

Ildusartan 5/50 - 5/100

Amlodipina 5 mg
Losartán potásico 50/100 mg



Baliarda

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Cápsulas

FORMULA:

Ildusartan 5/50

Cada cápsula contiene:

Amlodipina (como besilato) 5,00 mg; Losartán potásico 50,00 mg.

Excipientes: Cellactose 80, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, talco, c.s.p. 1 cápsula.

Ildusartan 5/100

Cada cápsula contiene:

Amlodipina (como besilato) 5,00 mg; Losartán potásico 100,00 mg.

Excipientes: Cellactose 80, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, talco, c.s.p. 1 cápsula.

ACCION TERAPEUTICA:

Antihipertensivo. Combinación de un antagonista de los canales de calcio y un antagonista de angiotensina II.

INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes que no hayan respondido adecuadamente a la monoterapia con amlodipina o losartán.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

- **Amlodipina:**

Amlodipina es un bloqueante de los canales lentos de calcio del grupo de las dihidropiridinas. Inhibe el flujo de iones calcio a través de la membrana celular del músculo liso vascular y cardíaco, con mayor efecto sobre el músculo liso vascular, sin modificar la calcemia. La acción antihipertensiva de amlodipina se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando una reducción en la resistencia vascular periférica.

En pacientes con hipertensión arterial, la administración de amlodipina en una toma diaria, produce una reducción clínicamente significativa de la presión arterial, tanto en posición

supina como erecta, que se mantiene durante 24 horas. Con el uso crónico no se modifican significativamente la frecuencia cardíaca o los niveles de catecolaminas.

La reducción de la presión arterial con amlodipina se correlaciona con la elevación de la presión arterial pretratamiento. Así en pacientes con hipertensión moderada se observó una respuesta 50% superior a la de pacientes con hipertensión leve. Individuos normotensos no experimentaron cambios clínicamente significativos de la presión sanguínea. Debido al comienzo de acción lento de amlodipina, su administración no se asocia a hipotensión. Amlodipina presenta un efecto inotrópico negativo *in vitro*, aunque este efecto no fue evidenciado *in vivo* a dosis terapéuticas.

- **Losartán:**

Angiotensina II se forma a partir de angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Es un potente vasoconstrictor y la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina.

Angiotensina II se une a los receptores AT1 existentes en muchos tejidos (como músculo liso vascular, glándulas suprarrenales, riñones y corazón) e induce varias acciones biológicas importantes, incluyendo vasoconstricción y liberación de aldosterona. También estimula la proliferación de las células musculares lisas. Se ha identificado un segundo receptor de angiotensina II, el subtipo AT2, pero no tiene ningún papel conocido en la homeostasis cardiovascular.

Losartán bloquea el efecto vasoconstrictor y secretor de aldosterona de angiotensina II mediante el bloqueo selectivo de los receptores AT1. El principal metabolito de losartán es también activo a nivel de los receptores AT1. Estudios de unión *in vitro* indican que losartán es un inhibidor reversible y competitivo. El metabolito activo sería un inhibidor reversible no competitivo, y 10-40 veces más potente que losartán.

A diferencia de algunos antagonistas de angiotensina II, ni losartán ni su principal metabolito activo presentan acción agonista parcial alguna sobre los receptores AT1, y poseen una afinidad 1000 veces mayor por los receptores AT1 que por los receptores AT2. Ni losartán ni su principal metabolito inhiben la ECA, tampoco se unen o bloquean otros receptores hormonales o canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular. Luego de la administración de losartán, la inhibición del acoplamiento negativo retrógrado de angiotensina II sobre la secreción de renina conduce a un aumento de la actividad de renina en plasma. El aumento de la actividad de la renina plasmática lleva a un aumento de angiotensina II en plasma. A pesar de este aumento, el efecto hipotensor y la disminución de la concentración de aldosterona en plasma se conservan; esto evidencia un bloqueo efectivo de los receptores de angiotensina II.

- **Combinación amlodipina-losartán**

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, randomizado, placebo controlado, sobre 198 pacientes con hipertensión esencial se evaluó a mediano y largo plazo la eficacia de la combinación amlodipina-losartán vs monoterapia con losartán o amlodipina, encontrándose que la combinación presenta una eficacia antihipertensiva

va sostenida a largo plazo con muy baja pérdida del control de la presión arterial. A largo plazo más del 60% de los pacientes tratados con la combinación permaneció con presión diastólica ≤ 85 mmHg, y el efecto antihipertensivo se mantuvo durante las 24 horas. La combinación a dosis fija no alteró el metabolismo de lípidos ni el de glucosa.

FARMACOCINETICA:

- **Amlodipina:**

Absorción: después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipina se absorbe bien, alcanzando la C_{max} a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 64-90%. La absorción de amlodipina no se modifica con la ingesta de alimentos.

Distribución: el volumen de distribución es de aproximadamente 21 litros/kg. En pacientes hipertensos, amlodipina circula unida a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 93%. Después de la administración continuada se alcanzan concentraciones plasmáticas estables a los 7-8 días.

Metabolismo y eliminación: amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado (aprox. 90%) con producción de metabolitos inactivos, eliminándose por orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos. La eliminación plasmática es bifásica, con una vida media de eliminación de 30-50 horas, lo cual permite la administración de amlodipina una vez al día.

- **Losartán:**

Absorción: losartán es bien absorbido por vía oral y sufre un importante efecto de primer paso hepático durante el cual se forma un metabolito activo, bajo la forma de un ácido carboxílico, y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad de losartán es de aproximadamente 33%. Las C_{max} de losartán y su metabolito activo se alcanzan luego de 1 hora y 3-4 horas, respectivamente. Luego de la ingesta simultánea con una comida normal, no se observa variación clínicamente significativa en el perfil de concentraciones plasmáticas.

Distribución: tanto losartán como su metabolito activo se unen a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) en un 99%. El volumen de distribución de losartán es de 34 litros y el del metabolito activo es de alrededor de 12 litros. Estudios en ratas han mostrado que losartán no penetra en el líquido cefalo-raquídeo o lo hace en muy escasa proporción.

Metabolismo: alrededor del 14% de la dosis administrada de losartán se transforma en su metabolito activo. Estudios *in vitro* indican que esta conversión es mediada por CYP450, CYP2C9 y CYP3A4. En el 1% de los pacientes, esta transformación es escasa (menos del 1% de la dosis) debido a una alteración genética que afecta a una enzima particular.

Eliminación: el clearance plasmático total de losartán y su metabolito activo es alrededor de 600 ml/min y 50 ml/min, respectivamente, con un clearance renal de alrededor de 75 ml/min y 25 ml/min, respectivamente.

Luego de la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y su metabolito activo disminuyen de manera polioxenoponencial con una vida media de 2 y 6-9 horas, respectivamente.

Con una posología de 100 mg en una toma diaria no se ha observado una acumulación significativa de losartán ni de su metabolito activo en el plasma.

La excreción de losartán y su metabolito se realiza por vía biliar y renal. Luego de la administración oral de ^{14}C -losartán en el hombre, el 35% de la radioactividad se elimina en orina y el 58% en las heces.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada/género: la farmacocinética de losartán ha sido investigada en pacientes de edad avanzada (65-75 años) y en ambos sexos. Las C_{max} de losartán y su metabolito activo son similares en pacientes de edad avanzada y en jóvenes hipertensos.

La C_{max} de losartán fue 2 veces mayor en mujeres hipertensas que en hombres hipertensos, pero la concentración del metabolito activo fue similar en hombres y mujeres.

En pacientes de edad avanzada se observa una disminución del clearance de amlodipina con un aumento del ABC de aproximadamente 40-60%.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática se observa una disminución del clearance de amlodipina con un aumento del ABC de aproximadamente 40-60%.

Insuficiencia renal: no se observó correlación alguna entre la función renal y la disponibilidad sistémica de amlodipina en pacientes con insuficiencia renal de diferente severidad. La farmacocinética de amlodipina no varía significativamente en pacientes con insuficiencia renal.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis inicial recomendada es 1 cápsula de Ildusartan 5/50, una vez al día. En función de la respuesta clínica, la dosis diaria puede aumentarse a 1 cápsula de Ildusartan 5/100, una vez al día. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza luego de 3 a 6 semanas de iniciado el tratamiento.

Poblaciones especiales:

Pacientes con depleción de sodio o volumen (pacientes bajo tratamiento con altas dosis de diuréticos o dietas hiposódicas estrictas), de bajo peso, debilitados, de edad avanzada y pacientes con insuficiencia hepática: se recomienda administrar con precaución, iniciando la terapia con la menor dosis.

Insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis.

Modo de administración:

El producto puede ser administrado en cualquier momento del día, antes o después de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto o a las dihidropiridinas. Shock cardiogénico. Angina inestable (excluida angina Prinzmetal). Hipotensión severa. Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS:

Riesgo de angina y/o infarto de miocardio: en casos aislados se ha observado, al comienzo del tratamiento con antagonistas cá-

cicos o durante el incremento de la dosis, aumento de la frecuencia, y/o gravedad de la angina o infarto agudo de miocardio, particularmente en pacientes con una enfermedad arterial obstructiva. **Hipotensión y equilibrio hidroelectrolítico:** pacientes con volumen intravascular disminuido (como pacientes tratados con dosis altas de diuréticos, dietas hiposódicas estrictas, antecedentes recientes de vómitos o diarrea durante períodos prolongados) pueden presentar un cuadro de hipotensión excesiva al comenzar el tratamiento con el producto debido a losartán. Estas condiciones deben corregirse antes del inicio del tratamiento o se debe utilizar una dosis inicial menor.

Morbimortalidad fetal y neonatal: el uso de drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se ha asociado a daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia craneana neonatal, anuria, falla renal reversible e irreversible y muerte. También se ha detectado la aparición de oligohidramnios presumiblemente como resultado de una disminución de la función renal fetal. La presencia de oligohidramnios se ha asociado con contracturas de los miembros fatales, deformación craneofacial y desarrollo hipoplásico de los pulmones. Estos efectos no aparecen como resultado de la exposición a la droga durante el primer trimestre del embarazo. Si se observa el desarrollo de oligohidramnios el producto debe suspenderse a menos que esta conducta ponga en peligro la vida de la madre. Debe considerarse que los oligohidramnios pueden aparecer recién después que el feto haya sufrido un daño irreversible.

Si bien en ratas tratadas con amlodipina no se han evidenciado efectos teratogénicos o embriotóxicos, el número de muertes intrauterinas aumentó cinco veces y el tamaño de la cría disminuyó aproximadamente un 50%.

Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con el producto, el mismo deberá discontinuarse tan rápido como sea posible.

En muy raros casos ($\leq 1/1000$ embarazos) no se encuentran alternativas para reemplazar el uso de antagonistas de receptores de angiotensina II en mujeres embarazadas. En estos casos debe informarse a la paciente el riesgo para el feto y se recomienda un seguimiento serio con ecografía para evaluar el ambiente intraamniótico.

Niños con antecedentes de exposición intrauterina a antagonistas de angiotensina II deben ser cuidadosamente vigilados ante el riesgo de aparición de hipotensión, oliguria e hipercalemia. Si se produce oliguria deben controlarse principalmente la tensión arterial y la perfusión renal. Puede ser necesario el empleo de exanguinotransfusión y diálisis peritoneal.

PRECAUCIONES:

Generales: administrar con precaución, en especial en pacientes con estenosis aórtica, mitral y cardiomiopatía hipertrófica.

Insuficiencia cardíaca congestiva: el producto debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca a causa de un leve riesgo de efecto inotrópico negativo debido a amlodipina.

Reacciones de hipersensibilidad: se han observado raros casos de angioedema en pacientes tratados con losartán como monoterapia. **Insuficiencia hepática:** se recomienda precaución durante la administración del producto y una reducción de la posología en pacientes con alteración de la función hepática (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Deterioro de la función renal: como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han reportado alteraciones en la función renal (incluyendo insuficiencia renal) en pacientes tratados con losartán como monoterapia. En algunos pacientes estos cambios en la función renal fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento.

En pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con losartán se ha asociado con oliguria y/o aumentos progresivos de la uremia y, en raros casos, con falla renal aguda y/o muerte.

En pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral tratados con losartán como monoterapia, se ha reportado un aumento de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre. En algunos pacientes, estos efectos fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento.

Desequilibrio electrolítico: los desequilibrios electrolíticos son comunes en pacientes con deterioro de la función renal, con o sin diabetes. En un estudio realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hipercalemia fue superior en el grupo tratado con losartán que en el grupo placebo. En pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal se recomienda el monitoreo del potasio sérico. En caso de aparición de hipercalemia, se debe disminuir la dosis.

Uso en pacientes de edad avanzada: en el tratamiento de losartán como monoterapia no se evidenciaron cambios vinculados con la edad de los pacientes. En el tratamiento de pacientes de edad avanzada con amlodipina como monoterapia se observaron aumentos de la concentración de esta droga por reducción de su metabolismo, por ello se sugiere iniciar el tratamiento con dosis bajas, y monitorear al paciente.

Uso en pacientes pediátricos: no se ha demostrado la eficacia y seguridad del producto en niños.

Embarazo: (véase ADVERTENCIAS: morbimortalidad fetal y neonatal). Se recomienda verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con el producto.

Lactancia: se desconoce si amlodipina o losartán se excretan en leche humana. Debido a los potenciales efectos adversos en los lactantes, se deberá optar por discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia que el producto posea para la madre.

Interacciones medicamentosas:

- Con amlodipina:

La administración de amlodipina conjuntamente con diuréticos tiazídicos, alfabloqueantes, betabloqueantes, inhibidores de la ECA (IECA), nitratos de acción prolongada, nitroglicerina, antiinflamatorios no esteroides (AINEs), antibióticos e hipoglucemiantes orales, ha resultado segura.

Digoxina: la administración simultánea de amlodipina y digoxina no modificó las concentraciones séricas ni el clearance renal de digoxina.

Warfarina: la administración concomitante de amlodipina no altera significativamente el efecto de la warfarina sobre el tiempo de respuesta a la protrombina.

Cimetidina: la administración simultánea con amlodipina no modificó la farmacocinética de amlodipina.

Fármacos con elevada unión a proteínas: estudios *in vitro* demuestran que amlodipina carece de efectos sobre la unión a proteínas de digoxina, fenitoína, warfarina, indometacina.

Fármacos metabolizados por CYP450: los antagonistas de calcio pueden inhibir el metabolismo, dependiente de CYP450, de ciclosporina, teofilina y ergotamina. Datos procedentes de estudios clínicos indican que amlodipina no modifica los principales parámetros farmacocinéticos de ciclosporina. Dado que no existen estudios sobre la posible interacción de teofilina y ergotamina con amlodipina, se recomienda monitorear los niveles plasmáticos cuando se administre amlodipina concomitantemente con alguna de estas drogas.

Rifampicina/itraconazol: durante la administración concomitante con antagonistas cálcicos se observó disminución de las concentraciones plasmáticas de éstos por aumento del metabolismo hepático. En consecuencia, se recomienda supervisión clínica y en caso de ser necesario, adaptación de la posología de amlodipina. **Anestésicos, hidrocarburos de inhalación:** aunque los antagonistas cálcicos pueden ser útiles para prevenir taquicardias supraventriculares, hipertensión y espasmos coronarios durante las cirugías, la administración concomitante con amlodipina debe realizarse con precaución a fin de evitar una hipotensión por efecto aditivo.

Betabloqueantes: si bien no se han reportado efectos adversos resultantes de la administración concomitante de amlodipina con betabloqueantes, existe el riesgo potencial de una excesiva hipotensión arterial y raramente de insuficiencia cardíaca congestiva, por lo tanto se recomienda precaución durante la administración conjunta.

Hipotensores/ α_1 -bloqueantes: puede potenciarse el efecto antihipertensivo. Aunque en algunos pacientes la administración conjunta ofrece una ventaja terapéutica, el tratamiento concomitante puede necesitar un ajuste de dosis.

Litio: el uso concomitante puede potencialmente resultar en neurotoxicidad que se manifiesta en forma de náuseas, diarrea, ataxia, temblor y/o tinnitus.

Simpaticomiméticos: el uso concomitante puede reducir el efecto antihipertensivo de amlodipina.

Dantrolene (perfusión): se recomienda precaución durante la administración concomitante con amlodipina.

Antidepresivos imipramínicos (tríclicos)/neurolepticos: durante la administración conjunta existe el riesgo de una hipotensión ortostática por un efecto antihipertensivo aditivo.

Estrógenos/corticoides: potencial disminución del efecto antihipertensivo de amlodipina por la retención hídrica producida por estas drogas.

- Con losartán:

No se han detectado interacciones clínicamente significativas en estudios con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, y fenobarbital.

Rifampicina: durante la co-administración de rifampicina y losartán se observó una disminución del 30% en el ABC de losartán y del 40% en el de su metabolito activo.

Inhibidores del CYP450: en humanos, ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, no afectó la conversión de losartán, administrado por vía intravenosa, en su metabolito activo. La administración concomitante de eritromicina, otro inhibidor del CYP3A4, no afectó el ABC del metabolito activo de losartán, pero el ABC de la droga madre se incrementó un 30%. Fluconazol, un inhibidor del CYP2C9, incrementó un 70% el ABC de losartán y disminuyó un 40% el de su metabolito activo luego de dosis múltiples.

Las consecuencias farmacodinámicas de la administración concomitante de losartán e inhibidores del CYP2C9 no han sido estudiadas clínicamente.

Diuréticos: como con otros fármacos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triamtereno y amilorida), suplementos de potasio, o sustitutos de la sal que contengan potasio, puede producir un incremento del potasio sérico.

Litio: si se administra un antagonista de los receptores de angiotensina II es indispensable una estricta vigilancia de la litemia y la adaptación de la posología.

Indometacina: como con otros agentes antihipertensivos, el efecto antihipertensivo de losartán puede ser atenuado por indometacina.

AINEs: en pacientes con compromiso de la función renal que estén en tratamiento con AINEs (inclusive COX2), la coadministración de losartán puede predisponer a mayor deterioro renal. Los AINEs disminuyen el efecto antihipertensivo de losartán.

Antidepresivos tricíclicos / bacflofeno / amifostine / α -bloqueantes: pueden potenciar el efecto antihipertensivo de losartán.

REACCIONES ADVERSAS:

- Amlodipina:

La seguridad de amlodipina ha sido evaluada en estudios internacionales en más de 11.000 pacientes. En general, el tratamiento fue bien tolerado en dosis de hasta 10 mg/día. La mayoría de las reacciones adversas reportadas fueron de severidad leve a moderada.

En estudios clínicos controlados comparando dosis de hasta 10 mg de amlodipina con placebo, la discontinuación de amlodipina debido a reacciones adversas fue requerida en alrededor del 1,5% de los pacientes y no fue significativamente diferente de placebo (aprox. 1%). Las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron edema y cefalea. Las reacciones adversas dependientes de la dosis fueron: edema, mareo, eritema, palpitaciones. Otras reacciones adversas, las cuales no fueron claramente relacionadas con la dosis, pero que se presentaron con incidencia superior al 1% en estudios placebo-controlados, incluyen: cefalea, fatiga, náuseas, dolor abdominal, somnolencia.

Para varias reacciones adversas que parecen estar relacionadas con la droga y la dosis (como edema, eritema, palpitaciones, somnolencia), se observó una mayor incidencia en mujeres que en hombres.

Raramente (con incidencia entre 0,1% - 1%) se han reportado: **Cardiovasculares:** arritmia (incluida taquicardia ventricular y fibrilación auricular), bradicardia, dolor torácico, hipotensión, isquemia periférica, síncope, taquicardia, mareos posturales, vasculitis. **Neurológicas:** hipoestesia, parestesia, temblor, vértigo, neuropatía periférica, sequedad bucal, aumento de la sudoración.

Gastrointestinales: anorexia, constipación, dispepsia, diarrea, flatulencia, vómitos, hiperplasia gingival, disfagia, pancreatitis.

Generales: astenia y dorsalgia, sofocos, malestar, dolor, rigidez, aumento de peso, disminución de peso, reacciones alérgicas.

Musculoesqueléticas: artralgia, calambres musculares, mialgia, artrosis.

Psiquiátricas: insomnio, nerviosismo, depresión, disfunción sexual, depresión, trastornos del sueño, ansiedad, despersonalización.

Respiratorias: disnea, epistaxis.

Dermatológicas: prurito, rash, angioedema, eritema multiforme. **Sensoriales:** alteración en la visión, conjuntivitis, diplopía, dolor ocular, tinnitus.

Urinarias: frecuencia miccional, trastornos miccionales, nocturia. **Metabólicas y nutricionales:** sed, hiperglucemia.

Hematológicas y linfáticas: púrpura, leucopenia, trombocitopenia.

El tratamiento con amlodipina no se ha asociado a alteraciones en los parámetros de laboratorio.

- **Losartán:**

El tratamiento con losartán es en general bien tolerado. En estudios clínicos placebo controlados la incidencia global de reacciones adversas reportadas con losartán fue similar a placebo. Discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos un 2,3% de los pacientes tratados con losartán y un 3,7% de los pacientes que recibieron placebo.

Las reacciones adversas encontradas en estudios placebo controlados de 6-12 semanas de duración (atribuidos o no al tratamiento), ocurridos en al menos el 1% de los pacientes tratados con losartán (n>1000) y que fueron más frecuentes con losartán que con placebo, incluyen:

Digestivas: diarrea, dispepsia.

Musculoesqueléticas: calambres musculares, dolor de espalda, dolor de piernas.

Neurológicas: mareo.

Respiratorias: congestión nasal, sinusitis.

Las reacciones adversas reportadas en el grupo de pacientes tratados con losartán con frecuencia $\geq 1\%$, pero igual o menor que en el grupo placebo son: astenia, fatiga, edema, dolor abdominal, dolor torácico, náuseas, cefalea, faringitis, diarrea, dispepsia, mialgia, insomnio, tos, trastornos de los senos nasales y paranasales.

En estudios controlados se demostró que la incidencia de tos asociada al tratamiento con losartán, en una población que había reportado tos debida al tratamiento con un IECA, era similar a la

asociada al tratamiento con hidroclorotiazida o placebo.

Reportes postcomercialización:

En estudios postcomercialización se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Reacciones de hipersensibilidad: reacciones anafilácticas. En raros casos se ha reportado angioedema, incluyendo hinchazón de laringe y glotis, causando obstrucción de la vía aérea y/o hinchazón de la cara, labios, faringe, y/o lengua; algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otras drogas, incluyendo IECA.

Digestivas: hepatitis.

Otras: hiperkalemia e hiponatremia.

Hallazgos en los análisis de laboratorio:

En estudios clínicos controlados, raramente se han asociado cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio estándar con la administración de losartán como monoterapia.

- Creatinina, uremia: incrementos leves en el nitrógeno ureico en sangre o en la creatinina sérica fueron observados en menos del 0,1% de pacientes con hipertensión esencial tratados con losartán solamente.

- Hemoglobina y hematocrito: disminuciones menores en la hemoglobina y el hematocrito (disminución promedio de aproximadamente 0,11 g% y 0,009 volumen%, respectivamente) ocurrieron frecuentemente en pacientes tratados con losartán solamente, pero en raras ocasiones fueron clínicamente significativos. Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a anemia.

- Test de la función hepática: se han reportado elevaciones ocasionales de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina sérica.

- **Amlodipina – losartán:**

Experiencias postcomercialización:

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, randomizado, placebo controlado, de 12 semanas de duración sobre 198 pacientes con hipertensión esencial leve a moderada, se evaluaron comparativamente la tolerabilidad y los efectos metabólicos de la asociación amlodipina-losartán vs losartán y amlodipina como monoterapia. La frecuencia de reacciones adversas fue significativamente menor en el grupo tratado con la combinación que en los tratados con la monodroga. La incidencia a largo plazo de edema de extremidades inferiores resultó 4 veces menor en pacientes tratados con la asociación que en los que recibieron amlodipina como monoterapia. Asimismo, se reportó cefalea.

En un estudio de vigilancia postcomercialización de 20 días de duración realizado en la India, sobre 708 pacientes con hipertensión leve a moderada, las reacciones adversas reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes, fueron: edema de pies y tobillo.

Otras reacciones adversas observadas incluyeron: palpitaciones, estreñimiento, mareos, cefalea, insomnio, dolor muscular, debilidad, hinchazón generalizada.

SOBREDOSIFICACION:

- **Amlodipina:**

La experiencia de sobredosificación intencionada en humanos es

limitada. Es de esperar que una sobredosis severa provoque vasodilatación periférica excesiva, con la consiguiente marcada hipotensión y, posiblemente, taquicardia refleja. En algunos casos, el lavado gástrico puede ser útil. Si la hipotensión es clínicamente significativa, exige el apoyo cardiovascular activo, incluidos el monitoreo frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y la administración adecuada de fluidos. Si la hipotensión no responde a estas medidas de apoyo, la administración de medicamentos vasoconstrictores (como fenilefrina) puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su 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.

Como amlodipina está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

- **Losartán:**

Sintomatología: los datos relativos a la sobredosificación en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más probables de sobredosis son hipotensión y taquicardia. Puede ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal).

Tratamiento: de ocurrir hipotensión excesiva, deberá colocarse al paciente en posición supina con los miembros elevados y mediante infusión se le administrará solución salina normal. Normalización de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital Posadas

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-2247 / 6666

PRESENTACION:

Ilidusartan 5/50:

Envases con 30 cápsulas.



Cápsulas de gelatina rígida, tapa color naranja y cuerpo color blanco.

Ilidusartan 5/100:

Envases con 30 cápsulas.



Cápsulas de gelatina rígida, tapa color rojo y cuerpo color blanco.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.338

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Julio 2011.



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires