

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMLODIPINO/OLMESARTAN MEDOXOMILO 5/40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amlodipino / Olmesartan comprimidos recubiertos de 5 /40 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubrimiento contiene:

Amlodipino Besilato 5 mg

Olmesartan Medoxomil 40 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina silicificada, Almidon pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Acido esteárico micronizado, Estearato de magnesio, Polivinil alcohol hidrolizado, Dióxido de titano, Macrogol, Talco

3. CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivo

Código ATC: C09DX03

4. DATOS CLÍNICOS4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión, solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Esta combinación no está indicada como terapia inicial de la hipertensión.

4.2 Posología y forma de administración*Posología*

- Dosis habitual en adultos:

La dosis diaria recomendada como coadyuvante de) tratamiento en pacientes con inadecuado control de la hipertensión arterial con la monoterapia de olmesartan o de amlodipino por si solos, así como, en la terapia de reemplazo de los principios activos individuales es de 5 mg de amlodipino/20 mg de olmesartan; 5/40 mg; 10/20 mg; 10/40 mg, con un efecto antihipertensivo máximo observado después de 2 semanas desde el cambio de la dosis.

Limite usual de prescripción en adultos: La dosis diaria máxima recomendada es de 40 mg de olmesartan medoxomilo y 10 mg de amlodipino

Dosis pediátrica habitual:

No se recomienda el uso de esta asociación en pacientes pediátricos, ya que no se dispone de información sobre la seguridad y eficacia de este medicamento en este grupo de edad

4.3 Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos:

- Antecedentes de hipersensibilidad al olmesartan medoxomilo u otros antagonistas de los receptores de angiotensina, al amlodipino o a cualquier otro componente de la formulación.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa.
- Pacientes con disfunción renal o estenosis arterial renal unilateral o bilateral.

4.4 Precauciones y advertencias

Uso durante el embarazo: *Olmesartan Medoxomilo:* Se debe comunicar a las mujeres en edad fértil los riesgos de la exposición durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo a drogas que actúan sobre el sistema renina- angiotensina y también se debe avisar que estas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMLODIPINO/OLMESARTAN MEDOXOMILO 5/40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

consecuencias no parecen resultar de la exposición intrauterina al fármaco que estuvo limitado al primer trimestre. Los médicos deben ser informados de la ocurrencia de un embarazo a la brevedad. Las drogas que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad y muerte fetal o neonatal, cuando se les administra a mujeres embarazadas, tal como se ha comunicado en la literatura en pacientes que estaban recibiendo inhibidores de la ECA.

Cuando se detecte el embarazo, la administración de olmesartan se debe discontinuar tan pronto como sea posible y debería considerarse la administración de terapias alternativas. No se dispone de experiencias clínicas con olmesartan en mujeres embarazadas.

Amlodipino: No se han realizado estudios del amlodipino en mujeres embarazadas, por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento durante el periodo de embarazo sin antes consultar con el médico.

- Uso durante la lactancia:

Olmesartan Medoxomilo: Se desconoce si el olmesartan se excreta en la leche de las ratas durante la lactancia. Debido al potencial para producir efectos adversos en las lactantes, se debe decidir si se discontinúa la lactancia o se interrumpe el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Amlodipino: Se desconoce si el amlodipino se distribuye en la leche materna, por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento sin antes consultar con el médico.

- Uso en pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 18 años de edad, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

- Uso en geriatría: 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 olmesartan 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 hepatitis, alguna otra terapia medicamentosa u otra enfermedad concomitante.

- Se debe controlar el progreso de la terapia, mediante visitas regulares al médico.

- Se debe tener precaución al realizar actividades que requieren estado de alerta mental, como conducir un vehículo u operar maquinarias, debido a la posibilidad de que este medicamento puede producir mareos.

- Se debe informar al médico si se manifiestan náuseas, vómitos o diarrea continua, debido al riesgo de presentarse una deshidratación e hipotensión.

- Se debe tener precaución al realizar ejercicios o al exponerse al sol, ya que la transpiración excesiva puede provocar una disminución del volumen de fluidos, aumentando el riesgo de presentar una deshidratación e hipotensión.

Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento, ya que el uso concomitante puede producir una deshidratación e hipotensión.

- Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio en los siguientes casos:

a. Disfunción renal o estenosis arterial renal unilateral o bilateral: El uso de olmesartan puede producir un aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) en los pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral; en pacientes con disfunción renal severa (clearance de creatinina < 20 ml/min) las concentraciones plasmáticas del olmesartan se han elevado y su AUC se ha triplicado. La inhibición de] sistema renina-angiotensina-aldosterona ha sido asociada con oliguria, azotemia progresiva, insuficiencia renal aguda y /o muerte.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMLODIPINO/OLMESARTAN MEDOXOMILO 5/40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

b. Insuficiencia cardíaca congestiva severa: La terapia con antagonistas de receptores de angiotensina puede provocar una hipotensión excesiva, asociada con oliguria, azotemia, insuficiencia renal aguda y/o muerte, en pacientes que son particularmente susceptibles a los cambios del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se recomienda usar con precaución el amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva debido a un leve riesgo de presentar un efecto inotrópico negativo.

c. Disfunción hepática: El uso de olmesartan en pacientes con enfermedad hepática moderada ha causado un aumento del AUC por sobre el 60% y un aumento en la Cmax. Además el amlodipino experimenta metabolismo hepático, por lo tanto, se recomienda usar este medicamento con precaución en pacientes que presentan antecedentes de enfermedad hepática o que consumen cantidades significativas de alcohol.

d. Desequilibrio de fluidos y/o electrolitos (depleción de volumen, sodio o electrolitos debido a una transpiración excesiva o consumo inadecuado de fluidos o electrolitos, vómitos, diarrea, diálisis o restricción de la sal dietaria): La disminución de la sal o el volumen de fluidos puede aumentar el riesgo de hipotensión sintomática en pacientes tratados con olmesartan. Se recomienda considerar una disminución de la dosis inicial en este tipo de pacientes.

e. Estenosis aórtica severa: Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en este tipo de pacientes cuando se someten a una terapia con amlodipino, ya que se aumenta el riesgo de presentar hipotensión aguda.

f. Enfermedad arterial coronaria severa obstructiva: La administración de un bloqueador de los canales de calcio, como el amlodipino, en pacientes con esta condición, puede aumentar la frecuencia, duración y/o severidad de la angina o desarrollar un infarto agudo al miocardio, por mecanismos desconocidos. Se recomienda usar este medicamento con precaución en este tipo de pacientes.

- Monitoreo del paciente: Los pacientes que presentan hipertensión arterial necesitan una estrecha supervisión médica, particularmente cuando se encuentran en el periodo inicial de estabilización del tratamiento. Para el caso de la asociación Olmesartan/Amlodipino se necesita realizar un monitoreo frecuente de los siguientes parámetros: Pruebas de la función hepática antes de iniciar la terapia y durante 12 semanas seguidas tanto desde el inicio del tratamiento, como cuando se aumenta la dosis; y a partir de entonces en forma periódicas. (por ejemplo, semestralmente), determinación de la presión arterial sanguínea, lecturas del electrocardiograma y determinación de la frecuencia cardíaca.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El olmesartan es un antagonista no peptídico de la angiotensina II que bloquea selectivamente la unión de la angiotensina II a los receptores AT1 en tejidos tales como el músculo liso vascular y las glándulas suprarrenales. En el sistema renina-angiotensina, la angiotensina I es convertida en angiotensina TT por la enzima convertidora de angiotensina (ACE). La angiotensina II estimula la corteza suprarrenal para sintetizar y secretar aldosterona, la cual disminuye la excreción de sodio y aumenta la excreción de potasio. La angiotensina II también actúa como un vasoconstrictor en el músculo liso vascular. El olmesartan promueve la vasodilatación y disminuye los efectos de la aldosterona por bloqueo de la unión de angiotensina a los receptores AT1.

La regulación por retroalimentación negativa de la angiotensina sobre la secreción de renina también es inhibida, lo que provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de la renina y el consecuente aumento de las concentraciones plasmáticas de la angiotensina IT, sin embargo, estos efectos no contrarrestan el efecto de disminución de la presión sanguínea provocado por olmesartan.

El amlodipino es una dihidropiridina de acción lenta que ejerce su acción bloqueando la entrada de los iones de calcio, a través de la membrana en el músculo cardíaco y en el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMLODIPINO/OLMESARTAN MEDOXOMILO 5/40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

musculo liso vascular. Los datos experimentales sugieren que el amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridinicos como los no dihidropiridinicos. Los procesos de contracción del musculo cardiaco y del musculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

El amlodipino es un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre el musculo liso vascular causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El olmesartan presenta una biodisponibilidad absoluta de un 26%, la cual no se ve afectada por la presencia de los alimentos. El olmesartan alcanza una concentración plasmática máxima después de 1 a 2 horas desde su administración, presentando una vida media de eliminación de 13 horas. Después de 3 a 5 días de tratamiento se alcanza la concentración al estado estacionario y presenta una farmacocinética lineal cuando se administra por vía oral una dosis única de 320 mg o dosis múltiples de hasta 80 mg. El olmesartan experimenta un metabolismo hepático mínimo. Cuando el olmesartan es administrado por vía oral, aproximadamente el 35 - 50 % de la dosis absorbida es excretada a través de la orina mientras que el remanente es eliminado en las heces a través de la bilis. El olmesartan presenta un clearance plasmático total de 1,3 L/hr y un clearance renal de 0,6 U/r. El volumen de distribución del olmesartan es de 17 L, presenta una alta unión a las proteínas plasmáticas (más de 99%) y no penetra a las células rojas sanguíneas. Estudios en animales han demostrado que el olmesartan atraviesa la placenta y, en menor grado, la barrera hematoencefalica.

Amlodipino: Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino como monoterapia, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad oral absoluta se ha calculado entre el 64% y el 90%, y no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

El volumen de distribución del amlodipino es aproximadamente de 21 l/Kg. Los estudios in vitro con amlodipino han demostrado que en los pacientes hipertensos aproximadamente el 93% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas. El Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

La eliminación de amlodipino plasmático es bifásica, con una vida media de eliminación de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El amlodipino es principalmente eliminado en la orina, principalmente como droga inalterada (aprox. 10% de la dosis) y un 60% de la dosis es eliminada como metabolitos.

6. INTERACCIONES

Se ha descrito que pueden ocurrir interacciones con los siguientes medicamentos:

Diuréticos: El uso concomitante del olmesartan con diuréticos puede aumentar el efecto hipotensor, especialmente para los diuréticos depletors de volumen y/o de sal.

Inhibidores CYP3A4 (Diltiazem, ketoconazol, itraconazol, ritonavir): El diltiazem inhibe el metabolismo del amlodipino, probablemente via CYP3A4 (La concentración plasmática aumenta en aproximadamente un 50% y aumenta el efecto del amlodipino). No se puede excluir la posibilidad de que inhibidores potentes de CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol o ritanovir; puedan aumentar la concentración plasmática del amlodipino en mayor medida que el diltiazem.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMLODIPINO/OLMESARTAN MEDOXOMILO 5/40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidona; rifampicina; Hypericum perforatum): La administración conjunta puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas del amlodipino. Se recomienda un control clínico, con un posible ajuste posológico del amlodipino durante el tratamiento con el inductor y después de su retirada.

- Agentes antihipertensivos (alfa-bloqueadores doxazosina, prazosina, terazosina; diureticos); Antidepresivos tricíclicos: Se recomienda tener en cuenta cuando se usan concomitante estos medicamentos con el amlodipino, ya que estos medicamentos pueden causar efectos adversos hipotensores, lo cual puede aumentar el efecto antihipertensivo de la asociación.

7. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- Incidencia menos frecuente - Olmesartan: Bronquitis (tos productiva; dificultad para respirar; falta de aire; sensación de estrechez en el pecho; jadeo asmático); hematuria (sangre en la orina); infecciones del tracto respiratorio alto (congestión de los oídos; congestión nasal; escalofríos; tos, fiebre, estornudos o dolor de garganta; dolor o malestar corporal; dolor de cabeza; pérdida de la voz; aumento de la secreción nasal; cansancio o debilidad inusuales; dificultad para respirar).

- Incidencia rara : Olmesartan: Hiperlipemia (grandes cantidades de grasa en la sangre); hiperuricemia (rigidez, dolor o hinchazón de las articulaciones; dolor en el costado o en la parte inferior de la espalda o dolor de estómago; hinchazón de las pies o de la parte inferior de las piernas); taquicardia (latidos cardíacos o pulso rápido o irregular); infección del tracto urinario (dolor vesical; orina oscura o sanguinolenta; dolor, ardor o dificultad al orinar; incontinencia urinaria; dolor en el costado o en la parte inferior de la espalda).

- Incidencia rara - Amlodipino: Insuficiencia cardíaca (molestia o dolor en el pecho; venas del cuello dilatadas; fatiga extrema; respiración irregular; latidos cardíacos irregulares; falta de aire; hinchazón de cara, dedos, pies o parte inferior de las piernas; ganancia de peso; jadeo asmático); extrasístoles (latidos cardíacos adicionales); irregularidad en el pulso.

- Frecuencia desconocida - Olmesartan: Hipotensión (visión borrosa; confusión; mareos, desmayo o inestabilidad cuando se cambia de posición en forma repentina); sudoración; cansancio o debilidad inusuales.

- Incidencia no determinada - Olmesartan: Angioedema (Hinchazón del tipo roncha en la cara, párpados, labios, lengua, garganta, manos, piernas, pies y órganos sexuales), rabdomiolisis (orina de color oscuro; fiebre; espasmos o calambres musculares; rigidez o dolor muscular; cansancio o debilidad inusuales).

- También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren de atención médica, a menos que sean demasiado molestos o que no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- Incidencia más frecuente - Amlodipino: Dolor de cabeza; edema (hinchazón) - 1,8 a 10,8% de incidencia relacionada con una dosis entre 2,5 - 10 mg/día y mayor prevalencia en mujeres que en hombres.

- Incidencia menos frecuente - Olmesartan: Dolor de espalda; diarrea; mareos; dolor de cabeza; hiperglicemia (dolor abdominal; visión borrosa; boca seca; fatiga; piel seca y ruborizada; aliento con olor a frutas; apetito aumentado; sed aumentada; aumento de orina; náuseas; sudoración; respiración agitada; pérdida inexplicable de peso; vómitos); hipertrigliceridemia; síndrome de tipo gripal escalofríos; tos; diarrea; fiebre; sensación de malestar general; dolor de cabeza; dolor de las articulaciones; pérdida del apetito; malestar y dolor muscular; náuseas; aumento de la secreción nasal; temblores; dolor de garganta; sudoración; problemas para dormir; cansancio o debilidad inusuales; vómitos); faringitis (dolor o malestar corporal; congestión; tos; garganta adolorida o seca; fiebre; ronquera; aumento de la secreción nasal; inflamación de las glándulas en el cuello; problemas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMLODIPINO/OLMESARTAN MEDOXOMILO 5/40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

para tragar; cambio de voz); rinitis (nariz congestionada; aumento de la secreción nasal; estornudos); sinusitis (dolor o sensibilidad alrededor de los ojos y pómulos; fiebre; nariz congestionada o aumento de la secreción nasal; dolor de cabeza; tos; falta de aire o respiración agitada; sensación de estrechez en el pecho o jadeo asmático).

- Incidencia menos frecuente - Amlodipino: Dolor abdominal (dolor de estómago); mareos; fatiga (cansancio o debilidad inusuales); rubor (sensación de calor; enrojecimiento de la cara, cuello, brazos y ocasionalmente, en parte superior del pecho); náusea; palpitaciones (pulso o latidos cardíacos rápidos, irregulares, fuertes o acelerados); somnolencia (somnolencia o inusual adormecimiento).

- Incidencia rara - Olmesartan: Dolor abdominal; artralgia (dolor de las articulaciones; rigidez o dolor muscular; dificultad para moverse); dolor de pecho; artritis (dolor, hinchazón o enrojecimiento de las articulaciones; rigidez o dolor muscular; dificultad para moverse); tos; dispepsia (acidez estomacal; eructos; ardor; indigestión; dolor o malestar estomacal); edema facial; fatiga (cansancio o debilidad inusuales); gastroenteritis (dolor abdominal o estomacal; diarrea; pérdida del apetito; náuseas; debilidad); hipercolesterolemia; insomnio; mialgia (dolor de las articulaciones; hinchazón de las articulaciones; calambres o malestar muscular; rigidez o dolor muscular; dificultad para moverse); náuseas; dolor; edema periférico (hinchazón o distensión de la cara, brazos, manos, parte inferior de las piernas o pies; rápido aumento de peso; hormigueo de manos o pies; pérdida o aumento de peso inusual); rash; dolor esquelético; vértigo (mareos o inestabilidad; sensación de movimiento constante de uno mismo o del espacio que lo rodea; sensación de estar girando).

- Incidencia rara -Amlodipino: Acomodación visual anormal (visión borrosa; cambios en la visión de cerca o a distancia; dificultad para enfoque ocular); agitación (ansiedad; nerviosismo; agitación; irritabilidad; boca seca; falta de aire; hiperventilación; problemas para dormir; latidos cardíacos irregulares; estremecimiento); alopecia (pérdida del cabello; disminución del cabello); amnesia (pérdida de la memoria; problemas con la memoria); apatía (carencia de sensaciones o emociones; desinterés); ataxia (inestabilidad y tambaleo al caminar; inseguridad; temblores u otros problemas con el control o coordinación muscular); piel fría y húmeda; tos; dermatitis (piel con ampollas, costras, irritación, picazón o enrojecimiento; piel agrietada, escamosa y seca; hinchazón); disuria (dificultad o dolor al orinar; ardor al orinar); gastritis (sensación de ardor en el pecho o en el estómago; sensibilidad en el área estomacal; malestar estomacal; indigestión); hipertonia (tono muscular excesivo; tensión muscular; rigidez muscular); aumento del apetito; evacuaciones de heces; migrañas (dolor de cabeza severo y punzante); debilidad muscular; parosmia (olor aromático agradable, suave y transitorio); poliuria (frecuencia urinaria; volumen aumentado de orina diluida y pálida); rinitis (congestión nasal; aumento de la secreción nasal; estornudos); coloración anormal de la piel (cambios en el color de la piel); sequedad de la piel; gusto alterado (inusual mal gusto o gusto desagradable); moverse nerviosamente; urticaria (ronchas; picazón; enrojecimiento de la piel; rash cutáneo); xeroftalmia (sequedad de los ojos).

8. SOBREDOSIS

Los efectos clínicos de la sobredosis aguda con olmesartan incluyen bradicardia (malestar o dolor en el pecho; mareos o desmayo; falta de aire; Latidos cardíacos lentos o irregulares; debilidad inusual) - como consecuencia de la estimulación vagal parasimpática; hipotensión (visión borrosa; confusión; mareos, desmayo o inestabilidad cuando se cambia de posición en forma repentina) o taquicardia (pulso o latidos cardíacos irregulares o rápidos).

Los efectos clínicos de la sobredosis aguda y/o crónica con Amlodipino incluyen hipotensión (visión borrosa; confusión; mareos; desmayos o confusión al levantarse repentinamente desde una posición de sentado o acostado; sudoración; cansancio o debilidad inusuales); vasodilatación periférica (rubor); taquicardia refleja (latidos cardíacos rápidos o irregulares). No existe antídoto específico para la sobredosis de Amlodipino o de olmesartan. El tratamiento de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMLODIPINO/OLMESARTAN MEDOXOMILO 5/40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

la sobredosis debe ser sintomático y de soporte. Se desconoce si el olmesartan se puede eliminar a través de la hemodiálisis y la diálisis no es efectiva, debido a que el olmesartan presenta un alto grado de unión a las proteínas.

Monitoreo: Se debe realizar principalmente un monitoreo de la presión arterial sanguínea, Además se deben monitorear las funciones cardiacas y respiratorias.

Cuidados de soporte: Se pueden incluir medidas tales como elevación de extremidades e ingesta adecuada de líquidos para corregir la presión sanguínea. Se recomienda administrar un vasopresor y observar el volumen circulante y el volumen de orina eliminado.

Aquellos pacientes en que se confirma o se sospecha una sobredosis intencional deben ser referidos a una consulta psiquiátrica.

9. DATOS FARMACEUTICOS**9.1 Incompatibilidades**

No presenta.

9.2 Precauciones especiales de conservación y eliminación

Mantenga este medicamento en su envase original, bien cerrado y fuera del alcance de los niños. Almacenar a no más de 30°C

