

# Amlodipen LS<sup>®</sup>

S (-) Amlodipino Besilato 2.5 mg + Losartán Potásico 50 mg

## Fórmula:

### Amlodipen LS<sup>®</sup>

Cada tableta contiene:

S (-) Amlodipino Besilato equivalente a

S (-) Amlodipino.....2.5 mg

Losartán Potásico.....50 mg

Excipientes c.s.p

## Grupo Farmacoterapéutico

Bloqueantes selectivos de los canales de calcio con efectos principalmente vasculares.

Código ATC: C08CA01

## Indicaciones Terapéuticas:

Amlodipen LS está indicado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes que no pudieron ser tratados satisfactoriamente con Losartan o Amlodipino solos.

## Mecanismo de Acción y Farmacología:

### Mecanismo de Acción

**S(-) Amlodipino**, la forma quiralmente pura de Amlodipino es un antagonista de los canales de calcio perteneciente a la clase de las dihidropiridinas. Se encuentra que el isómero S(-) Amlodipino posee mayores efectos farmacológicos que R(+). S(-) Amlodipino es 1000 veces más potente que el isómero R(+). S(-) Amlodipino actúa sobre el receptor de dihidropiridina. En los humanos, los efectos dominantes de Amlodipino son consecuencia de la vasodilatación. S(-) Amlodipino reduce la resistencia vascular periférica sin causar taquicardia refleja. Es eficaz como una vez dosis diaria en el control de la hipertensión.

**Losartán**, su principal metabolito activo bloquean los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona de la angiotensina II al bloquear selectivamente la unión de la angiotensina II al receptor AT1 que se encuentra en muchos tejidos (es decir, músculo liso vascular, glándula suprarrenal). También hay un receptor AT2 que se encuentra en muchos tejidos, pero no se sabe que esté asociado con la homeostasis cardiovascular. Tanto Losartán como su principal metabolito activo no exhiben ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1 y tienen una afinidad mucho mayor (aproximadamente 1000 veces) por el receptor AT1 que por el receptor AT2. Los estudios de unión in vitro indican que Losartán es un inhibidor competitivo reversible del receptor AT1. El metabolito activo es de 10 a 40 veces más potente en peso que Losartán y parece ser un inhibidor reversible y no competitivo del receptor AT1. Ni Losartán ni su metabolito activo inhiben la ECA (quinasa II, la enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina); tampoco se unen o bloquean otros receptores de hormonas o canales iónicos que se sabe que son importantes en la regulación cardiovascular.

### Propiedades Farmacocinéticas

#### Absorción, Distribución, Unión a Proteínas Plasmáticas

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, Amlodipino se absorbe bien con niveles máximos en sangre entre 6 y 12 horas después de la dosis. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta está entre el 64 y el 80%.

Después de la administración oral, Losartán se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito ácido carboxílico activo y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de las tabletas de Losartán es aproximadamente del 33%. Las concentraciones máximas medias de Losartán y su metabolito activo se alcanzan en 1 hora y en 3-4 horas, respectivamente.

El volumen de distribución de Amlodipino y Losartán es de aproximadamente 21 L/kg y 34 litros, respectivamente.

Los estudios in vitro han demostrado que aproximadamente el 97.5% de Amlodipino circula y el 99% de Losartán y sus metabolitos se unen a las proteínas plasmáticas. La biodisponibilidad de Amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

La vida media de eliminación plasmática de S(-) Amlodipino es de 44.15 ± 9.915 horas. Se observó una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica a los 15 días de la terapia con S(-) Amlodipino en un ensayo clínico en el que se utilizó el control de la presión arterial en el consultorio y de forma ambulatoria durante 24 horas.

### Biotransformación / Eliminación

La vida media de eliminación plasmática terminal es de aproximadamente 35 a 50 horas y es coherente con la administración de una vez al día. Amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado a metabolitos inactivos con un 10% del compuesto original y un 60% de los metabolitos excretados en la orina.

Aproximadamente el 14% de una dosis de Losartán administrada por vía intravenosa u oral se convierte en su metabolito activo. El aclaramiento plasmático de Losartán y su metabolito activo es de aproximadamente 600 mL/min y 50 mL/min, respectivamente. El aclaramiento renal de Losartán y su metabolito activo es de aproximadamente 74 mL/min y 26 mL/min, respectivamente. Cuando Losartán se administra por vía oral, aproximadamente el 4% de la dosis se excreta sin cambios en la orina y aproximadamente el 6% de la dosis se excreta en la orina como metabolito activo.

La farmacocinética de Losartán y su metabolito activo es lineal con dosis orales de Losartán potásico de hasta 200 mg.

Después de la administración oral, la vida media terminal de Losartán y su metabolito es de aproximadamente 2 horas y de 6 a 9 horas, respectivamente. Durante la administración de 100 mg una vez al día, ni Losartán ni su metabolito activo se acumulan de forma significativa en el plasma.

Tanto las excreciones biliares como urinarias contribuyen a la eliminación de Losartán y sus metabolitos. Tras una dosis oral/administración intravenosa de Losartán marcado con <sup>14</sup>C en el hombre, aproximadamente el 35%/43% de la radiactividad se recupera en la orina y el 58%/50% en las heces.

## Dosis y Administración:

### Dosis:

Tomar una tableta una vez al día.

### Poblaciones Especiales

**Población Pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de las tabletas de S(-) Amlodipino & Losartán Potásico en niños.

**Población Anciana:** No se observaron diferencias generales en la eficacia o seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos adultos mayores.

**Insuficiencia Hepática:** En comparación con sujetos normales, el aclaramiento plasmático total de Losartán en pacientes con insuficiencia hepática fue aproximadamente un 50% menor y la biodisponibilidad oral fue aproximadamente 2 veces mayor.

El Amlodipino racémico se metaboliza ampliamente en el hígado y la vida media de eliminación plasmática (t1/2) puede prolongarse en pacientes con insuficiencia hepática. También se esperan efectos similares con S(-) Amlodipino. Por tanto, se recomienda una titulación lenta de las dosis de S(-) Amlodipino y Losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Insuficiencia Renal:** No es necesario ajustar la dosis de Amlodipino en pacientes con insuficiencia renal. Se esperan efectos similares con S(-) Amlodipino. No es necesario ajustar la dosis de Losartán en pacientes con insuficiencia renal a menos que tengan un volumen reducido.

**Vía de Administración:** Oral

## Interacción con Medicamentos y Alimentos

### S(-) Amlodipino

S(-) Amlodipino no mostró ninguna incidencia de interacción farmacológica cuando se usó junto con aspirina, nitratos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, bloqueadores H2 e inhibidores de la bomba de protones.

Sin embargo, las interacciones con Amlodipino también serán aplicables para S (-) Amlodipino.

### Efectos de Otros Medicamentos Sobre Amlodipino

**Inhibidores de CYP3A4:** El uso concomitante de Amlodipino con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azoles, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo de la exposición a Amlodipino, lo que aumenta el riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de PK puede ser más pronunciada en los ancianos. Por tanto, puede ser necesario un seguimiento clínico y un ajuste de la dosis.

**Inductores CYP3A4:** Tras la coadministración de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de Amlodipino puede variar.

Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y considerar la regulación de la dosis durante y después de la medicación concomitante, especialmente con inductores potentes del CYP3A4 (es decir, rifampicina, hypericum perforatum).

No se recomienda la administración de Amlodipino con toronja o zumo de toronja ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes dando lugar a un aumento de los efectos reductores de la presión arterial.

**Dantroleno (infusión):** En animales, se observa fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia después de la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la coadministración de bloqueadores de los canales de calcio como Amlodipino en pacientes susceptibles a la hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

### Efectos de Amlodipino Sobre Otros Medicamentos

Los efectos hipotensores de Amlodipino se suman a los efectos hipotensores de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

**Tacrolimus:** Existe el riesgo de un aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se coadministra con Amlodipino, pero no se comprende completamente el mecanismo farmacocinético de esta interacción. 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 el ajuste de la dosis de tacrolimus cuando sea apropiado.

**Inhibidores del Objetivo Mecanicista de la Rapamicina (mTOR):** Los inhibidores de mTOR como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, Amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

**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 observaron aumentos variables de la concentración mínima (promedio de 0% a 40%) de ciclosporina. Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal en tratamiento con Amlodipino, y se deben realizar reducciones de dosis de ciclosporina según sea necesario.

**Simvastatina:** La coadministración de múltiples dosis de 10 mg de Amlodipino con 80 mg de simvastatina resultó en un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con simvastatina sola. Limite la dosis de simvastatina en pacientes que toman Amlodipino a 20 mg al día.

En los estudios de interacción clínica, Amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

### Losartán

Otros agentes antihipertensivos pueden aumentar la acción hipotensora de Losartán. El uso concomitante con otras sustancias que pueden inducir hipotensión como reacción adversa (como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno y amifostina) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Losartán se metaboliza predominantemente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 al metabolito carboxílico activo. En un estudio clínico, se encontró que el fluconazol (inhibidor de CYP2C9) reduce la exposición al metabolito activo en aproximadamente un 50%.

Se encontró que el tratamiento concomitante de Losartán con rifampicina (inductor de las enzimas del metabolismo) produjo una reducción del 40% en la concentración plasmática del metabolito activo. Se desconoce la relevancia clínica de este efecto. No se encontraron diferencias en la exposición con el tratamiento concomitante con fluvastatina (inhibidor débil de CYP2C9).

Al igual que con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de otros medicamentos que retienen potasio (por ejemplo, diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, triamtereno, espironolactona) o pueden aumentar los niveles de potasio (por ejemplo, heparina, productos que contienen trimetoprima). Los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contienen potasio pueden provocar un aumento del potasio sérico. No es aconsejable la co-medición.

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA.

También se han notificado casos muy raros con antagonistas de los receptores de angiotensina II. La coadministración de litio y Losartán debe realizarse con precaución. Si esta combinación resulta esencial, se recomienda la monitorización de los niveles séricos de litio durante el uso concomitante.

Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II simultáneamente con AINE (es decir, inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatorias y AINE no selectivos), puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINE puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con función renal preexistente deficiente. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Monitorización de la función renal tras el inicio de la terapia concomitante y, posteriormente, periódicamente. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal después del inicio de la terapia concomitante y periódicamente a partir de entonces. Los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II o alkirene se asocia con una mayor frecuencia de reacciones adversas como hipotensión, hiperpotasemia y disminución función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente que actúa como RAAS.

## Embarazo y Lactancia:

### Embarazo:

Esta combinación está contraindicada durante el embarazo. Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad y muerte fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas. Cuando se detecta un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento con S(-) Amlodipino/Losartán lo antes posible.

### Lactancia:

Se desconoce si S(-) Amlodipino o Losartán se excreta en la leche materna. Debido al potencial de efectos adversos en el lactante, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Por lo tanto, S(-) Amlodipino/Losartán debe administrarse solo cuando los beneficios potenciales superen el riesgo.

## Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas con S(-) Amlodipino y Losartán. Sin embargo, Amlodipino puede tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes que toman S(-) Amlodipino sufren mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, la capacidad de reacción puede verse afectada. Por tanto, a la hora de conducir vehículos u operar maquinaria, se debe tener en cuenta que los mareos o la somnolencia ocasionalmente puede ocurrir cuando se toma un tratamiento antihipertensivo, en particular durante el inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis.

## Advertencias y Precauciones:

### S(-) Amlodipino

**General:** Dado que la vasodilatación inducida por S(-) Amlodipino Besilato es de inicio gradual, no se ha informado insuficiencia aguda después de la administración oral de S(-) Amlodipino.

Las advertencias y precauciones con Amlodipino también serán aplicables para S(-) Amlodipino y las mismas se describen a continuación:

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

**Pacientes Ancianos:** En los ancianos, el aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

**Insuficiencia Cardíaca:** Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben tratarse con precaución. 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. Los bloqueadores de los canales de calcio, incluido Amlodipino, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad.

**Insuficiencia Hepática:** Los estudios clínicos en pacientes con función hepática normal han demostrado que no hay elevación de las enzimas hepáticas con el uso de S (-) Amlodipino. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar S(-) Amlodipino a pacientes con insuficiencia hepática.

**Insuficiencia Renal:** No se ha realizado ningún ensayo clínico controlado de S(-) Amlodipino en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar S(-) Amlodipino a pacientes con insuficiencia renal.

### Losartán

#### Hipersensibilidad

**Angioedema:** Los pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) deben ser monitoreados de cerca.

**Hipotensión y Desequilibrio de Electrolitos/Líquidos:** Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis y después de aumentar la dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio debido a un tratamiento diurético vigoroso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estas condiciones deben corregirse antes de la administración de Losartán, o debe usarse una dosis inicial más baja. Esto también se aplica a los niños de 6 a 18 años.

**Desequilibrios de Electrolitos:** Los desequilibrios de electrolitos son comunes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y deben abordarse. En un ensayo clínico en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con Losartán en comparación con el grupo placebo. Por tanto, las concentraciones plasmáticas de potasio, así como los valores de aclaramiento de creatinina, deben controlarse de cerca, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca, y debe vigilarse estrechamente un aclaramiento de creatinina entre 30-50 mL/min. No se recomienda el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio sérico (es decir, productos que contienen trimetoprim) con Losartán.

**Insuficiencia Hepática:** En base a los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de Losartán en pacientes cirróticos, se debe considerar una dosis más baja para pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática. No existe experiencia terapéutica con Losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, Losartán no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda el uso de Losartán en niños con insuficiencia hepática.

**Insuficiencia Renal:** Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han notificado cambios en la función renal, incluida insuficiencia renal (en particular, en pacientes cuya función renal depende del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como aquellos con insuficiencia cardíaca grave o prd función renal existente).

Al igual que con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han notificado aumentos de la urea en sangre y de la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón solitario; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al suspender el tratamiento. Por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón solitario.

**Uso en Pacientes Pediátricos con Insuficiencia Renal:** Losartán no se recomienda en niños con tasa de filtración glomerular < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ya que no hay datos disponibles.

La función renal debe controlarse periódicamente durante el tratamiento con Losartán, ya que puede deteriorarse. Esto se aplica especialmente cuando Losartán se administra en presencia de otras afecciones (fiebre, deshidratación) que puedan alterar la función renal. Se ha demostrado que el uso concomitante de Losartán e inhibidores de la ECA deteriora la función renal. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante.

**Trasplante Renal:** No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

**Hiperaldosteronismo Primario:** Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responderán a los medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de Losartán.

**Enfermedad Coronaria y Enfermedad Cerebrovascular:** Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular y cerebrovascular isquémica podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

**Insuficiencia Cardíaca:** En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal, existe, al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, un riesgo de hipotensión arterial grave y de insuficiencia renal (a menudo aguda). No existe suficiente experiencia terapéutica con Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA), así como en pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas sintomáticas potencialmente mortales. Por lo tanto, debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes.

**Estenosis de la Válvula Aórtica y Mitral, Miocardiopatía Hipertrofica Obstructiva:** Al igual que con otros vasodilatadores, se indica especial precaución en pacientes que padecen estenosis aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrofica obstructiva.

**Embarazo:** Losartán no debe iniciarse durante el embarazo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con Losartán, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Losartán y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

**Otras Advertencias y Precauciones:** Como se observó para los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, Losartán y los otros antagonistas de la angiotensina son aparentemente menos efectivos para reducir la presión arterial en personas de raza negra que en personas de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de estados de bajo nivel de renina en la población hipertensa de raza negra.

**Doble Bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS):** Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo doble del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren. Si la terapia de doble bloqueo se considera absolutamente necesaria, esto solo debe ocurrir bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una estrecha vigilancia frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben usarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

**Contraindicaciones**

S(-) Amlodipino y Losartán está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los derivados de la dihidropiridina, Amlodipino, Losartán o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación,
- Hipotensión severa,
- Shock Choque (incluido shock cardiogénico),
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (es decir, estenosis aórtica de alto grado),
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después de un infarto agudo de miocardio,
- 2do y 3er trimestre de embarazo,
- Insuficiencia hepática grave,
- El uso concomitante de Losartán con productos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

**Efectos Adversos:**

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con amlodipino son somnolencia, mareos, dolor de cabeza, palpitaciones, rubor, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de los tobillos, edema y fatiga. Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con Amlodipino con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1,000 a < 1/100); raras (≥ 1/10,000 a < 1/1,000); muy raras (< 1/10,000); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Amlodipino**

| Sistema de Clasificación de Órgano                             | Frecuencia      | Reacciones Adversas   |
|--|-----------------|---|
| Trastornos del sistema sanguíneo y linfático                   | Muy raras       | Leucocitopenia, trombocitopenia   |
| Trastornos del sistema inmunológico                            | Muy raras       | Reacciones alérgicas  |
| Trastornos del metabolismo y nutrición                         | Muy raras       | Hiper glucemia  |
| Trastornos psiquiátricos                                       | Poco frecuentes | Depresión, cambios de humor (incluida ansiedad), insomnio   |
|  | Raras           | Confusión   |
| Trastornos del sistema nervioso                                | Frecuentes      | Somnolencia, mareos, dolor de cabeza (especialmente al inicio del tratamiento)  |
|  | Poco frecuentes | Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia  |
|  | Muy raras       | Hipertonía, neuropatía periférica   |
| Trastornos oculares  | No conocidas    | Trastorno extrapiramidal  |
| Trastornos del oído y del laberinto                            | Frecuentes      | Alteración visual (incluida diplopía)   |
| Trastornos cardíacos   | Poco frecuentes | Tinnitus  |
|  | Poco frecuentes | Palpitaciones   |
| Trastornos vasculares  | Poco frecuentes | Arritmia (incluida bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)  |
|  | Raras           | Infarto de miocardio  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos            | Frecuentes      | Rubor   |
|  | Poco frecuentes | Hipotensión   |
| Trastornos gastrointestinales                                  | Muy raras       | Vasculitis  |
|  | Frecuentes      | Disnea  |
| Trastornos hepato biliares                                     | Poco frecuentes | Tos, rinitis  |
|  | Frecuentes      | Dolor abdominal, náuseas, dispepsia, alteración del hábito intestinal (incluyendo diarrea y estreñimiento)              |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo                      | Poco frecuentes | Vómito, sequedad en la boca   |
|  | Muy raras       | Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival   |
| Trastornos músculo-esquelético y tejido conectivo              | Muy raras       | Hepatitis, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas *  |
|  | Poco frecuentes | Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea, exantema, urticaria               |
|  | Muy raras       | Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad |
| Trastornos renales y urinarios                                 | No conocidas    | Necrosis epidérmica tóxica  |
|  | Frecuentes      | Inflamación del tobillo, calambres musculares   |
| Trastornos del sistema reproductor y mamario                   | Poco frecuentes | Artralgia, mialgia, dolor de espalda  |
|  | Poco frecuentes | Trastorno de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria  |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Poco frecuentes | Impotencia, ginecomastia  |
|  | Muy frecuentes  | Edema   |
| Investigaciones  | Frecuentes      | Fatiga, astenia   |
|  | Poco frecuentes | Dolor o malestar en el pecho  |
| Investigaciones  | Poco frecuentes | Aumento de peso, disminución de peso  |

**Losartán**

Losartán se ha evaluado en estudios clínicos, el evento adverso más común fue mareo.

| Reacción Adversa  | Frecuencia de Reacción Adversa por Indicación |  |                                |  | Otros                  |
|---|---|--|--------------------------------|--|------------------------|
|   | Hipertensión                                  | Hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda | Insuficiencia cardíaca crónica | Hipertensión y diabetes tipo 2 + insuficiencia renal |                        |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>                                |   |  |                                |  |                        |
| Anemia  |   |  | Común                          |  | Frecuencia no conocida |
| Trombocitopenia   |   |  |                                |  | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>  |   |  |                                |  |                        |
| Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, angioedema*, y vasculitis* |   |  |                                |  | Raro                   |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>   |   |  |                                |  |                        |
| Depresión   |   |  |                                |  | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>  |   |  |                                |  |                        |
| Mareo   | Común   | Común  | Común                          | Común  |                        |
| Somnolencia   | Poco frecuente                                |  |                                |  |                        |
| Dolor de cabeza   | Poco frecuente                                |  | Poco frecuente                 |  |                        |
| Trastorno del sueño   | Poco frecuente                                |  |                                |  |                        |
| Parestesia  |   |  | Raro                           |  |                        |
| Migraña   |   |  |                                |  | Frecuencia no conocida |
| Disgeusia   |   |  |                                |  | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos del oído y laberinto</b>  |   |  |                                |  |                        |
| Vértigo   | Común   | Común  |                                |  |                        |
| Tinnitus  |   |  |                                |  |                        |
| <b>Trastornos cardíacos</b>   |   |  |                                |  |                        |
| Palpitaciones   | Poco frecuente                                |  |                                |  |                        |
| Angina de pecho   | Poco frecuente                                |  |                                |  |                        |
| Síncope   |   |  | Raro                           |  |                        |
| Fibrilación auricular   |   |  | Raro                           |  |                        |
| Accidente cerebrovascular   |   |  | Raro                           |  |                        |
| <b>Trastornos vasculares</b>  |   |  |                                |  |                        |
| Hipotensión (ortostático), (incluyendo efectos ortostáticos relacionados a la dosis). | Poco frecuente                                |  | Común                          | Común  |                        |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                            |   |  |                                |  |                        |
| Disnea  |   |  | Poco frecuente                 |  |                        |
| Tos   |   |  | Poco frecuente                 |  | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>  |   |  |                                |  |                        |
| Dolor abdominal   | Poco frecuente                                |  |                                |  |                        |
| Estreñimiento   | Poco frecuente                                |  |                                |  |                        |
| Diarrea   |   |  | Poco frecuente                 |  | Frecuencia no conocida |
| Náuseas   |   |  | Poco frecuente                 |  |                        |
| Vómito  |   |  | Poco frecuente                 |  |                        |
| <b>Trastornos hepato biliares</b>   |   |  |                                |  |                        |
| Pancreatitis  |   |  |                                |  | Frecuencia no conocida |
| Hepatitis   |   |  |                                |  | Raro                   |
| Función hepática anormal  |   |  |                                |  | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>                                      |   |  |                                |  |                        |
| Urticaria   |   |  | Poco frecuente                 |  | Frecuencia no conocida |
| Prurito   |   |  | Poco frecuente                 |  | Frecuencia no conocida |
| Rash  | Poco frecuente                                |  | Poco frecuente                 |  | Frecuencia no conocida |
| Fotosensibilidad  |   |  |                                |  | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                         |   |  |                                |  |                        |
| Mialgia   |   |  |                                |  | Frecuencia no conocida |
| Artralgia   |   |  |                                |  | Frecuencia no conocida |
| Rabdomiólisis   |   |  |                                |  | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>   |   |  |                                |  |                        |
| Discapacidad renal  |   |  | Común                          |  |                        |
| Insuficiencia renal   |   |  | Común                          |  |                        |
| <b>Trastornos del sistema reproductivo y mamario</b>                                  |   |  |                                |  |                        |
| Disfunción eréctil / impotencia   |   |  |                                |  | Frecuencia no conocida |
| <b>Desordenes generales y condiciones del sitio de administración</b>                 |   |  |                                |  |                        |
| Astenia   | Poco frecuente                                | Común  | Poco frecuente                 | Común  |                        |
| Fatiga  | Poco frecuente                                | Común  | Poco frecuente                 | Común  |                        |
| Edema   | Poco frecuente                                |  |                                |  |                        |
| Malestar  |   |  |                                |  | Frecuencia no conocida |
| <b>Investigaciones</b>  |   |  |                                |  |                        |
| Hiperpotasemia  | Común   |  | Poco frecuente†                | Común‡   |                        |
| Aumentado de alanina aminotransferasa (ALT)§  | Raro  |  |                                |  |                        |
| Aumento de urea en sangre, creatinina sérica y potasio sérico                         |   |  | Común                          |  |                        |
| Hiponatremia  |   |  |                                |  |                        |
| Hipoglucemia  |   |  |                                | Común  | Frecuencia no conocida |

\*Incluyendo hinchazón de la laringe, glotis, cara, labios, faringe y/o lengua (que causa obstrucción de las vías respiratorias); en algunos de estos pacientes, se había notificado angioedema en el pasado en relación con la administración de otros medicamentos, incluidos los inhibidores de la ECA.

\*\*Incluyendo púrpura de Henoch-Schönlein.

†Especialmente en pacientes con depleción intravascular, es decir, pacientes con insuficiencia cardíaca grave o en tratamiento con diuréticos en dosis altas.

‡Común en pacientes que recibieron 150 mg de Losartán en lugar de 50 mg.

§ En un ensayo clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con nefropatía, el 9.9% de los pacientes tratados con tabletas de Losartán desarrollaron hiperpotasemia > 5.5 mmol/L, y el 3.4% de los pacientes tratados con placebo.

§Generalmente se resuelve al suspender el tratamiento.

**Sobredosis o ingesta accidental**

No se han notificado casos de sobredosis con el uso de las tabletas de S (-) Amlodipino y Losartán Potásico. La manifestación más probable de sobredosis sería vasodilatación periférica con marcada hipotensión y taquicardia. Si se presenta hipotensión sintomática, se debe instituir un tratamiento de apoyo.

En caso de sobredosis masiva, se debe iniciar una terapia de apoyo activa que incluya elevación de las extremidades inferiores e infusiones de líquidos por vía intravenosa, junto con una monitorización cardíaca y respiratoria adecuada que incluya mediciones frecuentes de la presión arterial. Puede intentarse el lavado gástrico. Como este producto se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, no es probable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

**Almacenamiento**

No dejar al alcance de los niños. Mantener en un lugar seco y fresco a menos de 30 °C.

**Presentación**

Caja con 30 tabletas.

Elaborado por: Emcure Pharmaceuticals Limited Pune, India

Para: LUVECK MEDICAL CORP. 2971 NW 105th Avenue Miami, Florida 33172, USA



Si presentas alguna reacción adversa debido a este u otro medicamento de Luveck Reportálo aquí: [www.luveck.com/farmacovigilancia](http://www.luveck.com/farmacovigilancia)