas para cada componente individual, pero que no se han reportado con Lotrel, también pueden ocurrir durante el tratamiento con Lotrel (ver subsecciones benazepril y amlodipina).

Benazepril

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


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

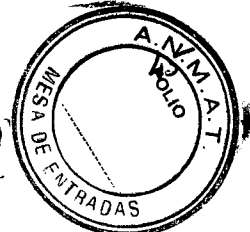


Tabla 2- Reacciones adversas al fármaco reportadas a partir de estudios clínicos para benazepril

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raros: Anemia hemolítica, trombocitopenia (ver también sección 6 Advertencias y precauciones: agranulocitosis/neutropenia).

Trastornos del sistema inmune

Raros: Angioedema, o edema de labios; edema facial (ver sección "Advertencias: Reacciones anafilactoides y relacionadas").

Trastornos psiquiátricos

Raros: Insomnio, nerviosismo y parestesia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareos

Raros: Somnolencia

Muy raros: Disgeusia

Trastornos auditivos y laberínticos

Muy raros: Tinnitus

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Palpitaciones, síntomas ortostáticos

Raros: Hipotensión ortostática, dolor torácico, angina de pecho, arritmia

Muy raros: Infarto de miocardio

Trastornos vasculares

Frecuentes: Enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos, síntomas de infección del tracto respiratorio superior

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Trastornos gastrointestinales

Raros: Diarrea, constipación, náuseas, vómitos, dolor abdominal

Muy raros: Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Raros: Hepatitis (predominantemente colestásica), ictericia colestásica (ver sección 6 Advertencias y precauciones: insuficiencia hepática).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, prurito, reacción de fotosensibilidad

Raros: Pénfigo

Muy raros: Síndrome de Stevens Johnson

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros: Artralgia, artritis, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Polaquiuria

Raros: Aumento de la urea nitrogenada en sangre, aumento de la creatinina sérica

Muy raros: Insuficiencia renal (ver sección 6 Advertencias y precauciones)

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Frecuentes: Fatiga


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Tabla 3- 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 (ver sección Advertencias y Precauciones).

Amlodipina

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

Debido a que los estudios clínicos con amlodipina se realizaron bajo condiciones muy variables, las tasas de experiencias adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

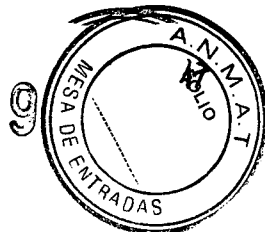
Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas (Tabla 4) se enumeran según la clasificación de órganos y sistemas MedDRA. Dentro de cada clasificación de órgano del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las experiencias más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada experiencia adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10,000$).

Tabla 4- Experiencias adversas (frecuencia desconocida) reportadas para amlodipina como monoterapia

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

Noyartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



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	Tembor, hipoestesia, disgeusia, parestesia, síncope
Muy raros	Neuropatía periférica, hipertonia
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 hepatobiliares	
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	

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Poco frecuente	Descenso de peso, aumento de peso
Muy rara	Aumento de enzimas hepáticas (<i>mayormente consistente con colestasis</i>)

SOBREDOSIFICACION

Síntomas

La sobredosificación con Lotrel 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 mortal. La hipotensión clínicamente significativa debida a sobredosis de amlodipina requiere soporte cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de la función cardiaca 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 cardiaca, gases en sangre, y bioquímica sanguínea. Si corresponde, deben instituirse medidas de emergencia de apoyo tales como ventilación artificial o estimulación cardiaca.

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 de Lotrel).

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) 4962-6666/2247

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

PRESENTACION

Envases conteniendo 20, 30 y 100 cápsulas.

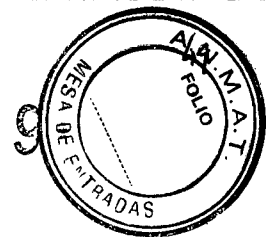
CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a 25°C
Proteger de la humedad.



Noyartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL 032



Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

No existe ningún requisito especial.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47221

Elaborado en:

Av. Gral. Juan G. Lemos 2809 Villa de Mayo - Prov. de Bs. As. - Argentina /
Novartis Pharmaceutical Corporation, 556 Morris Avenue, Summit, New Jersey, USA.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C.P. C1429DUC

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

CSD 11-01-2012



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado