



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

### **Disposición**

**Número:** DI-2021-3313-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 10 de Mayo de 2021

**Referencia:** 1-0047-2000-000229-20-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000229-20-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

#### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LOSTAPRÉS A 2,5/5 - LOSTAPRÉS A 5/10 y nombre/s genérico/s RAMIPRIL - AMLODIPINO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 14/10/2020 10:56:08, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 27/11/2020 15:23:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF / 0 - 19/06/2020 15:51:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 19/06/2020 15:51:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 14/10/2020 10:56:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 14/10/2020 10:56:08.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000229-20-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2021.05.10 13:03:56 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.10 13:03:58 -03:00

**PROYECTO DE RÓTULO - ENVASE SECUNDARIO**

**LOSTAPRÉS A 5/10**  
**RAMIPRIL/AMLODIPINO**  
**Cápsulas**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**CONTENIDO:** Estuche conteniendo 30 y 60 cápsulas.

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene:

Ramipril (como Ramipril PC granulado: 5,88 mg) ..... 5,00 mg  
Amlodipino (como Amlodipino besilato: 13,86 mg) ..... 10,00 mg

Excipientes:

Hipromelosa, Almidón pregelatinizado, Estearil fumarato de sodio, Almidón glicolato de sodio, Gelatina, Colorante FD&C azul N°1 CI 42090, Colorante FD&C rojo N°40 CI 16035 y Dióxido de titanio CI 77891 ..... c.s.p

**INFORMACIÓN DEL PRODUCTO**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N° .

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178 (C1285ABF)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. PABLO STAHL, Farmacéutico.

Lote N° .....

Fecha de vencimiento: .....



STAHL Pablo Ricar  
CUIL 20176341786



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### LOSTAPRÉS A 2,5/5 y 5/10

#### RAMIPRIL/AMLODIPINO

#### Cápsulas

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo. - Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver "Posibles efectos Adversos".

#### **En este prospecto:**

1. ¿Qué es LOSTAPRÉS A y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de tomar LOSTAPRÉS A?
3. ¿Cómo tomar LOSTAPRÉS A?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de LOSTAPRÉS A
6. Presentaciones
7. Información adicional

#### **¿QUÉ CONTIENE LOSTAPRÉS A?**

Cada cápsula contiene:

##### Dosis 2,5/5 mg

Ramipril (como Ramipril PC granulado: 2,94 mg) .....	2,50 mg
Amlodipino (como Amlodipino besilato: 6,93 mg) .....	5,00 mg

##### Excipientes:

Hipromelosa, Almidón pregelatinizado, Estearil fumarato de sodio, Almidón glicolato de sodio, Gelatina, Colorante FD&C rojo N°3 CI 45430 (Eritrosina) y Dióxido de titanio CI 77891 c.s.p.

**Dosis 2,5/5 mg: ESTE MEDICAMENTO CONTIENE ERITROSINA COMO COLORANTE.**

##### Dosis 5/10 mg

Ramipril (como Ramipril PC granulado: 5,88 mg) .....	5,00 mg
Amlodipino (como Amlodipino besilato: 13,86 mg) .....	10,00 mg

##### Excipientes:

Hipromelosa, Almidón pregelatinizado, Estearil fumarato de sodio, Almidón glicolato de sodio, Gelatina, Colorante FD&C azul N°1 CI 42090, Colorante FD&C rojo N°40 CI 16035 y Dióxido de titanio CI 77891 .....

c.s.p

#### **1. ¿QUÉ ES LOSTAPRÉS A Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

LOSTAPRÉS A está indicado para el tratamiento de la presión arterial alta (hipertensión) y/o para el tratamiento de la enfermedad coronaria estable (una enfermedad en la que la aportación de sangre al corazón está reducida o bloqueada).

Los pacientes que ya toman Ramipril y Amlodipino administrados en

forma separada, pueden tomar en su lugar, una cápsula de LOSTAPRÉS A que contiene ambos ingredientes. LOSTAPRÉS A es una asociación de dos principios activos, Ramipril y Amlodipino. Ramipril es un inhibidor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina). Amlodipino es un antagonista del calcio (que pertenece al grupo de medicamentos llamados dihidropiridinas). Ambos actúan de forma conjunta ensanchando y relajando los vasos sanguíneos por lo que la sangre pasa más fácilmente a través de ellos y hacen que su corazón mantenga más fácilmente un flujo de sangre adecuado.

## **2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR LOSTAPRÉS A?** **NO TOME LOSTAPRÉS A**

- Si es alérgico (hipersensible) al Ramipril o a cualquier otro inhibidor de la ECA, o a Amlodipino o a cualquier otro antagonista del calcio, o a cualquiera de los demás componentes de LOSTAPRÉS A,
- Si está embarazada,
- Si ha experimentado síntomas como respiración con silbidos, inflamación de la cara o lengua, picor intenso o erupciones cutáneas graves con algún tratamiento previo con inhibidores de la ECA o si usted o algún miembro de su familia ha tenido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (un trastorno denominado angioedema),
- Si tiene diabetes o insuficiencia renal y lo están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskirén,
- Si usted tiene en el corazón un estrechamiento de la válvula aórtica (estenosis aórtica) o shock cardiogénico (una enfermedad en la que el corazón es incapaz de bombear suficiente sangre al cuerpo),
- Si tiene la presión arterial muy baja (hipotensión), o
- Si usted sufre de insuficiencia cardíaca después de un ataque al corazón.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Si se dan alguna de las siguientes circunstancias consulte con su médico antes de tomar LOSTAPRÉS A:

- Si padece cardiomiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo del corazón) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria que lleva la sangre al riñón),
- Insuficiencia del corazón,
- Aumento grave de la presión sanguínea (crisis hipertensiva),
- Si padece de cualquier otro problema de corazón,
- Si padece problemas de hígado,
- Si padece problemas de riñón o está recibiendo diálisis,
- Si sufre una enfermedad vascular del colágeno (enfermedad del tejido conjuntivo) como un lupus eritematoso sistémico o esclerodermia,
- Si tiene diabetes,
- Si está siguiendo una dieta baja en sal o está utilizando sustitutos de la sal que contengan potasio, (es necesario un buen equilibrio del nivel de potasio en sangre),
- Si es una persona de edad avanzada y su dosis necesita aumentarse,
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión): o un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) (también 3 conocidos como "sartanes" (ej. valsartán, telmisartán,

irbesartán), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes); o aliskirén.

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (ej. potasio), a intervalos regulares. Ver también la información bajo el título "No tome LOSTAPRÉS A".

- Si toma alguno de los medicamentos siguientes el riesgo de angioedema aumenta:
  - racecadotril (utilizado para el tratamiento de la diarrea),
  - sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores de mTOR (utilizados para prevenir el rechazo del trasplante de órganos).
- Si es un paciente de raza negra: Este medicamento puede aumentar el riesgo de angioedema y puede ser menos eficaz en la disminución de la presión arterial con respecto a pacientes de otras razas. Se ha notificado angioedema (una reacción alérgica grave con inflamación de la cara, los labios, la lengua o la garganta con dificultad para tragar o respirar) en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido LOSTAPRÉS A. Esto puede producirse en cualquier momento durante el tratamiento. Si desarrolla estos síntomas, deje de tomar LOSTAPRÉS A y acuda al médico inmediatamente. Ver también "Posibles efectos Adversos".

**Embarazadas:** Informe a su médico si está embarazada (o si sospecha que pudiera estarlo). No se recomienda utilizar LOSTAPRÉS A al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse si está embarazada de más de tres meses, ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento (ver sección Embarazo).

Cuando esté tomando LOSTAPRÉS A, debe informar también a su médico:

- Si va a someterse a anestesia general y/o cirugía mayor,
- Si ha sufrido recientemente diarrea o vómitos,
- Si va a someterse a una aféresis de LDL (eliminación del colesterol de su sangre mediante una máquina),
- Si va a recibir un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos alérgicos a las picaduras de abejas o avispa,

**Niños y adolescentes:** LOSTAPRÉS A no está recomendado para su uso en niños y adolescentes.

#### **USO DE LOSTAPRÉS A CON OTROS MEDICAMENTOS**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar otros medicamentos.

Debe evitar tomar LOSTAPRÉS A con:

- Litio (utilizado para tratar la manía o la depresión),
- Estramustina (usado para el tratamiento del cáncer),
- Fármacos ahorradores de potasio (triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio.
- Fármacos ahorradores de potasio utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: Eplerenona y espironolactona a dosis de entre 12,5 mg y 50 mg al día.

El tratamiento con LOSTAPRÉS A puede verse afectado por otros medicamentos.

Asegúrese de informar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que puede precisar una precaución

especial:

- Otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial, incluyendo antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA), aliskirén (ver también las secciones "No tome LOSTAPRÉS A" y "Advertencias y precauciones"), o diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
- Medicamentos que en la mayoría de los casos se utilizan para el tratamiento de la diarrea (racecadotril) o para prevenir el rechazo del trasplante de órganos (sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores de mTOR) (ver la sección "Advertencias y precauciones"),
- Antiinflamatorios no esteroideos (ej. ibuprofeno) para aliviar el dolor o dosis altas de ácido acetilsalicílico,
- Medicamentos para tratar la diabetes (como la insulina),
- Medicamentos para tratar trastornos mentales tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia etc. (ej. antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, antidepresivos tipo imipramina, neurolépticos),
- Inmunosupresores (medicamentos que reducen el mecanismo de defensa del cuerpo) utilizados para tratar trastornos autoinmunes o después de un trasplante (ej. ciclosporina, tacrolimus),
- Trimetoprima y cotrimoxazol (para el tratamiento de infecciones),
- Alopurinol (para el tratamiento de la gota),
- Procainamida (para el tratamiento de los latidos cardiacos irregulares),
- Vasodilatadores incluyendo nitratos (medicamentos que ensanchan los vasos sanguíneos),
- Heparina (medicamentos usados para fluidificar la sangre),
- Efedrina, noradrenalina o adrenalina (medicamentos usados para tratar la presión arterial baja, shock o asma),
- Baclofeno o dantroleno (infusión inyectable) ambos usados para tratar la rigidez muscular en enfermedades como la esclerosis múltiple; dantroleno también se utiliza para tratar la hipertermia maligna durante la anestesia (los síntomas incluyen fiebre muy alta y rigidez muscular),
- Algunos antibióticos como rifampicina, eritromicina, claritromicina (para infecciones causadas por bacterias),
- Simvastatina (reductores del colesterol).
- Agentes antiepilépticos como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona,
- Itraconazol, ketoconazol (medicamentos usados para el tratamiento de las infecciones producidas por hongos),
- Alfa bloqueantes usados para el tratamiento de la hipertrofia de próstata como prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina,
- Amifostina (usada para prevenir o reducir los efectos adversos causados por otros medicamentos o por la radioterapia que se utiliza para tratar el cáncer),
- Corticosteroides (utilizados para tratar diferentes enfermedades incluyendo asma grave y artritis reumatoide),
- Sales de oro, especialmente con administración intravenosa (usados para tratar los síntomas de la artritis reumatoide),
- Ritonavir, indinavir, nelfinavir (también llamados inhibidores de la proteasa utilizados para tratar el SIDA).



### **TOMA DE LOSTAPRÉS A CON ALIMENTOS Y BEBIDAS**

Debe tomar LOSTAPRÉS A antes de una comida. Las personas que están tomando LOSTAPRÉS A no deben consumir pomelo, ni zumo de pomelo. Esto se debe a que el pomelo y el zumo de pomelo pueden dar lugar a un aumento de los niveles en sangre del ingrediente activo Amlodipino y aumentar sus efectos de forma imprevisible, lo que puede causar un mayor efecto de bajada de la presión arterial producida por LOSTAPRÉS A.

### **EMBARAZO Y LACTANCIA**

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

#### **Embarazo**

Debe informar a su médico si está embarazada (o si sospecha que pudiera estarlo). Su médico generalmente le recomendará que deje de tomar LOSTAPRÉS A antes de quedar embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada y le recomendará que tome otro medicamento en lugar de LOSTAPRÉS A. No se recomienda utilizar LOSTAPRÉS A al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo, ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

#### **Lactancia**

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o va a comenzar con el mismo. No se recomienda el uso de LOSTAPRÉS A durante la lactancia materna. Su médico elegirá otro tratamiento para usted si desea dar de mamar, especialmente si su bebé es recién nacido o prematuro.

### **CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS**

LOSTAPRÉS A puede afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si esta medicación le hacen sentirse enfermo, mareado, débil o cansado, o le produce dolor de cabeza, no conduzca ni use maquinaria y consulte con su médico inmediatamente.

### **3. ¿CÓMO TOMAR LOSTAPRÉS A?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de LOSTAPRÉS A indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Trague la cápsula entera con la ayuda de un vaso de agua, tome la cápsula preferiblemente a la misma hora cada día, por la mañana y antes del desayuno. Su médico decidirá la dosis correcta. La dosis normal es 1 cápsula al día.

LOSTAPRÉS A se receta normalmente a pacientes que ya toman Ramipril y Amlodipino en cápsulas por separado.

**Uso en niños y adolescentes:** No se recomienda su uso en niños y adolescentes.

### **SI TOMA MÁS LOSTAPRÉS A DEL QUE DEBIERA**

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia toxicológica de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694/(011)4962-6666/9247

Hospital Alejandro Posadas: 0800-333-0160/(011) 4654 6648/4658-7777

Hospital Pedro Elizalde: (011)4300-2115/(011)4362-6063

urgentemente e informar el estado del paciente. El síntoma más frecuente en caso de sobredosis es la disminución de la presión arterial. Puede producirle mareos o desmayos. Si esto ocurre puede ayudarlo acostarse con las piernas levantadas.

#### **SI OLVIDÓ TOMAR LOSTAPRÉS**

Es importante tomar este medicamento cada día ya que un tratamiento continuo es más eficaz. Sin embargo, si olvidó tomar una dosis de LOSTAPRÉS A, tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

#### **SI INTERRUMPE EL TRATAMIENTO CON LOSTAPRÉS A**

Como el tratamiento con LOSTAPRÉS A normalmente es de por vida, debe hablar con su médico antes de dejar de tomar este medicamento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, LOSTAPRÉS A puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los siguientes síntomas, **que pueden ser graves** interrumpa enseguida el tratamiento con este medicamento y comuníquese **inmediatamente** a su médico:

- Silbidos repentinos al respirar, dolor en el pecho, falta de aliento o dificultad para respirar (broncoespasmo)
- Hinchazón de los párpados, cara o labios,
- Hinchazón de la lengua y la garganta que causa gran dificultad para respirar,
- Reacciones graves de la piel que incluyen erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor intenso, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens-Johnson) u otras reacciones alérgicas fuertes, mareos o desmayos,
- Ataque al corazón, latido del corazón anormal o inusualmente rápido o dolor en el pecho,
- Inflamación del páncreas que puede causar dolor abdominal y dolor de espalda intensos acompañados de gran sensación de malestar.

Se han notificado los siguientes **efectos adversos frecuentes**. Si alguno de estos le causa problemas o **si duran más de una semana, consulte con su médico**.

- Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 personas): Edema (retención de líquido)
- Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): Dolor de cabeza, mareos, somnolencia (especialmente al principio del tratamiento), vértigo, entumecimiento o sensación de hormigueo en las extremidades, alteraciones de la vista (incluyendo visión doble), acúfenos (sensación de ruidos en los oídos), palpitaciones (sentir los latidos del corazón), enrojecimiento, sensación de mareo leve debido a una presión arterial baja, tos, dificultad para respirar, náuseas (sentirse indispuesto), vómitos, dolor abdominal, alteraciones del gusto, dispepsia o dificultad para la digestión, alteración del hábito intestinal, diarrea, estreñimiento, reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas, picores), calambres musculares, cansancio, debilidad, hinchazón de tobillos (edema periférico).

Se han notificado otros efectos adversos que se incluyen en la siguiente lista. 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.

- Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): Cambios de humor, ansiedad, depresión, insomnio, trastornos del sueño, temblor, desmayos, pérdida de la sensación de dolor, latido cardíaco irregular, rinitis (nariz congestionada o con moqueo), pérdida de cabello, manchas rojas en la piel, decoloración de la piel, dolor de espalda, artralgia (dolor de articulaciones), mialgia (dolor muscular), dolor de pecho, trastorno de la micción, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, aumento del número de veces de orinar, dolor, sensación de malestar, broncoespasmo (opresión en el pecho, respiración con silbidos y dificultad para respirar), boca seca, angioedema (síntomas tales como respiración con silbidos, inflamación de la cara o lengua), formación de ampollas en la piel, problemas de riñón, impotencia, aumento de la sudoración, exceso de eosinófilos (tipo de glóbulos blancos), incomodidad o aumento de las mamas en los hombres, aumento o pérdida de peso, taquicardia, vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), reacción de fotosensibilidad (aumento de la sensibilidad de la piel al sol), fiebre, caída, modificación en los parámetros biológicos: Aumento del nivel de potasio reversible con la interrupción, disminución del nivel de sodio, hipoglucemia (nivel muy bajo de azúcar en sangre) en pacientes diabéticos, y elevación de los niveles de creatinina y urea en sangre
- Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): Confusión, empeoramiento de psoriasis, modificación de los parámetros biológicos: Aumento del nivel de enzimas hepáticas, nivel elevado de bilirrubina en suero.
- Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): Trastornos cardiovasculares (angina de pecho, infarto de miocardio e ictus), neumonía eosinofílica (un tipo raro de neumonía), hinchazón de los párpados, la cara o los labios, hinchazón de la lengua y la garganta que causa gran dificultad para respirar, reacciones graves de la piel que incluyen erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor intenso, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens-Johnson), eritema multiforme (eritema de la piel que a menudo empieza con manchas rojas que pican en la cara, brazos o piernas), sensibilidad a la luz, cambios en los valores sanguíneos como un número bajo de glóbulos blancos y glóbulos rojos, valores más bajos de hemoglobina, menor número de plaquetas, alteraciones de la sangre, inflamación del páncreas que puede causar dolor abdominal grave y dolor de espalda acompañado de gran sensación de malestar, insuficiencia renal aguda, función anormal del hígado, inflamación del hígado (hepatitis), coloración amarillenta de la piel (ictericia), aumento de enzimas hepáticas que pueden tener efecto en algunas pruebas médicas, hinchazón abdominal (gastritis), trastorno en los nervios que puede causar debilidad, hormigueo o entumecimiento, aumento de la tensión muscular, inflamación de las encías, exceso de azúcar en sangre (hiperglucemia).

- **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Temblores, postura rígida, "cara de máscara", movimientos lentos y marcha desequilibrada arrastrando los pies

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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 al teléfono 0800-333-1234

**5. CONSERVACIÓN DE LOSTAPRÉS A**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. Conservar en su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

**6. PRESENTACIONES**

LOSTAPRÉS A 2,5/5 y 5/10: Envases conteniendo 30 y 60 cápsulas.

**7. INFORMACIÓN ADICIONAL**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N° .

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178  
(C1285ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. PABLO STAHL, Farmacéutico.

**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:.....**



STAHL Pablo Ricardo  
CUIL 20176341786



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**LOSTAPRÉS A 2,5/5 y 5/10**  
**RAMIPRIL/AMLODIPINO**  
**Cápsulas**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**FÓRMULA**

Cada cápsula contiene:

<b>Dosis</b>	<b>2,5/5 mg</b>	<b>5/10 mg</b>
Ramipril (como Ramipril PC granulado: 2,94 y 5,88 mg, respectivamente)	2,50 mg	5,00 mg
Amlodipino (como Amlodipino besilato: 6,93 y 13,86 mg, respectivamente)	5,00 mg	10,00 mg
Hipromelosa	0,44 mg	0,88 mg
Almidón pregelatinizado	235,13 mg	225,26 mg
Estearil fumarato de sodio	2,50 mg	2,50 mg
Almidón glicolato de sodio	2,50 mg	2,50 mg
Gelatina	75,18 mg	73,14 mg
Colorante FD&C rojo N°3 CI 45430 (Eritrosina)	0,09 mg	-.-
Colorante FD&C azul N°1 CI 42090	-.-	0,0012 mg
Colorante FD&C rojo N°40 CI 16035	-.-	0,57 mg
Dióxido de titanio CI 77891	2,73 mg	2,69 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Código ATC: C09 BB07

LOSTAPRÉS A contiene dos principios activos: Ramipril y Amlodipino. Ramipril pertenece al grupo de medicamentos denominados inhibidores de la ECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina), Amlodipino pertenece a un grupo de medicamentos llamados antagonistas del calcio.

Ramipril actúa de la siguiente manera:

- Disminuye en su organismo la producción de sustancias que pueden aumentar la presión arterial.
- Produce la relajación y el ensanchamiento de sus vasos sanguíneos.
- Facilita a su corazón la operación de bombeo para el transporte de la sangre por el cuerpo.

Amlodipino actúa de la siguiente manera:

- Relaja los vasos sanguíneos, para que la sangre pueda fluir mejor.

LOSTAPRÉS A se usa para tratar la hipertensión (presión arterial alta), en pacientes adultos que ya toman Amlodipino y Ramipril como medicamentos separados y en la misma dosis que LOSTAPRÉS A y de esa manera pueden reducir satisfactoriamente su presión arterial.

**INDICACIONES**

Tratamiento de la hipertensión arterial en adultos.

LOSTAPRÉS A está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, en pacientes ya controlados con Ramipril y Amlodipino administrados de forma concomitante a la misma dosis.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

LOSTAPRÉS A no debe utilizarse para iniciar el tratamiento de la hipertensión. Las dosis de cada componente deben ser individualizadas

según el perfil del paciente y el control de la presión arterial. Si se requiere un cambio de dosis, la posología debe determinarse utilizando ramipril y amlodipino y una vez establecido podría cambiarse el tratamiento con LOSTAPRES A.

La dosis recomendada es una cápsula al día. La dosis máxima diaria es una cápsula de 10mg/10 mg.

#### Grupos Especiales de Pacientes:

##### *Insuficiencia renal:*

Para encontrar la dosis inicial óptima y la dosis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ser ajustada en forma individual por titulación separada de los componentes ramipril y amlodipino.

Ramipril es de difícil diálisis. La dosis diaria en pacientes con función renal limitada debe depender del clearance de creatinina.

-Con un clearance de creatinina > 60 ml/min no es necesario adaptar la dosis inicial (2,5 mg/día); la dosis diaria máxima es de 10 mg.

-Con un clearance de creatinina entre 30 y 60 ml/min no es necesario adecuar la dosis inicial (2,5 mg/día); la dosis diaria máxima es de 5 mg.

-Con un clearance de creatinina entre 10 y 30 ml/min la dosis inicial 1,25 mg/día y la dosis diaria máxima es de 5 mg.

-en pacientes de hemodiálisis hipertensos; Ramipril es de difícil diálisis ; la dosis inicial es de 1,25 mg/día y la dosis máxima es de 5 mg ; el medicamento debería administrarse algunas horas después de realizada la hemodiálisis.

Amlodipino no es dializable. En pacientes con función renal limitada no se requiere una adecuación de dosis de la amlodipino. Amlodipino debe administrarse con especial precaución a los pacientes sometidos a diálisis.

La función renal y los niveles séricos de potasio deben vigilarse durante el tratamiento con LOSTAPRES A. En el caso de deterioro de la función renal, debe interrumpirse el uso de LOSTAPRES A y sustituirse por los componentes individuales en dosis ajustada de forma adecuada.

##### *Insuficiencia hepática*

Para encontrar la dosis inicial óptima y la dosis de mantenimiento para pacientes con insuficiencia hepática, la dosis debe ser ajustada en forma individual por titulación separada de los componentes ramipril y amlodipino. Para pacientes con insuficiencia leve a moderada de la función hepática no se dispone de recomendación de dosis. La dosificación, por lo tanto, debe realizarse con precaución, comenzado en el extremo inferior del intervalo de dosis.

No se dispone de estudios de la farmacocinética de Amlodipino en casos de insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia hepática grave, la terapia de Amlodipino debería iniciarse con la dosis más baja con una lenta valoración posterior.

En pacientes con insuficiencia hepática el tratamiento de Ramipril debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y la dosis máxima diaria es de 2,5 mg de Ramipril.

#### Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se recomienda una dosis inicial baja y el aumento de la dosis deberá hacerse con precaución.

#### Niños y jóvenes:

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de LOSTAPRES A en los niños y adolescentes. No existe una recomendación posológica.

### Forma de administración

Cápsula para tomar con líquido. La cápsula no debe masticarse ni triturarse. No se debe tomar con jugo de pomelo.

Dado que los alimentos no afectan la absorción de ramipril y amlodipino, LOSTAPRES A puede tomarse independientemente de las comidas. Se recomienda tomar LOSTAPRES A a la misma hora del día.

### **CONTRAINICACIONES**

Hipersensibilidad a las sustancias activas, a otros inhibidores de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina), a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes.

*En relación con Ramipril:*

Uso concomitante de LOSTAPRES A con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (véase, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS). - Angioedema (hereditario, idiopático o como consecuencia de un angioedema anterior en inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina II - ARAII-) en la anamnesis.

-Tratamientos extracorpóreos que lleven a contacto de la sangre con superficies de carga negativa (véase INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

-Estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal de un único riñón con capacidad funcional.

-Segundo y tercer trimestre del embarazo (véase ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES). Estados hipotensos o hemodinámicamente inestables.

-Uso concomitante con el tratamiento de sacubitril/valsartan. El tratamiento con ramipril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

*En relación con amlodipino:*

- Hipotensión grave.
- Shock (inclusive shock cardiogénico).
- Obstrucción del conducto arterial del ventrículo izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica grave).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después de infarto agudo de miocardio.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Se recomienda precaución en pacientes que están siendo tratados simultáneamente con diuréticos, ya que estos pacientes pueden sufrir una depleción de volumen y/o de sales. Se debe monitorizar la función renal y el potasio sérico.

En relación con Ramipril:

-Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

-Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAI o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (inclusive insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA ARAI o aliskiren (véase INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y PROPIEDADES FARMACODINAMICAS).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la

ECA y los ARA I no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

### **Grupos de pacientes especiales**

#### **Embarazo**

No debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. Las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente e iniciar un tratamiento alternativo (véase CONTRAINDICACIONES Y FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA).

#### **Pacientes con riesgo de hipotensión-Pacientes con alta activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona**

Los pacientes con una alta activación del sistema renina-angiotensinaaldosterona pueden sufrir una disminución aguda pronunciada de la presión arterial y el deterioro de la función renal como consecuencia de la inhibición de la ECA, especialmente cuando se administra un inhibidor de la ECA o un diurético concomitante por primera vez o al aumentar la dosis.

Son ejemplos de pacientes en los que es esperable una fuerte activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, que requieren supervisión médica, que deberá incluir la vigilancia de la presión arterial, por ejemplo, en:

pacientes con hipertensión severa.

-pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva descompensada.

-pacientes con impedimento al flujo de llenado o vaciado ventricular izquierdo hemodinámicamente relevante (por ejemplo, estenosis aórtica o mitral).

-pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal con un segundo riñón funcionando.

-pacientes con reducción notoria de líquido o de sales preexistente o posible

(por ej., pacientes que toma diuréticos)

pacientes con cirrosis hepática y/o ascitis.

pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión.

En general, se recomienda corregir la deshidratación, la hipovolemia o la depleción de sales antes de iniciar el tratamiento (aunque en pacientes con insuficiencia cardiaca, dichas medidas correctivas se deben realizar cuidadosamente para evitar el riesgo de sobrecarga de volumen).

Insuficiencia cardiaca transitoria o permanente post infarto de miocardio.

#### **Pacientes con riesgo de isquemia cardiaca o cerebral en caso de hipotensión aguda.**

La fase inicial del tratamiento requiere especial supervisión médica.

Pacientes de edad avanzada. Ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION.

#### **Intervenciones quirúrgicas**

Se recomienda la suspensión del tratamiento con inhibidores de la (ECA (enzima convertidora de angiotensina), como ramipril, en cuanto sea posible o al menos un día antes de la cirugía.

#### **Monitorización de la función renal**

La función renal debe ser evaluada antes y durante el tratamiento, con ajuste de la dosis, especialmente en las primeras semanas de tratamiento. Es necesario monitorizar cuidadosamente a los pacientes



con insuficiencia renal (véase POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). Existe riesgo de deterioro de la función renal, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o después de un trasplante renal.

#### **Hipersensibilidad / Angioedema**

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo ramipril (véase REACCIONES ADVERSAS).

En caso de angioedema, se debe suspender el tratamiento con ramipril. El tratamiento de emergencia debe establecerse rápidamente. Debe mantenerse al paciente bajo observación durante 12 - 24 horas como mínimo, siendo dado de alta una vez resueltos los síntomas. Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo ramipril (véase REACCIONES ADVERSAS). Estos pacientes informaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema.

El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de Amlodipino/ramipril. El tratamiento con Ramipril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (véase CONTRAINICACIONES Y INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS). El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (véase, sección 45). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en pacientes que ya estén tomando un inhibidor de la ECA. Reacciones anafilácticas durante la terapia de desensibilización. La probabilidad y gravedad de las reacciones anafilácticas y anafilactoides al veneno de insectos y a otros alérgenos son mayores bajo la inhibición de la ECA. Antes de la desensibilización, deberá considerarse la suspensión temporal de ramipril.

#### **Potasio en sangre**

El tratamiento con inhibidores de la ECA puede causar hiperpotasemia en algunos pacientes. El riesgo de hiperpotasemia existe en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes de edad avanzada (> 70 años), con Diabetes mellitus no controlada, deshidratación, descompensación cardíaca aguda o acidosis metabólica. Los inhibidores de la ECA pueden producir una hiperpotasemia, dado que evitan la liberación de aldosterona. En pacientes con función renal normal el efecto por lo general no es significativo. Aunque en pacientes con disfunción renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocidos como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede producir una hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (véase INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Si se considerar necesaria una administración concomitante de las sustancias activas mencionadas, se recomienda una supervisión regular del nivel de potasio en suero (véase INTERACCIONES CON OTROS

MEDICAMENTOS).

### **Supervisión de electrolitos:**

#### *Hiponatremia*

El síndrome de la secreción no adecuada de ADH (SIADH) y una consecuente hiponatremia se observó en algunos pacientes tratados con ramipril. Se recomienda controlar en forma regular los niveles de sodio en suero en pacientes de edad avanzada y en otros pacientes que están en riesgo de desarrollar una hiponatremia.

#### *Neutropenia / agranulocitosis*

Con poca frecuencia se han notificado casos de neutropenia/agranulocitosis, así como de trombocitopenia y anemia y también se ha informado de depresión de la médula ósea. Se recomienda vigilar el recuento de glóbulos blancos para detectar una posible leucopenia. Se recomienda un control más frecuente en fases iniciales del tratamiento y en pacientes con insuficiencia renal, en personas con enfermedades del colágeno concomitante (por ejemplo, lupus eritematoso o esclerodermia), y en todos los tratados con medicamentos que pueden alterar el cuadro sérico (véase INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y REACCIONES ADVERSAS).

### **Diferencias étnicas**

Los inhibidores de la ECA pueden provocar angioedema con mayor frecuencia en los pacientes de raza negra que en los de otras razas. Al igual que con otros inhibidores de la ECA ramipril puede ser menos efectivo en la disminución de la presión arterial en las personas de raza negra que en pacientes de otras razas, posiblemente debido a una mayor prevalencia de hipertensión con bajo nivel de renina en la población negra hipertensa

### **Tos**

Se han notificado casos de tos con el uso de inhibidores de la ECA. La característica esta es que no es productiva, es persistente y se resuelve espontáneamente al interrumpir el tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

### **En relación con amlodipino**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

### **Grupos de pacientes especiales**

#### *Pacientes con insuficiencia cardíaca*

Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo (véase, sección 5.1). Los antagonistas de canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. Por lo tanto, la terapia con amlodipino deberá iniciarse con la dosis más baja del intervalo y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se requiere una elevación lenta de la dosis y una monitorización cuidadosa.

#### *Pacientes de edad avanzada*

En pacientes de edad avanzada, los aumentos de dosis se deben realizar con precaución (véase POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y PROPIEDADES FARMACOCINETICAS)

#### *Excipientes*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg de sodio) por cápsula; es decir, es esencialmente "exento de sodio".

### **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**

#### En relación con Ramipril

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA ARAI o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (inclusive insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (véase CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, PROPIEDADES FARMACODINAMICAS).

#### Combinaciones contraindicadas

Tratamientos extracorpóreos que resultan en el contacto de la sangre con superficies de carga negativa, como la hemodiálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, dado el aumento del riesgo de reacciones anafilactoides severas (véase CONTRAINDICACIONES). Si se precisara un tratamiento de esta clase, se deberá considerar la posibilidad de utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una familia diferente de agentes antihipertensivos.

#### *Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema:*

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartan está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (véase CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### Medidas de precaución para el uso

#### *Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio:*

Aunque el potasio en sangre por lo general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con Ramipril. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando se administra Ramipril de forma concomitante con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Ramipril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con controles frecuentes del nivel de potasio en sangre.

#### *Tacrolimus:*

Se puede producir hiperpotasemia, por lo tanto, se requiere una estrecha monitorización del potasio sérico.

#### *Ciclosporina:*

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

*Heparina:*

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Los agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos) y otros medicamentos que pueden reducir la presión arterial (por ejemplo, nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, la ingesta aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina) pueden conllevar un mayor riesgo de hipotensión (en cuanto a los diuréticos, ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Vasopresores simpaticomiméticos y otras sustancias (por ejemplo, isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina) que pueden reducir el efecto antihipertensivo de ramipril:

Se recomienda la monitorización de la presión arterial.

Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que pueden alterar el hemograma: - Mayor probabilidad de reacciones hematológicas (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

*Sales de litio:*

Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este. Se debe monitorizar el nivel de litio

*Agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina:*

Puede producirse hipoglucemia. Se recomienda la determinación periódica de la glucemia.

*Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico:*

-Cabe esperar una disminución del efecto antihipertensivo de ramipril. Además, el tratamiento concomitante de inhibidores de la ECA y AINEs puede provocar un aumento del riesgo de deterioro de la función renal y un aumento de los niveles de potasio en sangre,

*Racecadotril:*

En caso de administración concomitante de inhibidores de la ECA e inhibidores de NEP como racecadotril posiblemente existe un mayor riesgo de angioedemas (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En relación con Amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

*Inhibidores del citocromo CYP3A4:*

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. Los efectos clínicos de estos efectos farmacocinéticos pueden ser más pronunciados en las personas de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

La claritromicina es un inhibidor del citocromo CYP3A4. Existe un mayor riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina junto con amlodipino. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes cuando se administra amlodipino de forma conjunta con claritromicina.

*Inductores del citocromo CYP3A4:*

En caso de administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, puede variar la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe

considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [Hierba de San Juan])

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo, debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes, por lo que también se incrementa el efecto antihipertensivo.

*Dantroleno (perfusión):*

En modelos animales se observó fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales de calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

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

En los estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina

*Tacrolimus:*

En la administración concomitante de amlodipino existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.

*Ciclosporina:*

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otras poblaciones, con la excepción de pacientes con trasplante renal, donde se observan incrementos variables de la concentración de ciclosporina (promedio 0 % - 40 0/0). Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal con amlodipino, y se debe reducir la dosis de ciclosporina según sea necesario.

*Simvastatina:*

La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77 % en la exposición a simvastatina en comparación con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg al día.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Debido a los efectos de los componentes individuales de este producto combinado sobre el embarazo y la lactancia:

LOSTAPRES A no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

LOSTAPRES A no se recomienda durante el período de lactancia. La decisión de continuar o interrumpir la lactancia materna o de continuar o interrumpir la terapia con LOSTAPRES A debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia con amlodipino para la madre.

#### **Embarazo**

*En relación con Ramipril*

LOSTAPRES A no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo

(véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES) y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo véase CONTRAINDICACIONES.

No se dispone de evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente, aunque no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. Salvo que se considere esencial continuar la terapia con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse de inmediato e iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que una terapia con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (véase DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD). Si se produce exposición a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Deben observarse de forma estrecha los lactantes cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA debido a hipotensión (véase CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

*En relación con Amlodipino*

No se ha establecido la seguridad de amlodipino en mujeres embarazadas. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas (véase DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD).

Su uso durante el embarazo solo está recomendado cuando no hay alternativa más segura y cuando la enfermedad en sí conlleva un mayor riesgo para la madre y el feto.

#### **Período de lactancia**

*En relación con Ramipril*

Debido a que no se dispone de información suficiente sobre el uso de ramipril durante la lactancia (véase, sección 5.2), no se recomienda el uso de ramipril y se prefieren tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, en particular, durante la lactancia de un bebé recién nacido o prematuro.

*En relación con Amlodipino*

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 0/0, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. La decisión de continuar o interrumpir la lactancia materna o de continuar o interrumpir el tratamiento con amlodipino debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia con amlodipino para la madre.

#### **Fertilidad**

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (véase DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD).

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Algunos efectos adversos (p. ej., síntomas de reducción de la presión arterial como mareos, dolor de cabeza, fatiga) pueden perjudicar la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar y, por lo tanto,

constituyen un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son particularmente importantes (por ejemplo, conducir un vehículo o utilizar máquinas). Esto puede ocurrir especialmente al comienzo del tratamiento, o al cambiar de otras preparaciones. Se recomienda, en particular, después de tomar la primera dosis o en los posteriores incrementos de dosis, no conducir vehículos, ni operar máquinas durante varias horas.

**REACCIONES ADVERSAS**

El perfil de seguridad del ramipril incluye tos seca persistente y reacciones debidas a hipotensión. Las reacciones adversas graves incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angioedema, hiperpotasemia, insuficiencia renal o hepática, pancreatitis, reacciones cutáneas graves y neutropenia / agranulocitosis.

Las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con amlodipino son somnolencia, mareos, cefalea, palpitaciones, rubor, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillo, edema y fatiga.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de acuerdo con las siguientes convenciones:

muy frecuentes ( 1/10), frecuentes ( 1/100, <1/10), ocasionales ( 1/1 000, <1/100), Ocasionales ( 1/10.000, <1/1.000), muy Ocasionales (< 1/10.000) y frecuencia desconocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Durante el tratamiento separado con ramipril y amlodipino se observaron las siguientes reacciones adversas:

<b>Clasificación de sistema orgánico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Ramipril</b>	<b>Amlodipino</b>
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Ocasionales	Eosinofilia	
	Poco frecuentes	Disminución del recuento de glóbulos blancos (inclusive neutropenia y agranulocitosis), del recuento de glóbulos rojos, de la hemoglobina y de las plaquetas	
	Muy poco frecuentes		Leucopenia, trombocitopenia
	No conocida	Insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica	
Trastornos del Sistema inmunológico	Muy poco frecuentes		Reacciones alérgicas

	No conocida	Reacciones anafilácticas o anafilactoides, aumento de anticuerpos antinucleares	
Trastornos endocrinos	No conocido	Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Aumento del potasio en sangre	
	Ocasionales	Anorexia, disminución del apetito	
	Muy poco frecuentes		Hiperglucemia
	No conocida	Disminución de sodio en sangre	
Trastornos psiquiátricos	Ocasionales	Depresión, ansiedad, nerviosismo, inquietud, trastornos del sueño, inclusive somnolencia.	Insomnio, cambios de humor (inclusive ansiedad), depresión
	Poco frecuentes	Estado de confusión	Confusión
	No conocida	Trastorno de atención	
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, mareo	Somnolencia, mareo, dolor de cabeza (en particular, al inicio del tratamiento)
	Ocasionales	Vértigo, parestesia, ageusia, disgeusia.	Temblor, disgeusia,
			síncope, hipoestesia, parestesia
	Poco frecuentes	Temblor, trastornos del equilibrio	
	Muy poco frecuentes		Hipertonía, neuropatía periférica



	No conocida	Isquemia cerebral, inclusive accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio, dificultad en la destreza psicomotora, sensación de quemazón, parosmia	Trastorno extrapiramidal
Trastornos oculares	Ocasionales	Trastornos visuales, inclusive visión borrosa	Alteraciones visuales (inclusive diplopía)
	Poco frecuentes	Conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto	Ocasionales		Acúfenos
	Poco frecuentes	Disminución de la audición, acúfenos	
Trastornos cardíacos	Frecuentes		Palpitaciones
	Ocasionales	Isquemia del miocardio, incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico.	Arritmias (inclusive bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)

	Muy poco frecuentes		Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión, disminución de la presión arterial ortostática, síncope	Rubefacción
	Ocasionales	Rubor facial	Hipotensión
	Poco frecuentes	Estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis	
	Muy poco frecuentes		Vasculitis
	No conocida	Síndrome de Raynaud	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos irritativa no productiva, bronquitis, sinusitis, disnea	Disnea
	Ocasionales	Broncoespasmo, inclusive agravamiento del asma, congestión nasal	Tos, rinitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Inflamación gastrointestinal, trastornos digestivos, molestias abdominales, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos.	Dolor abdominal, náuseas, dispepsia, alteración del tránsito gastrointestinal (inclusive diarrea y estreñimiento)
	Ocasionales	Pancreatitis (se han notificado de forma muy excepcional casos de desenlace fatal con inhibidores de la ECA), elevación de las enzimas pancreáticas, angioedema de intestino delgado, dolor abdominal superior, inclusive gastritis, estreñimiento, sequedad de boca.	Vómitos, sequedad de boca.

	Poco frecuentes	Glositis	
	Muy poco frecuentes		Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
	No conocida	Estomatitis aftosa	
Trastornos hepatobiliares	Ocasionales	Elevación de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina conjugada	
	Poco frecuentes	Ictericia colestásica, lesión hepatocelular	
	Muy poco frecuentes		Hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas*
	No conocida	Fallo hepático agudo, hepatitis colestásica o citolítica (con desenlace fatal en casos excepcionales)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema, en particular maculopapular	
	Ocasionales	Angioedema (en casos excepcionales la obstrucción de las vías respiratorias como consecuencia del angioedema puede tener un desenlace fatal) prurito, hiperhidrosis	Alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema, urticaria
	Poco frecuentes	Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicolisis.	

	Ocasionales	Artralgia	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
--	-------------	-----------	--------------------------------------

	Muy poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad
	No conocida	Necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, empeoramiento de la psoriasis, dermatitis psoriasiforme, exantema o enantema penfigoide o liquenoide, alopecia.	Necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Espasmos musculares, mialgia	Hinchazón de tobillos, calambres musculares,
	Ocasionales	Artralgia	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	Ocasionales	Alteración renal inclusive fallo renal agudo, aumento de la diuresis, agravamiento de proteinuria preexistente, elevación de urea en sangre, elevación de creatinina en sangre.	Trastornos de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ocasionales	Impotencia eréctil transitoria, disminución de la libido.	Impotencia, ginecomastia
	No conocida	Ginecomastia	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes		Edema
	Frecuentes	Dolor torácico, fatiga	Fatiga, astenia
	Ocasionales	Fiebre	Dolor torácico, dolor, malestar general
	Poco frecuentes	Astenia	
Exploraciones complementarias	Ocasionales		Aumento de peso, disminución de peso

\* en la mayoría de los casos con colestasis

### Niños y jóvenes

En el marco de dos estudios clínicos se estudió la seguridad de Ramipril en 325 niños y jóvenes a edades de 2 a 16 años. Mientras el tipo y la gravedad de los efectos adversos son similares al de los adultos, la frecuencia de los siguientes efectos adversos aumentar en niños y jóvenes:

-taquicardia, obstrucción de vías nasales y rinitis: "frecuente" (es decir, 1/100, < 1/10) en niños y jóvenes y "ocasionales" (es decir, 1/1.000, < 1/100) en adultos.

-conjuntivitis, "frecuente" (es decir, 1/100, < 1/10) en niños y jóvenes y "poco frecuente" (es decir, 1/10.000, < 1/1000) en adultos.

-temblor y urticaria: "ocasionales" (es decir, 1/1.000, < 1/100) en niños y jóvenes y "poco frecuente" (es decir, 1/10.000, < 1/1.000) en adultos.

El perfil de seguridad general para Ramipril en niños y jóvenes, por lo tanto, no diverge de modo significativo del perfil de seguridad en adultos.

### **SOBREDOSIS**

#### En relación con Ramipril

Los síntomas asociados a la sobredosis de los inhibidores de la ECA pueden incluir una excesiva vasodilatación periférica (con marcada hipotensión, shock), bradicardia, trastornos electrolíticos e insuficiencia renal. El paciente debe ser monitorizado estrechamente y el tratamiento debe ser sintomático y de mantenimiento. Las medidas sugeridas incluyen la desintoxicación primaria (lavado gástrico, administración de adsorbentes) y las medidas para restaurar la estabilidad hemodinámica, entre ellas, la administración de agonistas alfa-1 adrenérgicos o de angiotensina II (angiotensinamida). El ramiprilato, el metabolito activo del ramipril, solo puede eliminarse con dificultad mediante hemodiálisis de la circulación general.

#### En relación con Amlodipino

La experiencia en sobredosis intencionada en humanos es limitada.

#### *Síntomas*

Los datos disponibles sugieren que una sobredosis severa puede provocar excesiva vasodilatación periférica y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada

y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con desenlace fatal.

#### *Tratamiento*

La hipotensión clínicamente importante, debida a una sobredosis de amlodipino, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina.

Puede evaluarse la administración de medicamentos vasoconstrictores para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que la administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato cálcico puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

El lavado de estómago puede ser útil en algunos casos. Con la administración de carbón activado en voluntarios sanos, inmediatamente después o durante las dos horas siguientes a la ingestión de 10 mg de amlodipino, se pudo reducir de forma significativa la absorción de amlodipino. Dado que amlodipino se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, una diálisis aporte más bien aporte un beneficio escaso.

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos con efectos sobre el sistema reninaangiotensina, inhibidores ECA, combinaciones; inhibidores de la ECA y bloqueadores del canal de calcio. Ramipril y amlodipino.

#### Ramipril

##### *Mecanismo de acción*

El ramiprilato, el metabolito activo del profármaco ramipril, inhibe la enzima dipeptidil carboxipeptidasa I (sinónimos: enzima convertidora de angiotensina, quininasa 11). En el plasma y en tejidos, esta enzima cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina 11, sustancia vasoconstrictora activa, así como la degradación de la bradiquinina, sustancia vasodilatadora activa. La reducción de la formación de angiotensina y la inhibición de la degradación de la bradiquinina resultan en vasodilatación.

Dado que la angiotensina 11 también estimula la liberación de aldosterona, el ramiprilato reduce la secreción de aldosterona. La respuesta promedio a la monoterapia con un inhibidor de la ECA fue menor en pacientes hipertensos de raza negra (afrocaribeños), en población hipertensa (por lo general población con bajo nivel de renina) que en pacientes de raza no negra.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Propiedades antihipertensivas:*

La administración de ramipril provoca una marcada reducción de la resistencia arterial periférica. En general, no hay grandes cambios en el flujo plasmático renal y en la tasa de filtración glomerular. La administración de ramipril a pacientes con hipertensión conduce a una reducción en la presión arterial en supino y en bipedestación sin un aumento compensatorio en el ritmo cardíaco. En la mayoría de los pacientes, el comienzo del efecto antihipertensivo de una dosis única aparece de 1 a 2 horas después de la administración oral. El efecto máximo de una dosis única se alcanza generalmente de 3 a 6 horas después de la administración oral. El efecto antihipertensivo de una dosis única, por lo general tiene una duración de 24 horas.

El efecto antihipertensivo máximo del tratamiento continuo con ramipril, por lo general, es evidente después de 3 a 4 semanas. Se ha

demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene en el tratamiento a largo plazo de dos años de duración. La interrupción brusca de ramipril no produce un aumento rápido y excesivo en la presión arterial.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Prevención de enfermedades cardiovasculares*

Se ha llevado a cabo un ensayo preventivo controlado con placebo (estudio HOPE) en el que se añadió ramipril al tratamiento estándar en más de 9.200 pacientes. En dicho ensayo se incluyeron pacientes con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterotrombótica (antecedentes de cardiopatía coronaria, ictus o vasculopatía periférica) o diabetes mellitus con al menos un factor de riesgo adicional (microalbuminuria documentada, hipertensión, aumento del colesterol total, disminución de las lipoproteínas de alta densidad o hábito tabáquico).

El estudio mostró que el ramipril, tanto en monoterapia como en combinación, redujo de manera significativa la incidencia de infarto de miocardio, muerte por causas cardiovasculares e ictus, solos y combinados (eventos principales combinados).

Tabla 1. Estudio HOPE: Resultados iniciales

**Tabla 1. Estudio HOPE: Resultados principales** -----

	Ramipril %	Placebo %	Riesgo relativo (Intervalo de confianza al 95 %)	Valor <i>p</i>
<b>Todos los pacientes</b>	n=4.645	N=4.652		
<b>Eventos principales combinados</b>	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<b>Infarto de miocardio</b>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<b>Muerte por causas cardiovasculares</b>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<b>Ictus</b>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
<b>Puntos finales secundarios</b>				
<b>Muerte por cualquier</b>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005

El estudio MICRO-HOPE, un subestudio del HOPE, se investigó el efecto de la administración adicional de ramipril al tratamiento médico actual versus placebo en 3.577 pacientes con al menos 55 años de edad (sin límite superior de edad), de los que la mayoría presentaba diabetes tipo 2 (y al menos otro factor de riesgo cardiovascular), de presión arterial normal o hipertensos.

El análisis principal mostró que 117 (6,5 0/0) participantes de ramipril y 149 (8,4 0/0) en el grupo placebo desarrollaron una nefropatía manifiesta, lo que equivale a una reducción del RR del 24 0/0 (1C al 95 0/0 [340], *p* = 0,027).

### *Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina (RAAS)*

En dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial para el punto final de Telmisartán solo y en combinación con ramipril-] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes -estudio de la oficina de veteranos respecto de nefropatía en pacientes con diabetes-]) se ha estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II (ARAII).

En el estudio ONTARGET participaron pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. En el estudio

VA NEPHRON-D participaron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, aunque se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Debido a la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII. En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En el estudio ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints -aliskiren en diabetes tipo 2 con afecciones circulatorias y renales como punto final-) fue un estudio que se realizó para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente debido a un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos de interés particular y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

### Niños y jóvenes

Se realizó un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo con 244 pacientes pediátricos con hipertensión (hipertensión primaria 73 0/0) y con edades comprendidas entre 6 y 16 años bajo tratamiento con ramipril en una dosis baja, dosis media o dosis alta para alcanzar las concentraciones plasmáticas de ramiprilato correspondiente al intervalo de dosis de adultos de 1,25 mg, 5 mg y 20 mg sobre el peso corporal. Al final de 4 semanas, ramipril fue ineficaz en la reducción de la presión arterial sistólica, pero disminuyó la presión arterial diastólica en la dosis más alta. Tanto dosis medias como altas de ramipril, mostraron una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica en niños con hipertensión confirmada.

Este efecto no se observó en un estudio de 4 semanas de dosis creciente, aleatorizado, doble ciego, con 218 pacientes pediátricos de 6 a 16 años (75 % de hipertensión primaria), donde la presión arterial sistólica y diastólica demostraron un modesto efecto rebote, pero no un retorno estadísticamente significativo a la línea base, en los tres niveles de dosis probados [dosis baja (0,625 - 2,5 mg), dosis media



(2,5 mg - 10 mg) o dosis altas (5 mg - 20 mg)] de ramipril sobre la base de su peso corporal. Ramipril no presentó una respuesta lineal a la dosis en la población de niños y jóvenes estudiada.

### Amlodipino

#### *Mecanismo de acción*

Amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones calcio del grupo de dihidropiridinas (bloqueantes de los canales lentos o antagonista del ion calcio) e impide el paso de los iones de calcio a través de la membrana celular en el músculo cardiaco y en músculo liso vascular.

El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. No se ha determinado el mecanismo exacto por el que amlodipino alivia la Angina pectoris, pero amlodipino reduce la carga isquémica total mediante las dos acciones siguientes:

1) Amlodipino dilata las arteriolas periféricas, reduciendo así la resistencia periférica total (poscarga), frente a la que trabaja el corazón. Como la frecuencia cardiaca permanece estable, se reduce el consumo de energía del miocardio, así como las necesidades de aporte de oxígeno del corazón.

2) El mecanismo de acción de amlodipino también probablemente implica la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como de las arteriolas coronarias, tanto en las zonas normales, como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina vasoespástica o de Prinzmetal).

En pacientes hipertensos, una administración diaria de amlodipino reduce de forma clínicamente significativa la presión arterial, tanto en posición supina como erecta, a lo largo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

El uso de amlodipino no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso, ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos y es adecuado para su administración a pacientes con asma, diabetes y gota.

#### *Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca*

En un estudio de seguimiento a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o datos objetivos que sugiriesen una enfermedad isquémica subyacente, a dosis estables de inhibidores de ECA, digitálicos y diuréticos, amlodipino no afectó la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, amlodipino se asoció con un aumento de casos de edema pulmonar.

#### *Estudio sobre el tratamiento para prevenir ataques al corazón (ALLHAT)*

El efecto de amlodipino sobre la morbi-mortalidad cardiovascular se evaluó en el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial -terapia antihipertensiva y reductora de lípidos para prevenir el infarto del miocardio, ALLHAT-), un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en el que se compararon los nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (bloqueante de los canales del calcio) 0 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico, 12,5-25 mg/día de clortalidona en hipertensión leve a moderada. Se aleatorizó y se siguió un total de 33.357 pacientes de 55 años o más durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor adicional de riesgo de cardiopatía coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular previos (> 6 meses antes de la inclusión) u otras enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas documentadas (en total 51,5 0/0), diabetes tipo 2 (36,1 0/0), HDLC

<35 mg/dl (11,6 0/0), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiograma (20,9 0/0), tabaquismo (21,9 0/0). La variable principal era una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencia significativa en la variable principal entre el tratamiento a base de amlodipino y la terapia basada en clortalidona: RR 0,98 IC 95 % (0,90-1,07) p = 0,65. Entre los puntos finales secundarios, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente compuesto de variables cardiovasculares combinadas) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de clortalidona (10,2 % frente a 7,7 0/0, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] p Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento a base de amlodipino y la terapia basada en la clortalidona. RR 0,96 IC 95 % [0,89-1,02], p=0,20.

#### Niños y jóvenes (a partir de 6 años)

En un estudio con 268 niños de 6-17 años que principalmente sufrían de hipertensión secundaria, la comparación de dosis de 2,5 mg y de 5,0 mg de amlodipino con placebo, demostró que ambas dosis reducen de manera significativa la presión arterial sistólica, más que el placebo. La diferencia entre las dos dosis no fue estadísticamente significativa. Los efectos a largo plazo de amlodipino en el crecimiento, la pubertad y el desarrollo en general no han sido estudiados. No se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento con amlodipino en la infancia para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la edad adulta.

La Agencia Europea de Medicamentos ha renunciado a la obligación de presentar los resultados de los estudios con Ramipril/Amlodipin-LOSTAPRES A en todos los subconjuntos de la población pediátrica en la indicación concedida (véase, sección 4.2 respecto de información sobre el uso en niños y jóvenes).

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### Ramipril

##### *Absorción*

Tras la administración oral, ramipril se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de una hora. Según los datos de recuperación urinaria, el grado de absorción es de al menos del 56 % y no está significativamente influenciada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad del metabolito activo, ramiprilato, después de la administración oral de 2,5 mg y 5 mg de ramipril es del 45 0/0. Las concentraciones plasmáticas máximas de ramiprilato, el único metabolito activo de ramipril, se alcanzan 2-4 horas después de la toma de ramipril. Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato en estado estacionario, después de la administración una vez al día con las dosis habituales de ramipril, se alcanzan alrededor del cuarto día de tratamiento.

##### *Distribución*

La unión a proteínas séricas de ramipril es de aproximadamente 73 % y la de ramiprifato alrededor del 56 %

##### *Biotransformación*

Ramipril se metaboliza casi totalmente a ramiprilato, éster de dicetopiperazinat, ácido dicetopiperazina y a los glucurónidos de ramipril y ramiprilato.

### *Eliminación*

La eliminación de los metabolitos es principalmente renal. Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato se reducen de manera polifásica. Como consecuencia de su unión potente y saturable a la ECA y de su lenta disociación de la enzima, el Ramiprilato muestra una fase de eliminación terminal prolongada a concentraciones plasmáticas muy bajas. Después de dosis múltiples de ramipril una vez al día, la semivida efectiva de las concentraciones de ramiprilato era de 13 a 17 horas para las dosis de 5-10 mg, y más prolongadas para las dosis de 1,25 a 2,5 mg. Esta diferencia está relacionada con la capacidad de saturación de la enzima para unirse a ramiprilato.

### *Pacientes con insuficiencia renal (véase POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION)*

La eliminación renal de ramiprilato se reduce en pacientes con insuficiencia renal. El clearance renal de ramiprilato está relacionado proporcionalmente con el clearance de creatinina. Esto da lugar a concentraciones plasmáticas de ramiprilato elevadas, que disminuyen más lentamente que en los sujetos con una función renal normal.

### *Pacientes con insuficiencia hepática (véase POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION)*

En pacientes con insuficiencia hepática, el metabolismo de ramipril a ramiprilato fue más lenta debido a la disminución de la actividad de esterasas hepáticas por lo que los niveles de ramipril en plasma estuvieron aumentados. Aunque las concentraciones pico de ramiprilato en estos pacientes no son diferentes de las observadas en los sujetos con una función hepática normal.

### *Período de lactancia*

Tras la administración de una sola dosis oral de 10 mg de ramipril no se produjo un nivel detectable de ramipril y de sus metabolitos en la leche materna. Pero no se conoce el efecto de dosis múltiples.

### *Niños y jóvenes*

El perfil farmacocinético de ramipril se estudió en 30 niños y jóvenes hipertensos, con edades entre 2 y 16 años, con un peso corporal de al menos 10 kg. Después de dosis de 0,05 a 0,2 mg / kg, ramipril fue rápida y extensamente metabolizado a ramiprilato. Las concentraciones plasmáticas máximas de ramiprilato se obtuvieron dentro de 2 a 3 horas.

El aclaramiento de ramiprilato está altamente correlacionado con el registro del peso corporal (p 0,01), así como con la dosis (p 0,001). El aclaramiento y el volumen de distribución eran mayores con el aumento de la edad de los niños de cada grupo de dosis. La dosis de 0,05 mg / kg en los niños alcanzaba niveles de exposición comparables a los de los adultos tratados con 5 mg de ramipril. La dosis de 0,2 mg / kg en niños dio lugar a niveles de exposición superiores a la dosis máxima recomendada de 10 mg al día en adultos.

### *Amlodipino*

#### *Absorción, distribución, unión a proteínas plasmáticas*

Después de la administración oral a dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en sangre a las 6 a 12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80 %. El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/Kg. Los estudios in vitro han demostrado que aproximadamente el 97,5 % del amlodipino circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

La biodisponibilidad de amlodipino es independiente de la ingesta de comida.

### *Biotransformación / Eliminación*

La vida media plasmática de eliminación final es de aproximadamente 35 a 50 horas y permite la administración una vez al día.

Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10 % del fármaco inalterado y el 60 % de los metabolitos.

### *Insuficiencia hepática*

Existen datos clínicos muy limitados con respecto a la administración de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática. Estos pacientes presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que produce una mayor semivida y un aumento del AUC de aproximadamente 40 a 60 0/0.

### *Pacientes de edad avanzada*

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y en adultos. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir con el consiguiente aumento de la AUC y la semivida de eliminación. El aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

### *Niños y jóvenes*

Se ha realizado un estudio de farmacocinética poblacional en 74 niños hipertensos de edades comprendidas entre 1 y 17 años (34 pacientes entre 6 y 12 años, y 28 pacientes entre 13 y 17 años) que recibieron entre 1,25 y 20 mg de amlodipino administrados una vez o dos veces al día. El aclaramiento oral típico (CL/F) en los niños de 6 a 12 años y en adolescentes de 13 a 17 años de edad, fue de 22,5 y 27,4 l/h, respectivamente en varones y de 16,4 y 21,3 l/h, respectivamente en mujeres. Se observó una gran variabilidad en la exposición entre las distintas personas. Los datos notificados en niños menores de 6 años son limitados.

### **Datos preclínicos sobre seguridad - En relación con Ramipril**

Se ha observado que la administración oral de ramipril carece de toxicidad aguda en roedores y en perros.

Se han llevado a cabo estudios con administración oral crónica del producto en la rata, el perro y el mono. En estas tres especies se observaron signos de alteración de los niveles de electrolitos en plasma y del hemograma. Como expresión de la actividad farmacodinámica del ramipril, se ha observado un marcado aumento del aparato yuxtglomerular en el perro y el mono a partir de dosis diarias de 250 mg/kg/día. La rata, el perro y el mono toleraron dosis diarias de 2, 2,5 y 8 mg/kg/día, respectivamente, sin efectos nocivos. En ratas muy jóvenes se observó un daño renal irreversible después de una dosis de ramipril. Los estudios de toxicología para la reproducción llevados a cabo en ratas, conejos y monos no evidenciaron propiedades teratogénicas. No se observaron trastornos de fertilidad en la rata macho o hembra. Una administración de dosis diarias iguales o superiores a 50 mg/kg de peso corporal de ramipril a ratas hembras durante el periodo fetal y el periodo de lactancia produjo una lesión renal irreversible (dilatación de la pelvis renal) en las crías. Amplios estudios de mutagenia utilizando diversos sistemas de ensayo no han mostrado signo alguno de que el ramipril posea propiedades mutagénicas o genotóxicas.

### **En relación con Amlodipino**

#### *Toxicología reproductiva*

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia

de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

#### *Alteraciones de la fertilidad*

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados durante 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis de hasta 10 mg/Wdía (8 veces\* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>).

En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable con la dosis en humanos, basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículoestimulante y la testosterona, así como una disminución de la densidad del esperma y el número de células espermáticas y de Sertoli.

#### *Carcinogénesis mutagénesis:*

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1, 2,5 y 5 mg/kg/día, no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para para ratones y el doble\* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones, pero no para las ratas. Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

\* Basado en un paciente de 50 kg de peso.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/9247

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

#### **PRESENTACIONES**

LOSTAPRÉS A 2,5/5 y 5/10: Envases conteniendo 30 y 60 cápsulas.

**DOSIS 2,5/5 mg: ESTE MEDICAMENTO CONTIENE ERITROSINA COMO COLORANTE.**

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N°

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178 (C1285ABF)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. PABLO STAHL, Farmacéutico.

**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:.....**

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



STAHL Pablo Ricardo  
CUIL 20176341786



PROYECTO DE RÓTULO - ENVASE PRIMARIO

LOSTAPRÉS A 2,5/5  
RAMIPRIL/AMLODIPINO

**CONTENIDO:** Blíster con 10 cápsulas

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.**

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.

Lote N° .....

Vencimiento: .....



STAHL Pablo Ricardo  
CUIL 20176341786



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO - ENVASE PRIMARIO

LOSTAPRÉS A 5/10  
RAMIPRIL/AMLODIPINO

**CONTENIDO:** Blíster con 10 cápsulas

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.**

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.

Lote N° .....

Vencimiento: .....



STAHL Pablo Ricardo  
CUIL 20176341786



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE RÓTULO - ENVASE SECUNDARIO**

**LOSTAPRÉS A 2,5/5**  
**RAMIPRIL/AMLODIPINO**  
**Cápsulas**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**CONTENIDO:** Estuche conteniendo 30 y 60 cápsulas.

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene:

Ramipril (como Ramipril PC granulado: 2,94 mg) ..... 2,50 mg  
Amlodipino (como Amlodipino besilato: 6,93 mg) ..... 5,00 mg

Excipientes:

Hipromelosa, Almidón pregelatinizado, Estearil fumarato de sodio, Almidón glicolato de sodio, Gelatina, Colorante FD&C rojo N°3 CI 45430 (Eritrosina) y Dióxido de titanio CI 77891 c.s.p.

**INFORMACIÓN DEL PRODUCTO**

Ver prospecto adjunto

**ESTE MEDICAMENTO CONTIENE ERITROSINA COMO COLORANTE.**

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N°

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178 (C1285ABF)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. PABLO STAHL, Farmacéutico.

Lote N° .....

Fecha de vencimiento: .....

  
anmat  
STAHL Pablo Ricardo  
CUIL 20176341786

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



11 de mayo de 2021

**DISPOSICIÓN N° 3313****CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59442****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000229-20-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
RAMIPRIL 2,5 mg - AMLODIPINO 5 mg COMO AMLODIPINO BESILATO2,5/5 6,93 mg - CAPSULA	665684
RAMIPRIL 5 mg - AMLODIPINO 10 mg COMO AMLODIPINO BESILATO5/10 13,86 mg - CAPSULA	665697



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 11 DE MAYO DE 2021.-

**DISPOSICIÓN N° 3313**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59442**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6203

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: LOSTAPRÉS A 2,5/5

Nombre Genérico (IFA/s): RAMIPRIL - AMLODIPINO

Concentración: 2,5 mg - 5 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
RAMIPRIL 2,5 mg - AMLODIPINO 5 mg COMO AMLODIPINO BESILATO 6,93 mg

<b>Excipiente (s)</b>
HIPROMELOSA 0,44 mg ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 2,5 mg POLVO ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 2,5 mg POLVO GELATINA 75,18 mg CÁPSULA COLORANTE ROJO F.D.Y C. N° 3 0,09 mg CÁPSULA DIOXIDO DE TITANIO 2,73 mg CÁPSULA ALMIDON PREGELATINIZADO 235,13 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 10 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 30 Y 60 CÁPSULAS

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Código ATC: C09BB07

Acción terapéutica: LOSTAPRÉS A contiene dos principios activos: Ramipril y Amlodipino. Ramipril pertenece al grupo de medicamentos denominados inhibidores de la ECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina), Amlodipino pertenece a un grupo de medicamentos llamados antagonistas del calcio.

Ramipril actúa de la siguiente manera:

- Disminuye en su organismo la producción de sustancias que pueden aumentar la presión arterial.
- Produce la relajación y el ensanchamiento de sus vasos sanguíneos.
- Facilita a su corazón la operación de bombeo para el transporte de la sangre por el cuerpo.

Amlodipino actúa de la siguiente manera:

- Relaja los vasos sanguíneos, para que la sangre pueda fluir mejor.

LOSTAPRÉS A se usa para tratar la hipertensión (presión arterial alta), en pacientes adultos que ya toman Amlodipino y Ramipril como medicamentos separados y en la misma dosis que LOSTAPRÉS A y de esa manera pueden reducir satisfactoriamente su presión arterial.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial en adultos. LOSTAPRÉS A está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, en pacientes ya controlados con Ramipril y Amlodipino administrados de forma concomitante a la misma dosis.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.	10741/16	ZEPITA 3178	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.	10741/16	ZEPITA 3178	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.	10741/16	ZEPITA 3178	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: LOSTAPRÉS A 5/10

Nombre Genérico (IFA/s): RAMIPRIL - AMLODIPINO

Concentración: 5 mg - 10 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

RAMIPRIL 5 mg - AMLODIPINO 10 mg COMO AMLODIPINO BESILATO 13,86 mg

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**Excipiente (s)**

COLORANTE FD Y C AZUL NRO1 0,0012 mg COLORANTE ROJO F.D.Y C. Nº 40 0,57 mg DIOXIDO DE TITANIO 2,69 mg ALMIDON PREGELATINIZADO 225,26 mg HIPROMELOSA 0,88 mg ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 2,5 mg ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 2,5 mg GELATINA 73,14 mg
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 10 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 30 Y 60 CÁPSULAS

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C09BB07

Acción terapéutica: LOSTAPRÉS A contiene dos principios activos: Ramipril y Amlodipino. Ramipril pertenece al grupo de medicamentos denominados inhibidores de la ECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina), Amlodipino

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

pertenece a un grupo de medicamentos llamados antagonistas del calcio.

Ramipril actúa de la siguiente manera:

- Disminuye en su organismo la producción de sustancias que pueden aumentar la presión arterial.
- Produce la relajación y el ensanchamiento de sus vasos sanguíneos.
- Facilita a su corazón la operación de bombeo para el transporte de la sangre por el cuerpo.

Amlodipino actúa de la siguiente manera:

- Relaja los vasos sanguíneos, para que la sangre pueda fluir mejor.

LOSTAPRÉS A se usa para tratar la hipertensión (presión arterial alta), en pacientes adultos que ya toman Amlodipino y Ramipril como medicamentos separados y en la misma dosis que LOSTAPRÉS A y de esa manera pueden reducir satisfactoriamente su presión arterial.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial en adultos. LOSTAPRÉS A está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, en pacientes ya controlados con Ramipril y Amlodipino administrados de forma concomitante a la misma dosis.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.	10741/16	ZEPITA 3178	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------------------------	----------	-------------	----------------------------------	------------------------

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.	10741/16	ZEPITA 3178	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.	10741/16	ZEPITA 3178	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000229-20-1



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA