

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ILTUXAM 20/5 comprimidos recubiertos
ILTUXAM 40/5 comprimidos recubiertos
ILTUXAM 20/10 comprimidos recubiertos
ILTUXAM 40/10 comprimidos recubiertos

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

ILTUXAM 20/5 comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Olmesartán Medoxomilo 20,000 mg.

Amlodipino Besilato 6,950 mg (Equivalente a Amlodipino 5,000 mg.)

Povidona 1,500 mg, Croscarmelosa Sódica 4,000 mg, Manitol 35,050 mg, Dióxido de Silicio Coloidal 1,000 mg, Almidón Pregelatinizado 13,500 mg, Celulosa Microcristalina 15,000 mg, Talco 2,000 mg, Estearato de Magnesio 1,000 mg, Opadry Blanco (Hipromelosa, dióxido de titanio, Macrogol 400, Polisorbato 80) 3,000 mg.

ILTUXAM 40/5 comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Olmesartán Medoxomilo 40,000 mg.

Amlodipino Besilato 6,950 mg (Equivalente a Amlodipino 5,000 mg.)

Povidona 3,000 mg, Croscarmelosa Sódica 8,000 mg, Manitol 77,050 mg, Dióxido de Silicio Coloidal 2,000 mg, Almidón Pregelatinizado 27,000 mg, Celulosa Microcristalina 30,000 mg, Talco 4,000 mg, Estearato de Magnesio 2,000 mg, Opadry Blanco (Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol 400, Polisorbato 80) 5,970 mg, Óxido de Hierro Amarillo (C.I.: 77492) 0,030 mg.

ILTUXAM 20/10 comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Olmesartán Medoxomilo 20,000 mg.

Amlodipino Besilato 13,900 mg. (Equivalente a Amlodipino 10,000 mg.)

Povidona 3,000 mg, Croscarmelosa Sódica 8,000 mg, Manitol 90,100 mg, Dióxido de Silicio Coloidal 2,000 mg, Almidón Pregelatinizado 27,000 mg, Celulosa Microcristalina 30,000 mg, Talco 4,000 mg, Estearato de Magnesio 2,000 mg, Opadry Blanco (Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol 400, Polisorbato 80) 5,780 mg, Óxido Férrico Rojo (C.I.: 77491) 0,020 mg, Óxido de Hierro Amarillo (C.I.: 77492) 0,200 mg.

ILTUXAM 40/10 comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Olmesartán Medoxomilo 40,000 mg.

Amlodipino Besilato 13,900 mg (Equivalente a Amlodipino 10,000 mg.)

Povidona 3,000 mg, Croscarmelosa Sódica 8,000 mg, Manitol 70,100 mg, Dióxido de Silicio Coloidal 2,000 mg, Almidón Pregelatinizado 27,000 mg, Celulosa Microcristalina 30,000 mg, Talco 4,000 mg, Estearato de Magnesio 2,000 mg, Opadry Blanco (Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol 400, Polisorbato 80) 5,650 mg, Óxido Férrico Rojo (C.I.: 77491) 0,350 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antagonistas de angiotensina II y los bloqueantes de los canales de calcio.

Código ATC: C09DB02

INDICACIONES:

ILTUXAM® está indicado para el tratamiento de la hipertensión, solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Esta combinación no está indicada como terapia inicial de la hipertensión.

Los pacientes con hipertensión moderada o grave tienen un riesgo relativamente elevado de eventos cardiovasculares (como accidentes cerebrovasculares,

ataques al corazón e insuficiencia cardíaca), insuficiencia renal, y problemas de visión, por lo que el rápido tratamiento es clínicamente relevante.

Los objetivos individuales de presión arterial pueden variar dependiendo del riesgo del paciente.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes del producto.

Embarazo y lactancia.

Insuficiencia hepática grave y obstrucción biliar.

Pacientes con disfunción renal o estenosis arterial renal unilateral o bilateral.

Debido al componente amlodipino, ILTUXAM también está contraindicado en pacientes con:

- Shock cardiogénico.
- Infarto de miocardio agudo (en las 4 primeras semanas).
- Angina de pecho inestable.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Consideraciones generales:

Los efectos antihipertensivos máximos se alcanzan dentro de las 2 semanas posteriores a un cambio en la dosis.

ILTUXAM puede tomarse con o sin alimentos.

ILTUXAM puede administrarse con otros agentes antihipertensivos.

Se recomienda comenzar el tratamiento con la menor dosis de ILTUXAM,

Olmesartán 20 mg + Amlodipino 5 mg, una vez al día; con posterioridad y de acuerdo a la evolución de la hipertensión, la dosis puede incrementarse luego de 2 semanas de iniciado el tratamiento.

La dosis máxima recomendada de ILTUXAM es de Olmesartán 40 mg + Amlodipino 10 mg, una vez al día.

Terapia de reemplazo:

ILTUXAM puede ser reemplazado por sus componentes titulados en forma individual.

Al reemplazar por componentes individuales, la dosis de uno o ambos componentes puede ser incrementada si el control de la presión arterial no ha sido satisfactorio.

Terapia complementaria para pacientes con hipertensión no adecuadamente controlada con olmesartán medoxomilo o amlodipino solos:

ILTUXAM puede ser utilizado como terapia complementaria para los pacientes que no están adecuadamente controlados con olmesartán medoxomilo (u otro antagonista de los receptores de angiotensina) solo o con amlodipino (u otro bloqueante de los canales de calcio dihidropiridínico) sola.

No se recomienda la terapia inicial con ILTUXAM en pacientes a partir de los 75 años de edad o con insuficiencia hepática.

ADVERTENCIAS:

Las reacciones adversas de ILTUXAM generalmente están relacionadas con las de cada uno de sus componentes.

Toxicidad fetal:

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestres del embarazo reducen la función renal del feto y aumentan la morbilidad y la muerte fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede estar asociado con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones del esqueleto.

Los efectos adversos potenciales incluyen hipoplasia craneal neonatal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. En caso de embarazo, se debe discontinuar el tratamiento con ILTUXAM tan pronto como sea posible.

Hipotensión en pacientes con depleción de volumen o sal.

Olmesartán medoxomilo: Puede haber hipotensión sintomática luego del inicio del tratamiento con olmesartán medoxomilo. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado, tales como los pacientes con depleción de volumen y/o sal (por ej., aquellos tratados con dosis altas de diuréticos) pueden ser particularmente vulnerables. El tratamiento con ILTUXAM debe comenzar bajo una estricta supervisión médica. En caso de hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si es necesario, se le debe administrar una infusión

intravenosa de suero fisiológico. Una respuesta hipotensiva pasajera no es una contraindicación para continuar con el tratamiento, que generalmente puede continuarse sin dificultad una vez que la presión arterial se ha estabilizado.

Vasodilatación.

Amlodipino: Raras veces se ha informado hipotensión aguda luego de la administración oral de amlodipino. No obstante, se debe tener precaución al administrar ILTUXAM, al igual que con cualquier otro vasodilatador periférico, particularmente en pacientes con estenosis aórtica severa.

Pacientes con enfermedad de las arterias coronarias obstructiva severa:

Los pacientes, particularmente aquéllos con enfermedad obstructiva severa de arteria/s coronaria/s, pueden presentar mayor frecuencia, duración, o severidad de angina o infarto de miocardio agudo al comenzar la terapia con bloqueantes de los canales de calcio o al momento de aumentar la dosis. No se ha dilucidado el mecanismo de este efecto.

Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Amlodipino: En general, los bloqueantes de los canales de calcio deben utilizarse con cautela en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Amlodipino (5-10 mg por día) ha sido estudiada en ensayos controlados con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA con dosis estables de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, digoxina y diuréticos. En estos estudios, no hubo evidencia de empeoramiento de insuficiencia cardíaca según las mediciones de tolerancia al ejercicio, clasificación de la NYHA, síntomas o de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF).

Pacientes con función renal deteriorada.

Olmesartán medoxomilo: Pueden preverse alteraciones de la función renal en individuos susceptibles tratados con olmesartán medoxomilo, como consecuencia de la inhibición del sistema de renina-angiotensina aldosterona.

En los pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina ha estado asociado con oliguria o azotemia progresiva y (raras veces) con insuficiencia renal aguda

y/o muerte. Pueden haber efectos similares en los pacientes tratados con ILTUXAM debido al componente olmesartán medoxomilo.

En estudios de inhibidores ECA en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, se han informado aumentos en la creatinina sérica o en el nitrógeno ureico en sangre (BUN). No ha habido uso de largo plazo de olmesartán medoxomilo en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, pero se esperarían efectos similares con ILTUXAM por el componente olmesartán medoxomilo.

Pacientes con insuficiencia hepática.

Amlodipino: Como amlodipino es intensamente metabolizada por el hígado y la vida media de eliminación plasmática ($t_{1/2}$) es de 56 horas, se debe tener cuidado al administrar ILTUXAM a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino. La dosis inicial o adicional de amlodipino recomendada en estos pacientes es de 2,5 mg. La dosis más baja de ILTUXAM es de 5/20 mg, por lo tanto, la terapia inicial con ILTUXAM no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pruebas de laboratorio:

Hubo una mayor disminución en hemoglobina y hematocrito en el producto combinado en comparación con cualquiera de los componentes. Otros cambios de laboratorio pueden atribuirse generalmente a cualquiera de los componentes de monoterapia.

Olmesartán medoxomilo: En la experiencia posterior a la comercialización, se han informado mayores niveles de creatinina en sangre e hiperpotasemia.

Amlodipino: En la experiencia posterior a la comercialización, se han informado elevaciones de las enzimas hepáticas.

PRECAUCIONES

Embarazo

Categoría D de la FDA.

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestres del embarazo reduce la función renal del feto y aumenta la morbilidad y la muerte fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante

puede estar asociado con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones del esqueleto. Los efectos adversos potenciales incluyen hipoplasia craneal neonatal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. **En caso de embarazo, se debe discontinuar el tratamiento con ILTUXAM tan pronto como sea posible.**

Estos resultados adversos se asocian generalmente con el uso de estos fármacos en el segundo y tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan anomalías en el feto después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no se han distinguido las drogas que afectan al sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

Olmesartán medoxomilo: No se observaron efectos teratogénicos cuando se administró olmesartán medoxomilo a ratas preñadas en dosis orales de hasta 1000 mg/kg/día (240 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) en base a mg/m²) o conejas preñadas con dosis orales de hasta 1 mg/kg/día (la mitad de la DMRH en una base de mg/m², con dosis más altas no se pudieron evaluar los efectos sobre el desarrollo fetal, ya que fueron letales). En las ratas, se observó una disminución significativa en el peso al nacer de las crías y en la ganancia de peso a dosis $\geq 1,6$ mg/kg/día, y retrasos en los hitos del desarrollo (retraso en la separación auricular de la oreja, en la erupción de los incisivos inferiores, en la aparición de vello abdominal, en el descenso de los testículos, y en la separación de los párpados) y aumentos en la incidencia de la dilatación de la pelvis renal dosis dependientes con dosis ≥ 8 mg/kg/día. La dosis en la que no se observó toxicidad para el desarrollo en ratas fue de 0,3 mg/kg/día, aproximadamente una décima parte de la DMRH de 40 mg/día.

Amlodipino: No hubo evidencia de teratogenicidad embrionaria y/o fetal en estudios realizados en ratas y conejas preñadas que fueron tratados por vía oral con maleato de amlodipino en dosis de hasta 10 mg/kg/día, (unas 10 y 20 veces la dosis máxima recomendada en humanos respectivamente en base a mg/m² de superficie corporal) durante 10 días coincidentes con sus respectivos períodos de organogénesis. Sin embargo, el tamaño de la camada fue significativamente menor (alrededor de un 50%) y el número de muertes intrauterinas se incrementó significativamente (cerca de 5 veces) en ratas que recibieron maleato de amlodipino en una dosis equivalente a 10 mg/kg/día de amlodipino durante 14 días

antes del apareamiento y durante el apareamiento y la gestación. El maleato de amlodipino ha demostrado prolongar tanto el período gestacional como la duración del parto en las ratas con esta dosis.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Amlodipino debe utilizarse durante el embarazo sólo si el potencial beneficio materno justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia:

No se sabe si los componentes de ILTUXAM (olmesartán medoxomilo o amlodipino) se excretan en la leche humana, pero olmesartán se excreta en bajas concentraciones en la leche de ratas lactantes. Debido a la posibilidad de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si interrumpir la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico:

Recién nacidos con antecedentes de exposición in útero a ILTUXAM:

Si ocurriera oliguria o hipotensión, se deben tomar medidas de sostén para mantener la presión arterial y la perfusión renal. Las exanguíneas transfusiones o la diálisis pueden ser necesarias como un medio de revertir la hipotensión y/o sustituir la función renal alterada.

La seguridad y eficacia de ILTUXAM en pacientes de 18 años de edad y menores no han sido establecidas, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

Los estudios realizados hasta la fecha no han demostrado problemas específicos que podrían limitar el uso de este medicamento en pacientes ancianos con una función renal normal. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores del amlodipino o del olmesartán y pueden requerir de una dosis inicial menor. Se recomienda usar con precaución en pacientes de edad avanzada, solamente si presentan una disminución de la función renal o hepática, alguna otra terapia medicamentosa u otra enfermedad concomitante.

Olmesartán medoxomilo: Del número total de pacientes hipertensos tratados con olmesartán medoxomilo en los estudios clínicos, más del 20% tenían 65 años de edad o más, mientras que más del 5% tenían 75 años de edad y mayores. No se observaron diferencias generales en eficacia o seguridad entre los pacientes

ancianos y pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

Amlodipino: La experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes mayores y menores. En general, la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosis, debido a una mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades y terapias concomitantes. Los pacientes ancianos tienen una disminución del aclaramiento de amlodipino con un aumento resultante de las AUC de aproximadamente 40% a 60%, por lo que hace necesaria una dosis inicial más baja.

Insuficiencia hepática:

No hay estudios con ILTUXAM en pacientes con insuficiencia hepática, pero tanto olmesartán medoxomilo como amlodipino muestran un aumento moderado en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática. Por este motivo, se debe tener cuidado cuando se administra ILTUXAM a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino. La dosis inicial o adicional de amlodipino recomendada en estos pacientes es de 2,5 mg. La dosis más baja de ILTUXAM es de 20/5 mg, por lo tanto, la terapia inicial con ILTUXAM no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal:

No hay estudios con ILTUXAM en pacientes con insuficiencia renal.

Olmesartán medoxomilo: Los pacientes con insuficiencia renal tienen concentraciones séricas elevadas de olmesartán en comparación a los pacientes con función renal normal. Después de dosis repetidas, el AUC casi se triplicó en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min). Sin embargo no es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con disminución de la función renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <40 ml/min).

Amlodipino: La farmacocinética de amlodipino no es significativamente influenciada por la insuficiencia renal. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal pueden recibir la dosis inicial habitual.

INTERACCIONES:

Interacciones medicamentosas con ILTUXAM:

Las farmacocinéticas de olmesartán medoxomilo y amlodipino no se ven alteradas cuando los fármacos son coadministrados.

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con ILTUXAM y otros fármacos, aunque sí se han realizado estudios con los componentes individuales de ILTUXAM, olmesartán medoxomilo y amlodipino, según se describe a continuación, y no se han observado interacciones medicamentosas significativas.

Interacciones medicamentosas con Olmesartán Medoxomilo:

No se informaron interacciones medicamentosas significativas en estudios en los cuales olmesartán medoxomilo se coadministró con digoxina o warfarina en voluntarios sanos.

La biodisponibilidad de olmesartán medoxomilo no se vio alterada de forma significativa por la co-administración de antiácidos (Hidróxido de aluminio-Hidróxido de magnesio).

Olmesartán medoxomilo no se metaboliza por el sistema citocromo P450 y no tiene efectos sobre las enzimas P450; por lo tanto, no se esperan interacciones con fármacos que inhiben, inducen, o son metabolizados por aquellas enzimas.

Interacciones medicamentosas con Amlodipino:

Los datos *in vitro* indican que amlodipino no tiene efecto sobre la unión a proteínas plasmáticas humanas de digoxina, fenitoína, warfarina e indometacina.

Efectos de otros agentes sobre amlodipino:

Cimetidina: La administración concomitante de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética de amlodipino.

Jugo de pomelo: La administración concomitante de 240 mL de jugo de pomelo con una dosis oral única de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de amlodipino.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos con hidróxido de aluminio o magnesio con una dosis única de amlodipino no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de amlodipino.

Sildenafil: Una dosis única de 100 mg de sildenafil en individuos con hipertensión esencial no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de amlodipino.

Cuando se utilizaron amlodipino y sildenafil en combinación, cada agente ejerció su propio efecto reductor de presión arterial de forma independiente.

Efectos de amlodipino sobre otros agentes:

Atorvastatina: La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina no resultó en ningún cambio significativo en los parámetros farmacocinéticos en estado estable de atorvastatina.

Digoxina: La administración concomitante de amlodipino con digoxina no cambió los niveles séricos de digoxina ni el clearance renal de digoxina en los voluntarios normales.

Etanol (alcohol): Las dosis únicas y múltiples de 10 mg de amlodipino no tuvieron efecto significativo sobre la farmacocinética de etanol.

Warfarina: La administración concomitante de amlodipino con warfarina no cambió la respuesta del tiempo de protrombina de warfarina.

Simvastatina: La administración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg simvastatina causó un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con simvastatina sola. Limitar la dosis de simvastatina en pacientes con amlodipino a 20 mg diario.

En estudios clínicos, amlodipino ha sido administrada de forma segura con diuréticos de tipo tiazidas, beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, medicamentos antiinflamatorios no esteroides, antibióticos y medicamentos hipoglucémicos orales.

REACCIONES ADVERSAS:

Experiencia en estudios clínicos:

Como los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La incidencia global de reacciones adversas bajo la terapia con olmesartán + amlodipino fue similar a la observada con dosis correspondientes de los componentes individuales de ILTUXAM, y a placebo. Las reacciones adversas informadas fueron en general leves y rara vez condujeron a la discontinuación del tratamiento (2,6% para olmesartán + amlodipino y 6,8% para placebo).

Edema: El edema es un efecto adverso dependiente de la dosis, conocido de amlodipino, pero no de olmesartán medoxomilo.

La incidencia de edema durante el período de tratamiento a doble ciego, randomizado de 8 semanas, fue mayor con la monoterapia de amlodipino 10 mg en relación al placebo. La incidencia se redujo significativamente al agregar 20 mg ó 40 mg de olmesartán medoxomilo a la dosis de 10 mg de amlodipino.

Incidencia de edema durante el período de tratamiento a doble ciego:

		<i>Olmesartán medoxomilo</i>		
		Placebo	20 mg	40 mg
Amlodipino	Placebo	0%*	(-2,4%)	6,2%
	5 mg	0,7%	5,7%	6,2%
	10 mg	24,5%	13,3%	11,2%
*12,3% = incidencia real de placebo				

En todos los grupos de tratamiento, la frecuencia de edema fue generalmente mayor en las mujeres que en los hombres, tal como se ha observado en estudios anteriores de amlodipino.

Las reacciones adversas observadas en tasas más bajas durante el período a doble ciego también tuvieron lugar en los pacientes tratados con olmesartán + amlodipino con la misma o una mayor incidencia que en los pacientes que recibían placebo.

Estas incluyeron hipotensión, hipotensión ortostática, rash, prurito, palpitaciones, mayor frecuencia urinaria, y nocturia.

El perfil de eventos adversos que se obtuvo a partir de 44 semanas de terapia combinada en estudios abiertos con olmesartán medoxomilo + amlodipino fue similar al observado durante el período de 8 semanas controlado con placebo y a doble ciego.

Olmesartán medoxomilo: El tratamiento con olmesartán medoxomilo fue bien tolerado, con una incidencia de eventos adversos similar a la observada con placebo.

Los eventos fueron, en general, leves, pasajeros, y sin relación con la dosis de olmesartán medoxomilo.

La frecuencia global de eventos adversos no estuvo relacionada con la dosis. Los análisis de los grupos de género, edad y raza demostraron que no hubo diferencias entre los pacientes tratados con olmesartán medoxomilo y aquellos tratados con placebo. La tasa de abandonos por eventos adversos en todos los estudios de pacientes hipertensos fue del 2,4% (es decir, 79/3278) de los pacientes tratados con olmesartán medoxomilo y del 2,7% (es decir, 32/1179) de los pacientes control. En estudios controlados con placebo, el único evento adverso que tuvo lugar en más del 1% de los pacientes tratados con olmesartán medoxomilo y con una incidencia mayor en los pacientes tratados con olmesartán medoxomilo vs. placebo fue el mareo (3% vs. 1%).

Amlodipino: Ha sido evaluada en cuanto a la seguridad en más de 11.000 pacientes en estudios clínicos estadounidenses y extranjeros. La mayoría de las reacciones adversas informadas durante la terapia con amlodipino fueron de severidad leve o moderada. En estudios clínicos controlados que comparan directamente amlodipino (N=1730) en dosis de hasta 10 mg con placebo (N=1250), la discontinuación de amlodipino por reacciones adversas sólo fue necesaria en alrededor del 1,5% de los pacientes tratados con amlodipino y alrededor del 1 % de los pacientes tratados con placebo.

Los efectos adversos más comunes fueron dolor de cabeza y edema. La incidencia (%) de efectos colaterales relacionados con la dosis fue la siguiente:

Evento Adverso	Placebo (N=520)	2,5 mg (N=275)	5,0 mg (N=296)	10 mg (N=278)
Edema	0,6	1,8	3,0	10,8
Mareo	1,5	1,1	3,4	3,4
Enrojecimiento	0,0	0,7	1,4	2,6
Palpitaciones	0,6	0,7	1,4	4,5

Para diversas experiencias adversas que parecen estar relacionadas con el fármaco y con la dosis, hubo una mayor incidencia en las mujeres que en los hombres asociada con el tratamiento de amlodipino según se muestra en el siguiente cuadro:

Evento adverso	Placebo		Amlodipino	
	Hombres=% (N=914)	Mujeres=% (N=336)	Hombres=% (N=1218)	Mujeres=% (N=512)
Edema	1,4	5,1	5,6	14,6
Enrojecimiento	0,3	0,9	1,5	4,5
Palpitaciones	0,9	0,9	1,4	3,3
Somnolencia	0,8	0,3	1,3	1,6

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de los componentes individuales de ILTUXAM.

Como estas reacciones son informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular con seguridad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Olmesartán medoxomilo: Se han informado las siguientes reacciones adversas en la experiencia posterior a la comercialización:

Cuerpo en su totalidad: Astenia, angioedema, reacciones anafilácticas, edema periférico.

Gastrointestinales: Vómitos, diarrea.

Músculo-esqueléticas: Rabdomiolisis.

Sistema urogenital: Insuficiencia renal aguda.

Piel y anexos cutáneos: Alopecia, prurito, urticaria.

Amlodipino: Rara vez se ha informado ginecomastia como evento posterior a la comercialización, por lo que una relación causal es incierta. También se han informado ictericia y elevaciones de la enzima hepática (en general consistentes con colestasis o hepatitis), en algunos casos lo suficientemente severas para necesitar hospitalización, asociadas al uso de amlodipino.

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

No hay información sobre la sobredosis con ILTUXAM en humanos.

Olmesartán medoxomilo: Hay pocos datos disponibles relacionados con la sobredosis en humanos. Las manifestaciones más probables de sobredosis serían hipotensión y taquicardia; podría haber bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vagal). En caso de hipotensión sintomática, debe iniciarse el tratamiento de apoyo. Se desconoce la dializabilidad de olmesartán.

Amlodipino: Dosis orales únicas de maleato de amlodipino equivalentes a 40 mg de amlodipino/kg y 100 mg de amlodipino/kg en ratones y ratas, respectivamente, provocaron muertes. Dosis únicas orales de maleato de amlodipino equivalentes a 4 mg o más de amlodipino/kg o mayores en perros (11 o más veces la dosis máxima humana recomendada en base a mg/m²) provocaron una marcada vasodilatación periférica e hipotensión.

Podría esperarse que la sobredosis cause una vasodilatación periférica excesiva con marcada hipotensión y posiblemente taquicardia refleja. En humanos, la experiencia con sobredosis intencional de amlodipino es limitada.

En caso de sobredosis masiva, debe establecerse un monitoreo respiratorio y cardíaco activo. Las mediciones frecuentes de la presión arterial son esenciales. En caso de hipotensión, debe iniciarse el soporte cardiovascular incluyendo elevación de las extremidades y la administración juiciosa de fluidos. Si la hipotensión continúa sin responder a estas medidas conservadoras, debe considerarse la administración de vasopresores (tales como fenilefrina), prestando atención al volumen circulante y a la producción de orina. El gluconato cálcico intravenoso puede ayudar a revertir los efectos del bloqueo de la entrada de calcio. Como amlodipino está sumamente ligada a proteínas, probablemente la hemodiálisis no tenga beneficio alguno.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL CENTRO ASISTENCIAL MAS CERCANO.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 10, 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE USARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.