

Lotrilmond, Lotrilmond Fort

COMPOSITION:

Lotrilmond 2.5/10: Each capsule contains 2.5 mg Amlodipine (as besylate) and 10 mg benazepril hydrochloride.

Lotrilmond 5/10: Each capsule contains 5 mg Amlodipine (as besylate) and 10 mg benazepril hydrochloride.

Lotrilmond Fort 5/20: Each capsule contains 5 mg Amlodipine (as besylate) and 20 mg benazepril hydrochloride.

Lotrilmond Fort 10/20: Each capsule contains 10 mg Amlodipine (as besylate) and 20 mg benazepril hydrochloride.

Excipients used: Calcium phosphate, powdered cellulose, silicon dioxide, cross povidone, gelatin, dehydrated castor oil, lactose, magnesium stearate, polysorbate 80, sodium lauryl sulfate, sodium starch glycolate, corn starch, talc, titanium dioxide.

PROPERTIES:

Benazepril and benazeprilat inhibits angiotensin-converting enzyme (ACE). Inhibition of ACE results in decreased plasma angiotensin II, which leads to decreased vasopressor activity and to decreased aldosterone secretion. Benazepril has an antihypertensive effect even in patients with low-renin hypertension. Benazepril did not interfere with the hemodynamic effects of the autonomic neurotransmitters acetylcholine, epinephrine, and norepinephrine. Amlodipine is a calcium antagonist that inhibits the transmembrane influx of calcium ions into vascular smooth muscle and cardiac muscle, with a greater effect on vascular smooth muscle cells than on cardiac muscle cells. It acts directly on vascular smooth muscle to cause a reduction in peripheral vascular resistance and reduction in blood pressure. Serum calcium concentration is not affected by amlodipine. Amlodipine has a gradual onset of effect. The combination (benazepril / amlodipine) could lower blood pressure within 1 hour, with peak reductions achieved 2-8 hours after dosing. The antihypertensive effect of a single dose persisted for 24 hours. The maximum reduction in blood pressure with any given dose is generally achieved after 1-2 weeks. Abrupt withdrawal has not been associated with a rapid increase in blood pressure.

PHARMACOKINETICS:

The rate and extent of absorption of benazepril and amlodipine from Lotrilmond are not significantly different from the rate and extent of absorption thereof from individual tablet formulations. Following oral administration, peak plasma concentrations of benazepril are reached in 0.5-2 hours. It is converted to its active metabolite in the liver (benazeprilat). Peak plasma concentrations of amlodipine are reached within 6 - 12 hours; the extent of its absorption is 64%-90%. Approximately 93% of circulating amlodipine is bound to plasma proteins, and the bound fraction of benazeprilat is slightly higher. Only trace amounts of an administered dose of benazepril can be recovered unchanged in the urine. Amlodipine is extensively metabolized in the liver and excreted in the urine. The elimination half-life of Benazeprilat is 10-11 hours while amlodipine is about 2 days.

INDICATIONS:

Lotrilmond is indicated for the treatment of hypertension.

CONTRAINDICATIONS:

Lotrilmond is contraindicated in patients who are hypersensitive to benazepril, to any other ACE inhibitor, or to amlodipine.

SIDE EFFECTS:

The most common reasons for discontinuations of therapy with lotrilmond in studies were cough and edema. The most frequent side effects that may accompany amlodipine / benazepril combination include: cough, dizziness, edema, and headache, flushing, palpitations, somnolence.

WARNINGS:

WARNING: AVOID USE IN PREGNANCY

When pregnancy is detected, discontinue Lotrilmond as soon as possible. Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus.

- Anaphylactoid reactions and possibly related reactions: Patients receiving ACE inhibitors may be subject to a variety of adverse reactions some of them serious.
- Angioedema: Angioedema of the face, extremities, lips, tongue, glottis, and larynx has been reported in patients treated with ACE inhibitors. If laryngeal stridor or angioedema of the face, tongue, or glottis occurs, discontinue treatment with Lotrilmond and treat immediately. When involvement of the tongue, glottis, or larynx appears likely to cause airway obstruction, appropriate therapy.
- Anaphylactoid reactions during desensitization.
- Anaphylactoid reactions during membrane exposure: Anaphylactoid reactions have been reported in patients dialyzed with high-flux membranes and treated concomitantly with an ACE inhibitor. Anaphylactoid reactions have also been reported in patients undergoing low-density lipoprotein apheresis with dextran sulfate absorption.
- Increased angina and/or myocardial infarction: Rarely, patients, particularly those with severe obstructive coronary artery disease, have developed documented increased frequency, duration or severity of angina or acute myocardial infarction on starting calcium channel blocker therapy or at the time of dosage increase.
- Hypotension: Symptomatic hypotension is most likely to occur in patients who have been volume and /or salt depleted as a result diuretic therapy, dietary salt restriction, dialysis, diarrhea, or vomiting. Volume and/or salt depletion should be corrected before starting therapy with lotrilmond.
- Neutropenia/Agranulocytosis: Another ACE inhibitor, captopril, has been shown to cause agranulocytosis and bone marrow depression, rarely in uncomplicated patients. Monitoring of white blood cell counts should be considered in patients with collagen-vascular disease, especially if the disease is associated with impaired renal function.

PRECAUTIONS:

- Lotrilmond should be used with caution in patients with severe renal disease.
- Evaluation of the hypertensive patient should always include assessment of renal function.
- Hyperkalemia could occur in hypertensive patients receiving Lotrilmond, and is generally reversible.
- There was no evidence of worsened heart failure in patients who were taking Amlodipine Amlodipine (as besylate).
- Caution should be exercised when administering lotrilmond to patients with severe hepatic impairment.
- ACE inhibitor-induced cough should be considered in the differential diagnosis of cough.
- Hypotension that may occur in patients during anesthesia with agents that produce hypotension can be corrected by volume expansion.
- **Pregnancy:** Pregnancy Categories C (first trimester) and D (second and third trimesters): when pregnancy is detected, lotrilmond should be discontinued as soon as possible.
- **Nursing Mothers:** it is recommended that nursing be discontinued while lotrilmond is administered.
- Geriatric Patients: Benazepril and benazeprilat are substantially excreted by the kidney. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection. Amlodipine is extensively metabolized in the liver. In the elderly, clearance of amlodipine is decreased with resulting increases in peak plasma levels, thus a lower starting dose may be required in older patients.
- Pediatric Patients: Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

DRUG INTERACTIONS:

- **Diuretics:** The possibility of hypotensive effects can be minimized by either discontinuing the diuretic or increasing the salt intake prior to initiation of treatment with Lotrilmond.
- **Potassium Supplements and Potassium-Sparing Diuretics:** These agents increase the risk of hyperkalemia. If concomitant use of such agents is indicated, they should be given with caution.
- **Lithium:** ACE inhibitors may increase the serum lithium levels. Lotrilmond and lithium should be coadministered with caution.
- **Benazepril do not interact with:** oral anticoagulants, beta-adrenergic-blocking agents, calcium-blocking agents, cimetidine, diuretics, digoxin, hydralazine, and naproxen.
- **Amlodipine has been safely administered with:** thiazide diuretics, beta blockers, ACE inhibitors, long-acting nitrates, sublingual nitroglycerin, digoxin, warfarin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, and oral hypoglycemic drugs.

DOSAGE & ADMINISTRATION:

Amlodipine is an effective treatment of hypertension in once-daily doses of 2.5-10 mg while benazepril is effective in doses of 10-80 mg, the antihypertensive effects increased with increasing dose of amlodipine in all patient groups, and the effects increased with increasing dose of benazepril in nonblack groups.

Dose Titration Guided by Clinical Effect: A patient whose blood pressure is not adequately controlled with amlodipine (or another dihydropyridine) alone or with benazepril (or another ACE inhibitor) alone may be switched to combination therapy with Lotrilmond. steady-state levels of benazepril and amlodipine will be reached after approximately 2 and 7 days of dosing respectively.

Replacement Therapy: For convenience, patients receiving amlodipine and benazepril from separate tablets may instead wish to receive capsules of Lotrilmond containing the same component doses.

Use in Patients with Metabolic Impairments: Regimens of therapy with Lotrilmond need not take account of renal function as long as the patient's creatinine clearance is >30 mL/min/1.73m². In patients with more severe renal impairment, Lotrilmond is not recommended.

In small, elderly, frail, or hepatically impaired patients, the recommended initial dose of amlodipine, as monotherapy or as a component of combination therapy, is 2.5 mg.

OVERDOSAGE & TREATMENT:

The most likely effect of overdose with Lotrilmond is vasodilation, with consequent hypotension and tachycardia. Simple repletion of central fluid volume may be sufficient therapy, but pressor agents may be required. Overdoses of other dihydropyridine calcium channel blockers have sometimes progressed to pulmonary edema, and patients must be monitored for this complication. Dialysis may not be beneficial.

STORAGE CONDITIONS:

Store at temperature (15 - 30°C) in tight container. Protect from moisture.

PACKAGE:

30 capsules in carton package for each strength.

Rev. No: 11605

THIS IS A MEDICAMENT
<ul style="list-style-type: none">- The medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instruction is dangerous for you.- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.
KEEP THE MEDICAMENT OUT OF THE REACH OF CHILDREN

Council of Arab Health Ministers

Arab Pharmacists Association

DIAMOND PHARMA – Damascus suburb – Syria

لوتريل موند، لوتريل موند فورت

التركيب:

لوتريل موند ٢٠٥ / ١٠: كل كبسولة تحوي ٢,٥ ملغ أملوديبين (على شكل بيسيلات) و ١٠ ملغ بينازبيريل هيدروكلورايد.

لوتريل موند ١٠٠ / ٥: كل كبسولة تحوي ٥ ملغ أملوديبين (على شكل بيسيلات) و ١٠ ملغ بينازبيريل هيدروكلورايد.

لوتريل موند فورت ٢٠٠/٥: كل كبسولة تحوي ٥ ملغ أملوديبين (على شكل بيسيلات) و ٢٠ ملغ بينازبيريل هيدروكلورايد.

لوتريل موند فورت ٢٠٠/١٠: كل كبسولة تحوي ١٠ ملغ أملوديبين (على شكل بيسيلات) و ٢٠ ملغ بينازبيريل هيدروكلورايد.
السواغات المستخدمة: فوسفات الكالسيوم، سللوز بودرة، ثاني أكسيد السيليكون، كروس بوفيدون، جيلاتين، زيت خروع مهدرج، لاکتوز، شمعات المغنزيوم، بولي سوريات ٨٠، صوديوم لوريل سلفات، غليكولان التشا الصودي، نشاء الذرة، تالك، ثاني أكسيد التيتانيوم.

خواص المستحضر:

يُثبط البيننازيبيريل والبنزابريلات الأنزيم المحول للأنجيوتسن (ACE). يؤدي تثبيط الـ ACE إلى انخفاض في تركيز الأنجيوتسنين II في البلاسما، مسببا انخفاض الفعالية المقبضة للأوعية وانخفاض في إفراز الألدوستيرون. يبدي البيننازيبيريل فعالية خافضة لضغط الدم حتى لدى المصابين بارتفاع ضغط الدم مع انخفاض بمستوى الرنينين. لا يتداخل البيننازيبيريل مع تأثيرات النواقل العصبية التلقائية (الأسيتيل كولين، الإبينفرين، والنورإبينفرين) على الحركية الدموية.
الأملوديبين هو حاصر لقناة الكالسيوم، يثبط تدفق شوارد الكالسيوم عبر الغشاء الخلوي إلى العضلات الوعائية المساء وعضلات القلب مع تأثير أكبر على خلايا العضلات الوعائية المساء منه على خلايا عضلات القلب. يؤثر بشكل رئيسي على العضلات المساء الوعائية ليقثل من مقاومة الأوعية المحيطية ويخفف ضغط الدم. لا تتأثر تراكيز الكالسيوم في المصل أثناء المعالجة بالأملوديبين.
يكون تأثير الأملوديبين تدريجي.يمكن للمشاركة (بيننازيبيريل / أملوديبين) أن تخفف ضغط الدم خلال ساعة واحدة، ويتم الوصول للانخفاض الأعظمي خلال ٢ – ٨ ساعات من تناول الجرعة. يستمر تأثير جرعة مفردة لمدة ٢٤ ساعة. يتم الوصول للتأثير الأعظمي الخافض لضغط الدم خلال ٢ – ١ أسبوع مهما كانت الجرعة المعطاة. لا يتراقف التوقف المفاجئ للدواء مع ارتفاع سريع في ضغط الدم.

الاحتطابات:

لا يختلف معدل ومدى امتصاص البيننازيبيريل والأملوديبين في مستحضر لوتريل موند بشكل ملحوظ عن معدل ومدى امتصاصهما من مضغوطات كل منهما على حدة. بعد الامتصاص الفموي، يتم الوصول للتركيز الأعظمي للبيننازيبيريل خلال ٠.٥ – ٢ ساعة. ويتحول إلى المستقلب الفعال في الكبد (بنازبريلات). ويتم الوصول للتركيز الأعظمي للأملوديبين خلال ٦ – ١٢ ساعة. ويكون معدل امتصاصه ٦٤ – ٩٠٪. يرتبط ٩٢ ٪ تقريبا من الأملوديبين في الدم ببروتينات البلازما، وتكون نسبة ارتباط البنازبريلات أكبر بقليل.يتم العثور على كمية زهيدة من جرعة البيننازيبيريل دون استقلاب في البول، يستقلب الأملوديبين بشدة في الكبد ويطرَح في البول.

يكون عمر الإطراح النصفى للبنازبريلات حوالي ١٠ – ١١ ساعة بينما الأملوديبين حوالي يومين.

الاستطابات:

يُستخدم لوتريل موند لمعالجة فرط ضغط الدم.

مضادات الاستطاب:

لا يُستخدم لوتريل موند لدى المصابين بفرط حساسية تجاه البيننازيبيريل ، مثبطات الـ ACE الأخرى، أو الأملوديبين.

التأثيرات الجانبية:

الأسباب الأكثر شيوعا لإيقاف المعالجة ب لوتريل موند في الدراسات هي: السعال و الوذمة.تشمل التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً المرافقة لاستعمال مشاركة الأملوديبين / البيننازيبيريل: سعال، دوار، وذمة، وصداع توهج وخفقان.

تحذيرات الاستعمال:

تحذير: تجنب استخدام الدواء أثناء الحمل:

ينبغي إيقاف الدواء في أقرب وقت ممكن عند تشخيص الحمل، قد تسبب الأدوية التي تؤثر بشكل مباشر على نظام الرنين- أنجيوتسنين أذية الجنين ووفاته.

ردود الفعل التأقية وردود الفعل المحتملة ذات الصلة: قد يتعرض المرضى المعالجون بمثبطات الانزيم المحول للأنجيوتسنين إلى

مجموعة متنوعة من ردود الفعل السلبية.

• الوذمة الوعائية: تم الإبلاغ عن حدوث وذمات في الوجه، الأطراف، الشفتين، لسان المزمارو الحنجرة عند المرضى المعالجين بمثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتسنين. في حال ظهور هذه الوذمات يجب إيقاف الدواء و علاج ما يمكن أن يسبب انسداد مجرى الهواء باستخدام العلاج المناسب.

• ردود الفعل التأقية خلال نزع التحسس.

• ردود الفعل التأقية خلال التعرض للغشاء: يتم الإبلاغ عن ردود فعل تأقية عند المرضى الخاضعين للتحال باستخدام أغشية التدفق العالي و المعالجين بمثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتسنين. سجلت ردود الفعل التأقية عند الخاضعين لفصد الليبوبروتين منخفض الكثافة باستخدام كبريتات الديكستران.

• زيادة الذبحة الصدرية/ احتشاء العضلة القلبية: قد يتعرض المرضى الذين يعانون من مرض انسداد الشريان التاجي الشديد لزيادة تواتر، مدة أو شدة الذبحة والاحتشاء عند البدء بأدوية حاصرات الكالسيوم أو في أي وقت عند زيادة الجرعة.

• هبوط الضغط: يعتبر هبوط الضغط العرض الأكثر حدوثاً عند المرضى الذين يعانون من نقص الحجم أو الأملاح كنتيجة لاستخدام المدرات – الملح – التحال – الإسهال و الإقياء. يجب تصحيح نقصان الحجم و الملح قبل بدء استخدام الدواء.

• نقص العذلات و المحببات: قد تسبب مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتسنين ندرة المحببات و تثبيط نقي العظم بشكل نادر. ينبغي مراقبة عدد كريات الدم البيضاء عند المرضى الذين يعانون من أمراض الأوعية الكولاجينية خصوصا إذا ترافق مع اختلال وظيفة الكلية.

احتطاطات الاستعمال:

• يستعمل لوتريل موند بحذر لدى المصابين بمرض كلوي شديد.

• يجب أن يشتمل الفحص الدوري مرضى فرط ضغط الدم على تقييم للوظيفة الكلوية دائما.

• قد يتعرض مرضى فرط ضغط الدم المعالجين ب لوتريل موند لارتفاع بوتاسيوم الدم، والذي يكون عكوس غالباً

لا توجد أدلة على تدهور حالة فشل القلب عند الأشخاص الخاضعين للعلاج بالأملوديبين بيسيلات.

• يجب اتباع الحذر عند إعطاء الأمريل للمصابين باعتلال كبدي شديد.

• يجب وضع السعال المحرض بمثبطات الـ ACE في الحسبان أثناء التشخيص التفريقي للسعال.

• يمكن تصحيح هبوط ضغط الدم الذي قد يحدث لدى الخاضعين للتخدير بأدوية مسببة لهبوط ضغط الدم عن طريق تمديد الحجم.

• الحمل: يصنف من أدوية الحمل C في الثلث الأول ومن أدوية الحمل D في الثلثين الثاني والثالث: يجب إيقاف العلاج ب لوتريل موند بمجرد تشخيص الحمل.

• الإرضاع: ينصح بإيقاف الإرضاع عند أعطاء لوتريل موند.

• المسنون: يطرَح البيننازيبيريل و البيننازيبريلات بشكل كبير عن طريق الكلى و بما أن المسنين هم الأكثر عرضة لانخفاض وظيفة الكلى ينبغي توخي الحذر عند اختيار الجرعة. يتم استقلاب الأملوديبين على نطاق واسع في الكبد و ينخفض إطراحه عند المسنين مؤديا إلى زيادة مستوياته البلاسمية و بالتالي قد يكون هناك حاجة الى البدء بأقل جرعة ممكنة عند المسنين.

• الأطفال: لم يتم التأكد من أمان وفعالية هذا الدواء لدى الأطفال.

التداخلات الدوائية:

• المدرات: يمكن تقليل احتمال هبوط الضغط إما بإيقاف المدر أو بزيادة المتناول من الملح قبل البدء بتناول لوتريل موند.

• متممات البوتاسيوم والمدرات المحافظة للبوتاسيوم: يمكن أن تزيد هذه الأدوية من احتمال ارتفاع بوتاسيوم الدم. عند الحاجة لاستعمال مثل هذه الأدوية، فإنها تعطى بحذر.

• الليتيوم: يمكن أن تزيد مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتسنين من تراكيز الليتيوم المصلية. يستعمل الأمريل مع الليتيوم بحذر.

• لا يتداخل البيننازيبيريل دوائيا مع: مضادات التخثر الفموية، حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينرجية، حاصرات قناة الكالسيوم، السيميتيدين، المدرات، الديجوكسين، الهيدرالازين، والنابروكسين.

• تم استخدام الأملوديبين بأمان مع: المدرات التيازيدية، حاصرات بيتا، مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتسنين، مشتقات النترات مديدة التأثير، النتروغليسرين المعطى تحت اللسان، الديجوكسين، الوارفارين، مضادات التهاب الغير ستيروئيدية، الصادات الحيوية، وخافضات سكر الدم الفموية.

الجرعة وطريقة الاستعمال:

الأملوديبين هو علاج فعال لارتفاع التوتر الشرياني بجرعات تتراوح بين ٢,٥ – ١٠ ملغ مرة واحدة يوميا في حين أن البيننازيبيريل فعال بجرعات تتراوح بين ١٠ – ٨٠ ملغ.تزداد الفعالية الخافضة للضغط بزيادة جرعة الأملوديبين عند كل فئات المرضى و تزداد هذه التأثيرات بازدياد الجرعة من البيننازيبيريل عند المرضى غير السود.

زيادة الجرعة وفقا للتأثيرات السريرية: يتم تحويل المريض الذي لا يتم ضبط الضغط عنده بشكل كافي باستخدام الأملوديبين وحده أو البيننازيبيريل (أو غيره من مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتسنين) وحده إلى المشاركة من خلال لوتريل موند.

استبدال العلاج: قد يفضل المرضى الذين يتلقون الأملوديبين وبيننازيبيريل من مضغوطات منفصلة بالحصول على كبسولات من لوتريل موند الحاوية على نفس الجرعات.

استعمال لوتريل موند لدى المصابين باعتلال في الوظائف الاستقلابية: لا يتم اعتبار وظيفة الكلية عند إعطاء اللوتريل موند طالما أن تصفية الكرياتينين < ٣٠ مل / د / ١.٧٢ م٢. لا ينصح بإعطاء اللوتريل موند عندما يكون الاعتلال الكلوي أشد.

المرضى الصغار، المسنين، الواهتين، أو المصابين باعتلال كبدي: تكون الجرعة البدئية المنصوح بها من الأملوديبين ٢,٥ ملغ عندما يستخدم بمفرده أو كجزء من المشاركة الدوائية.

فرط الجرعة ومعالجتها:

يكون التأثير الأكثر احتمالا لفرط الجرعة ب لوتريل موند هو توسع الأوعية، مع هبوط ضغط تالي وتسرع قلب. قد يكفي فقط إعاضة السوائل المركزية، لكن قد يلزم بعض الأدوية الراضعة للضغط. قد تتطور حالات فرط الجرعة بحاصرات قناة الكالسيوم من نمط الديهيدروبيريدين إلى وذمة رئوية، لذلك يجب مراقبة المريض خوفاً من ظهور مثل هذه المضاعفات. قد لا يكون من المفيد استعمال التحال الدموي.

شروط الحفظ والتخزين:

يحفظ في درجة حرارة الغرفة (١٥° - ٣٠°م) في وعاء محكم الإغلاق. بعيداً عن الرطوبة.

التعبئة:

٢٠ كبسولة لكل عيار ضمن عبوة كرتونية.

<p>إن هذا الدواء</p> <ul style="list-style-type: none">- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر. - اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضره. - لا تتلع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك. - لا تكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية. <p>لا تترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال.</p>	
مجلس وزراء الصحة العرب	اتحاد الصيدالة العرب

شركة دياموند فارما – ريف دمشق – سوريا