

# ARTERIOSAN PLUS

AMLODIPINA 2,5 mg - BENAZEPRIL 10 mg  
AMLODIPINA 5 mg - BENAZEPRIL 10 mg  
AMLODIPINA 5 mg - BENAZEPRIL 20 mg



## Cápsulas / Vía oral

### Composición:

#### ARTERIOSAN PLUS 2,5/10

Cada cápsula contiene: a) Polvo de Amlodipina (como Amlodipina Besilato) 2,5 mg, Fosfato dibásico de calcio 100,65 mg, Celulosa microcristalina 78 mg, Almidón glicolato de sodio 5,5 mg, Estearato de magnesio 5 mg, Lauril sulfato de sodio 400 mcg.  
b) Comprimido recubierto de Benazepril: Benazepril clorhidrato 10 mg, Celulosa microcristalina 40 mcg, Almidón de maíz 16 mg, Crospovidona 8 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa / polietilenglicol 4,11 mg, Estearato de magnesio 2,4 mg, Dióxido de silicio coloidal 2 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa / lactosa / dióxido de titanio / triacetina 1,76 mg, Simeticona emulsionada 120 mcg, Lactosa anhidra c.s.p. 159 mg.

#### ARTERIOSAN PLUS 5/10

Cada cápsula contiene: a) Polvo de Amlodipina (como Amlodipina Besilato) 5 mg, Fosfato dibásico de calcio 100,65 mg, Celulosa microcristalina 74,52 mg, Almidón glicolato de sodio 5,5 mg, Estearato de magnesio 5 mg, Lauril sulfato de sodio 400 mcg.  
b) Comprimido recubierto de Benazepril: Benazepril clorhidrato 10 mg, Celulosa microcristalina 40 mg, Almidón de maíz 16 mg, Crospovidona 8 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa / polietilenglicol 4,11 mg, Estearato de magnesio 2,4 mg, Dióxido de silicio coloidal 2 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa / lactosa / dióxido de titanio / triacetina 1,76 mg, Simeticona emulsionada 120 mcg, Lactosa anhidra c.s.p. 159 mg.

#### ARTERIOSAN PLUS 5/20

Cada cápsula contiene: a) Polvo de Amlodipina (como Amlodipina Besilato) 5 mg, Fosfato bicálcico anhidro 100,65 mg, Almidón glicolato de sodio 5,5 mg, Estearato de magnesio 5 mg, Lauril sulfato de sodio 400 mcg, Celulosa microcristalina c.s.p. 193 mg.  
b) Comprimido recubierto de Benazepril: Benazepril clorhidrato 20 mg, Celulosa microcristalina 40 mg, Almidón de maíz 16 mg, Crospovidona 8 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa / polietilenglicol 4,11 mg, Estearato de Magnesio 4 mg, Dióxido de silicio coloidal 2 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa / triacetina / dióxido de titanio/ lactosa 1,76 mg, Simeticona emulsionada 120 mcg, Laca aluminica amarillo oca 60 mcg, Lactosa anhidra c.s.p. 159 mg.

### Acción terapéutica

Antihipertensivo. Código ATC: C09BB.

### Indicaciones

**ARTERIOSAN PLUS** está indicado para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial, no como terapia inicial, sino en aquellos que hayan sido tratados con bloqueantes del calcio o inhibidores de la enzima de conversión solos con resultados insuficientes.

### Acción farmacológica

La acción farmacológica de esta asociación fija Amlodipina/Benazepril se basa en el principio de que el uso concomitante de dos drogas antihipertensivas con mecanismos de acción diferentes logra efectos mayores (aditivos o sinérgicos) que los que se obtiene con dosis mayores de cada una de las drogas por separado. El benazepril es un inhibidor de la enzima de conversión (ECA) de la angiotensina I en angiotensina I, sustancia vasoconstrictora que estimula, además, la secreción de aldosterona. benazepril actúa a través de su metabolito activo, el benazeprilato. benazepril es activo en todos los estadios de la hipertensión arterial: leve, moderada o severa con reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica, sin modificación del ritmo cardíaco. La acción antihipertensiva después de una toma única se manifiesta en la 1ª hora, es máxima entre las 2 y 4 horas y se mantiene durante 24 horas. El bloqueo residual de la ECA a las 24 horas es muy elevado y se sitúa en aproximadamente 90-95 %. La suspensión del tratamiento no se acompaña de un rebote de la hipertensión arterial. La amlodipina es un antagonista de los canales lentos del calcio e inhibe el flujo transmembrana de entrada de los iones de calcio a la musculatura cardíaca y vascular. La amlodipina se comporta como un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre el músculo liso vascular para causar una reducción de la resistencia vascular periférica y una disminución de la presión arterial.

### Farmacocinética

La farmacocinética de la asociación fija Amlodipina/Benazepril no es diferente de la cinética de cada una de las drogas administradas en forma separada. Así, la amlodipina se absorbe totalmente luego de su administración oral. Su biodisponibilidad absoluta varía entre el 64 al 80 %. El pico plasmático es tardío: 6 a 12 horas después de la toma. La vida media de eliminación terminal es de 35 a 50 horas. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan a los 7-8 días de tratamiento. La amlodipina se metaboliza totalmente en metabolitos inactivos y se elimina con la orina en un 10 % como molécula madre y 60 % como metabolitos. En los pacientes ancianos las concentraciones plasmáticas de amlodipina son más elevadas que en los pacientes jóvenes aunque la vida media no se modifica. Asimismo, se describe un aumento de la vida media en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de amlodipina no están correlacionadas con el grado de insuficiencia y puede disminuir en estos pacientes. El benazepril se absorbe rápidamente luego de la toma oral. La cantidad absorbida representa aproximadamente el 37 % de la dosis administrada y no es influenciada por la ingesta de alimentos, aunque estos pueden retardar su absorción. benazepril se hidroliza a benazeprilato, que es un inhibidor específico de la enzima de conversión de angiotensina (ECA). La concentración plasmática máxima del Benazeprilato se alcanza en aproximadamente una hora y media. El estado de equilibrio se alcanza en 2 a 3 días en promedio. La vida media efectiva de acumulación del benazeprilato es de 10 a 11 horas. Se elimina esencialmente por la vía renal. Las concentraciones plasmáticas del benazeprilato son significativamente más elevadas en pacientes con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min. En pacientes ancianos las concentraciones plasmáticas del benazeprilato no están aumentadas. En los pacientes con cirrosis hepática no se modifica su biodisponibilidad ni la farmacocinética.

### Posología y modo de administración

La posología de **ARTERIOSAN PLUS** deberá adecuarse a la respuesta clínica de cada paciente. Las dosis efectivas de la asociación Amlodipina/Benazepril son menores que la de cada una de las drogas por separado. Así la dosis efectiva de la asociación Amlodipina/Benazepril para el tratamiento de la hipertensión se encuentra entre los 2,5-10 mg de amlodipina y de 10-20 mg de benazepril, ambos en una toma diaria única. En los pacientes que están siendo tratados con amlodipina (u otra dihidropiridina) o benazepril (u otro inhibidor de la ECA) como monoterapia con resultados insuficientes en cuanto al control de la hipertensión, o en aquellos pacientes tratados con amlodipina sola con un buen control de la hipertensión pero que presentan edema, el tratamiento con **ARTERIOSAN PLUS** puede alcanzar un control similar, con una dosis menor de amlodipina, sin desarrollar edema. Se debe realizar un monitoreo inicial de la dosificación, teniendo en cuenta que los niveles constantes de amlodipina y benazepril se alcanzan a los 2 y 7 días, respectivamente, y comenzar el tratamiento con la dosis más baja de amlodipina en la asociación, o sea 2,5 mg de amlodipina /10 mg de benazepril, para minimizar el riesgo de una respuesta excesiva. En los pacientes bajo tratamiento concomitante de amlodipina y benazepril en comprimidos separados, las dosis pueden ser similares a las que recibían de cada uno de los compuestos por separado.

**Dosificación en insuficiencia renal, hepática u otros trastornos.** En pacientes con deterioro de la función renal con clearance de creatinina mayor a 30 ml/min (creatinina sérica aproximadamente  $\leq 3$  mg/dl) no es necesario modificar el esquema terapéutico de **ARTERIOSAN PLUS**. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa. En pacientes ancianos, debilitados o con trastornos de la función hepática, la dosis inicial de amlodipina como componente único o como tratamiento combinado, es de 2,5 mg/día.

### Contraindicaciones

**ARTERIOSAN PLUS** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a amlodipina u otras dihidropiridinas o a benazepril o cualquier otro inhibidor de la ECA. No debe indicarse en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina  $< 30$  ml/min). Embarazo, lactancia y niños. No se debe administrar a pacientes con antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionado con la toma de inhibidores de la ECA.

### Advertencias

- Neutropenia / agranulocitosis: debido a los antecedentes descriptos para captopril (otro inhibidor de la ECA) acerca de agranulocitosis y depresión de la médula ósea, se deberá realizar un monitoreo del recuento de leucocitos en pacientes con enfermedades del colágeno (lupus eritematoso sistémico, esclerodermia) especialmente si la enfermedad está asociada con deterioro de la función renal, y con un tratamiento inmunosupresor y/o potencialmente leucopenizante.
- El cumplimiento estricto de la posología recomendada constituye la mejor prevención de la presentación de tales eventos.
- Angioedema (edema de Quincke): un angioedema del rostro, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y laringe puede presentarse en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Si se presentara estridor laringeo o angioedema del rostro, interrumpir el tratamiento y requerir asistencia médica de inmediato.
- Se han informado casos aislados de reacciones anafilácticas con disnea e hipotensión en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA en el curso de la hemodíalisis que utiliza membrana de alta permeabilidad (poliacrilonitrilo) Se recomienda evitar esta asociación.
- En raras ocasiones, los pacientes con enfermedad obstructiva severa de las arterias coronarias, pueden desarrollar aumento de la frecuencia, de la duración y/o la gravedad de la angina o infarto agudo de miocardio.
- Hipotensión: en raras ocasiones, el tratamiento con la asociación Amlodipina/Benazepril puede producir hipotensión, especialmente en pacientes con depleción de volumen o de sodio como resultado de un tratamiento prolongado con diuréticos, dietas hiposódicas, diarreas o vómitos. Por ello, antes de comenzar el tratamiento con **ARTERIOSAN PLUS** se deberá corregir la depleción del volumen o de sal.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, en los cuales la función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina – aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la ECA puede causar hipotensión excesiva y asociarse con oliguria, aumento de la urea y (raras veces) insuficiencia renal. En estos pacientes, el tratamiento deberá iniciarse bajo estricto control médico por lo menos durante las dos primeras semanas. Angioedema intestinal: ha sido reportado en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentan dolor abdominal con o sin náuseas y vómitos, en algunos casos no existía historia previa de angioedema facial y los valores de estearasa C-1 fueron normales. El angioedema fue diagnosticado por TC abdominal o ultrasonido, o al realizar cirugía abdominal. Los síntomas remitieron al suspender el tratamiento. Por lo tanto se deberá incluir el angioedema intestinal al realizar el diagnóstico diferencial en pacientes bajo tratamiento con ECA y que presenten dolor abdominal.

Precauciones

Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Ocasionalmente, los inhibidores de la ECA han sido relacionados con un síndrome de ictericia colestásica que puede progresar hasta la necrosis hepática. Por ello los pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA que desarrollen ictericia o variaciones marcadas de las enzimas hepáticas deberán suspender el tratamiento y someterse a controles médicos apropiados. Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (contraindicado en insuficiencia renal severa). En pacientes hipertensos con estenosis arterial renal uni-o-bilateral, el tratamiento con benazepril puede producir aumentos del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina sérica. Estos aumentos son generalmente leves y transitorios. Cuando se administre **ARTERIOSAN PLUS** en estos pacientes sería prudente reducir la dosis inicial e incluir en la evaluación del paciente el estudio de la función renal. Se ha informado acerca de una tos seca no productiva con el uso de todos los inhibidores de la ECA, que cede con la suspensión del tratamiento. Esta tos inducida por los inhibidores de la ECA debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial del paciente con tos. En los pacientes hipertensos con insuficiencia coronaria tratados con betabloqueantes no se debe interrumpir la toma de estos últimos. En los pacientes que deben ser sometidos a una intervención quirúrgica con anestesia, sobre todo con agentes que tienen un potencial hipotensor, el benazepril puede ocasionar hipotensión. Por lo cual sería recomendable suspender la medicación la noche anterior de la intervención o bien corregir la hipotensión que se presente por este mecanismo con expansores de volumen. Se describe hipercalcemia en aproximadamente 1,5 % de pacientes tratados con la asociación amlodipina / benazepril. Los cofactores de riesgo de la hipercalcemia son la diabetes mellitus, insuficiencia renal y el uso de diuréticos ahorradores de potasio.

Interacciones medicamentosas

Amlodipina fue suministrada sin inconvenientes junto con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales. El benazepril se ha administrado en forma concomitante con anticoagulantes orales, agentes beta-adrenérgicos, antagonistas del calcio, cimetidina, diuréticos, digoxina, hidralazina y naproxeno, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente importantes. Sin embargo, se describen para benazepril las siguientes interacciones:

**Asociaciones desaconsejadas:** Diuréticos ahorradores de potasio y/o suplementos con potasio: El benazepril puede atenuar la pérdida de potasio causada por la administración de diuréticos tiazídicos. Los diuréticos ahorradores de potasio, tales como espironolactona, amilorida, triamtireno y otros o los suplementos de potasio pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia. Litio: se han descrito aumentos de los niveles séricos de litio hasta niveles tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por ello, si se utiliza un inhibidor de la ECA es indispensable una vigilancia estricta de la litemia y la adaptación de la posología.

**Asociaciones que necesitan precauciones de empleo:** Antidiabéticos: insulina, sulfonilureas hipoglucemiantes. La utilización de los inhibidores de la ECA puede causar un aumento del efecto hipoglucemiante en los diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos orales, en consecuencia es conveniente reforzar la autovigilancia de la glucemia.

**Diuréticos:** riesgo de hipotensión severa y/o insuficiencia renal aguda al comienzo del tratamiento con un inhibidor de la ECA en el caso de: depleción hidrosalina preexistente, pacientes recientemente tratados con un diurético, en caso de régimen hiposódico, en los pacientes bajo hemodíalisis, en estos casos se deberá suspender el diurético antes de comenzar el tratamiento con la asociación y reintroducir un diurético hipocalémante si es necesario posteriormente.

**Asociaciones a tener en cuenta:** Antidepresivos imipramínicos (tríciclicos); neurolépticos: aumento del efecto antihipertensivo y riesgo de hipotensión ortostática. La asociación de un inhibidor de la ECA con medicamentos inmunosupresores y/o con potencial leucopenizante debe ser evitada (ver advertencias).

**Influencia sobre pruebas de laboratorio:** Electrolitos séricos: ver precauciones. Creatinina: se describen aumentos leves y reversibles de la creatinina sérica en algunos pacientes tratados con la asociación Amlodipina/Benazepril, sobre todo en aquellos con deterioro de la función renal o en pacientes tratados previamente con diuréticos. Asimismo se han informado aumentos de la bilirrubina sérica, de las enzimas hepáticas y del ácido úrico con una relación causal desconocida.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se describen estos efectos.

Embarazo - efectos teratogénicos

**ARTERIOSAN PLUS** está contraindicado durante el embarazo, dado que los inhibidores de la ECA pueden producir morbilidad y mortalidad fetal y neonatal, cuando se administran a mujeres embarazadas. Si se produjera un embarazo en el curso del tratamiento, se deberá discontinuar la administración de **ARTERIOSAN PLUS** lo antes posible.

**Lactancia:** El benazepril y su metabolito activo benazeprilato se eliminan con la leche en cantidades mínimas. Se desconoce si amlodipina se excreta a través de la leche materna. Por ello, el médico deberá decidir sobre la interrupción de la lactancia en las pacientes bajo tratamiento con la asociación o un tratamiento alternativo.

**Empleo en Pediatría:** está contraindicado su uso.

**Empleo en ancianos:** no se describen diferencias significativas en este grupo etario (ver dosificación).

**Empleo en insuficiencia hepática y renal:** ver dosificación en insuficiencia hepática y renal.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas con la asociación amlodipina / benazepril son generalmente de carácter leve o moderado y transitorias no relacionadas con la edad, el sexo, la raza o la duración del tratamiento. Los efectos adversos con una incidencia menor del 1 % fueron rubor, palpitaciones, somnolencia.

Otros efectos adversos informados y considerados como probables o posibles fueron los siguientes

Angioedema (incluye edema de los labios o el rostro sin otras manifestaciones de angioedema) Sequedad de boca, dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia y esofagitis. Astenia y fatiga. Con una frecuencia rara se han informado pancreatitis o anemia hemolítica en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Hipopotasemia. Calambres musculares, insomnio, ansiedad, temblores, disminución de la libido, impotencia. Faringitis. Rubor, accesos de calor, erupción cutánea (rash) nódulos de la piel, dermatitis. Poliuria.

Sobredosificación

No se describen casos de sobredosificación con la asociación Amlodipina/Benazepril. Para la amlodipina, los datos disponibles acerca de la sobredosificación sugieren que una dosis masiva puede provocar una vasodilatación periférica que causa una hipotensión marcada y, probablemente, prolongada. En el caso de sobredosificación con benazepril el efecto más probable es la hipotensión acentuada. De ocurrir una sobredosificación con la asociación Amlodipina/Benazepril, con hipotensión marcada, se requiere una vigilancia estricta en una unidad de cuidados intensivos cardiológicos. Puede utilizarse un vasoconstrictor para restaurar el tono muscular y la presión arterial.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Proteger de la humedad y de la luz.

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

Presentaciones

**ARTERIOSAN PLUS 2,5/10 mg - 5/10 mg - 5/20 mg:** Envases con 30 cápsulas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.095

Director Técnico: Gastón Landsman. Farmacéutico.

Elaborado y/o acondicionado: Terrada 2346 (C1416ARZ) CABA y/o (RN85) RN8 Colectora Pilar Sur N° 3863 esq. Brasil. Tortuguitas. Partido de Malvinas Argentinas. Provincia de Buenos Aires.

Fecha de última revisión: 10/05/05