

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ILTUXAM 20/5 OLMESARTÁN MEDOXOMILO 20 mg + AMLODIPINO 5 mg Comprimidos Recubiertos-Vía Oral

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de Olmesartán medoxomilo 20 mg + Amlodipino 5 mg contiene:

Olmesartán Medoxomilo	20,000	mg
Amlodipino besilato	6,950	mg
Equivalente a Amlodipino	5,00	mg

Excipientes c.s: Povidona K-30, Croscarmelosa sódico, Dióxido de silicio coloidal, Almidón pregelatinizado, Celulosa microcristalina silicificada C-90, Talco, Estearato de magnesio (vegetal), Manitol SD 200 c.s.p.

Recubrimiento: Polisorbato 80, Macrogol 400, Dióxido de titanio, Hipromelosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

Clasificación ATC: C09DB02

INDICACIONES:

ILTUXAM está indicado para el tratamiento de la hipertensión, solo p 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

ILTUXAM es una combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, olmesartán medoxomilo, y un bloqueante de los canales del calcio, amlodipino besilato. La combinación de estos principios activos tiene un efecto antihipertensivo aditivo, disminuyendo la presión arterial en mayor grado que cada componente por separado.

Efectos farmacodinámicos:

Olmesartán medoxomilo:

Olmesartán medoxomilo, es un antagonista selectivo de los receptores de angiotensina tipo II (tipo AT1). Olmesartán medoxomilo se convierte rápidamente en olmesartán, su metabolito farmacológicamente activo. La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel fundamental en la fisiopatología de la hipertensión. Los efectos de la angiotensina II incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. Olmesartán bloquea los efectos vasoconstrictor y secretor de aldosterona de la angiotensina II mediante el bloqueo de su unión al receptor AT1 en los tejidos, incluyendo la musculatura lisa vascular y la glándula suprarrenal. La acción de olmesartán es independiente del origen o la ruta de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT1) produce aumento de los niveles plasmáticos de renina y de las concentraciones de angiotensina I y II, y disminución de las concentraciones plasmáticas de aldosterona.

En hipertensión, olmesartán produce una disminución dosis-dependiente y de larga duración de la presión arterial. No hay indicios de hipotensión tras la

primera dosis, ni de taquifilaxia durante el tratamiento prolongado, ni de efecto hipertensivo de rebote tras la interrupción del tratamiento.

La administración una vez al día de olmesartán en pacientes con hipertensión produce una disminución eficaz y gradual de la presión arterial durante el intervalo de dosis de 24 horas. La administración una vez al día produjo una disminución de la presión arterial similar a la de la administración dos veces al día con la misma dosis total diaria.

Con el tratamiento continuado, las reducciones máximas de la presión arterial se alcanzaron tras 8 semanas de tratamiento, si bien el efecto reductor de la presión arterial ya fue evidente después de 2 semanas de tratamiento.

El efecto de olmesartán sobre la mortalidad y morbilidad no es todavía conocido.

Amlodipino:

Amlodipino es un bloqueante de los canales de calcio que inhibe el flujo transmembrana de los iones calcio, mediante los canales tipo L dependientes del potencial en el corazón y músculo liso. Los datos experimentales indican que amlodipino se une tanto a lugares de unión dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos. Amlodipino es relativamente selectivo de los vasos, con un efecto mayor sobre la musculatura lisa vascular que sobre las células del músculo cardíaco. El efecto antihipertensivo de amlodipino deriva de un efecto relajante directo sobre el músculo liso arterial, lo que conduce a una disminución de la resistencia periférica y, por tanto, de la presión arterial. Pueden detectarse efectos inotrópicos negativos in vitro, pero tales efectos no se han observado en animales intactos con dosis terapéuticas.

En los pacientes hipertensos, amlodipino produce una reducción de la presión arterial dosis-dependiente, de larga duración. No se han comunicado casos de hipotensión tras la primera dosis, de taquifilaxias durante el tratamiento a largo plazo, o de hipertensión de rebote tras la interrupción de la terapia.

Tras la administración de dosis terapéuticas a los pacientes con hipertensión, amlodipino produce una reducción efectiva de la presión arterial en la posición supina, sedestación y bipedestación. El uso crónico de amlodipino no está asociado con cambios significativos en la frecuencia cardíaca, o los niveles de catecolaminas plasmáticas. En los pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino reducen la resistencia vascular renal y aumentan la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal eficaz, sin modificar la fracción de filtración o proteinuria.

Estudios hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardíaca, y ensayos clínicos controlados basados en pruebas de esfuerzo, en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV según la NYHA, mostraron que amlodipino no produjo deterioro clínico, determinado por la medición de la tolerancia al ejercicio, fracción de eyección ventricular izquierda y signos y sintomatología clínica.

Farmacocinética:

Tras la administración oral de olmesartán + amlodipino, las concentraciones plasmáticas máximas de olmesartán y amlodipino se alcanzan a las 1,5 - 2 horas, y 6 - 8 horas, respectivamente. La velocidad y extensión de la absorción de los dos principios activos de olmesartán + amlodipino son equivalentes a la velocidad y extensión de absorción tras la administración de los dos componentes por separado en forma de comprimidos. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de amlodipino y olmesartán.

Olmesartán:

Absorción y distribución:

Es rápida y completamente bioactivado mediante hidrolisis de ésteres a olmesartán durante la absorción. Olmesartán medoxomilo es un profármaco que se convierte rápidamente en un metabolito farmacológicamente activo, olmesartán, por acción de esterazas en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción por el tracto gastrointestinal. No se ha detectado olmesartán medoxomilo sin metabolizar ni ninguna fracción molecular de

medoxomilo de cadena lateral sin metabolizar en plasma o en heces. La biodisponibilidad absoluta media de los comprimidos de olmesartán fue del 25,6%.

La concentración plasmática máxima (C_{max}) media de olmesartán se alcanza aproximadamente a las 2 horas tras la administración oral de olmesartán medoxomilo. Las concentraciones plasmáticas de olmesartán aumentan de forma lineal al aumentar las dosis orales únicas hasta aproximadamente 80 mg.

Los alimentos tienen un efecto mínimo sobre la biodisponibilidad de olmesartán, por lo que olmesartán medoxomilo se puede administrar con o sin alimentos.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de olmesartán en función del género.

Olmesartán presenta un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas (99,7%), pero son escasas las potenciales interacciones clínicamente relevantes por desplazamiento de la fijación a proteínas entre olmesartán y otros principios activos administrados conjuntamente que presentan una elevada fijación a proteínas (lo cual se confirma por la ausencia de interacción clínicamente significativa entre olmesartán medoxomilo y warfarina). El grado de unión de olmesartán a las células sanguíneas es insignificante. El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa es bajo (16 – 29 L).

Biotransformación y eliminación:

El aclaramiento plasmático total de olmesartán fue 1,3 L/h (CV, 19%), relativamente bajo comparado con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 L/h). Tras una dosis oral única de olmesartán medoxomilo marcado con ^{14}C , se excretó en orina un 10 - 16% de la radioactividad administrada (en su mayor parte durante las 24 horas tras la administración de la dosis), y el resto de la radioactividad recuperada se excretó en heces. En función de la disponibilidad sistémica del 25,6%, se puede calcular que la cantidad absorbida de olmesartán, se depura tanto por excreción renal (aproximadamente el 40%) como por excreción hepatobiliar

(aproximadamente el 60%). Toda la radioactividad recuperada correspondió a olmesartán. No se detectó ningún otro metabolito significativo. La recirculación enterohepática de olmesartán es mínima.

Puesto que una gran proporción de olmesartán se excreta por vía biliar, el uso en pacientes con obstrucción biliar está contraindicado.

La vida media de eliminación terminal de olmesartán estuvo comprendida entre 10 y 15 horas tras la administración oral de dosis múltiples. El estado de equilibrio estacionario se alcanzó tras las primeras dosis y no se observó acumulación tras 14 días de administración repetida. El aclaramiento renal fue aproximadamente de 0,5 – 0,7 L/h y fue independiente de la dosis.

Amlodipino:

Absorción y distribución:

Tras la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/kg. En los estudios “*in vitro*” se ha demostrado que aproximadamente el 97,5% del amlodipino circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

La absorción de amlodipino no se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos.

Biotransformación y eliminación:

La vida media plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas, y permite la administración una vez al día. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Población pediátrica (menores de 18 años):

No hay datos disponibles sobre farmacocinética en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumentó aproximadamente un 35% en pacientes de edad avanzada (65 – 75 años) y aproximadamente un 44% en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) en comparación con el grupo de menor edad.

Esto puede estar relacionado en parte con una disminución media de la función renal en este grupo de pacientes.

El tiempo para alcanzar las concentraciones máximas de amlodipino en plasma es similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir lo que origina aumentos de AUC y de la vida media de eliminación en pacientes de edad avanzada. Los aumentos del AUC y de la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes de este estudio.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, el AUC de olmesartán en el estado estacionario aumentó un 62%, 82% y 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos.

Amlodipino se metaboliza ampliamente a metabolitos inactivos. El 10% de la sustancia se excreta por la orina sin modificar. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. En estos pacientes, se puede administrar amlodipino en dosis normales. Amlodipino no es dializable.

Insuficiencia hepática:

Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fueron un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción no unida de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada fue 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán fue de nuevo un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la C_{max} de olmesartán fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles en relación con la administración de amlodipino son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino está disminuido y la vida media se prolonga, lo que da lugar a un incremento en el AUC de aproximadamente 40% – 60%.

Datos preclínicos sobre seguridad:

En base al perfil de toxicidad no clínica de cada sustancia, no se espera exacerbación de la toxicidad para la combinación, debido a que cada sustancia tiene diferentes órganos diana, i.e. los riñones para olmesartán y el corazón para amlodipino

En un estudio de 3 meses, de toxicidad a dosis repetidas de la combinación olmesartán + amlodipino administrado por vía oral en ratas se observaron las siguientes alteraciones: disminución de los parámetros relacionados con el recuento de los glóbulos rojos y cambios renales, los cuales pueden ser inducidos por olmesartán; alteraciones en el intestino (dilatación luminal y engrosamiento mucoso difuso del íleon y colon) y glándulas suprarrenales (hipertrofia de las células corticales glomerulares y vacuolización de las células corticales fasciculares), e hipertrofia de los conductos mamarios, que pueden ser inducidos por amlodipino. Estas alteraciones no aumentan la toxicidad

existente de los componentes individuales, notificada previamente, ni induce nueva toxicidad. No se han observado efectos sinérgicos toxicológicos.

Olmesartán medoxomilo:

En estudios de toxicidad crónica en ratas y perros, olmesartán mostró efectos similares a otros antagonistas de los receptores AT1 y a los inhibidores de la ECA: elevación de urea en sangre (BUN) y creatinina; reducción del peso del corazón; reducción de los parámetros de los glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito); indicaciones histológicas de lesión renal (lesiones regenerativas del epitelio renal, engrosamiento de la membrana basal, dilatación de los túbulos). Estos efectos adversos causados por la acción farmacológica de olmesartán también se han producido en los ensayos preclínicos con otros antagonistas de los receptores AT1 y los inhibidores de la ECA, y se pueden reducir mediante la administración oral simultánea de cloruro sódico. En ambas especies, se observó el aumento de la actividad de renina plasmática y la hipertrofia/hiperplasia de células yuxtaglomerulares del riñón. Estos cambios, que son un efecto típico de clase de los inhibidores de la ECA y otros antagonistas de los receptores AT1, parecen no tener relevancia clínica.

Al igual que otros antagonistas de los receptores AT1, olmesartán medoxomilo aumentó la incidencia de rupturas cromosómicas en cultivos celulares *in vitro*. No se observaron efectos relevantes en varios estudios *in vivo*, utilizando olmesartán medoxomilo a dosis orales muy elevadas de hasta 2000 mg/kg. Los datos globales de un amplio programa de pruebas de genotoxicidad sugieren que es muy poco probable que olmesartán tenga efectos genotóxicos en las condiciones de uso clínico.

Olmesartán medoxomilo no fue carcinogénico en ratas en un estudio de 2 años, ni en ratones transgénicos en dos estudios de carcinogenicidad de 6 meses.

En estudios de reproducción en ratas, olmesartán medoxomilo no tuvo efecto sobre la fertilidad, ni se encontró evidencia de efectos teratogénicos. Al igual que otros antagonistas de la angiotensina II, se observó una reducción de la

supervivencia de la descendencia y dilatación de la pelvis renal, tras la exposición de las madres a olmesartán medoxomilo al final de la gestación y en la lactancia. Al igual que otros agentes antihipertensivos, olmesartán medoxomilo ha demostrado ser más tóxico en conejas gestantes que en ratas gestantes, sin embargo, no hubo indicios de efecto tóxico sobre el feto.

Amlodipino:

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces -basado en un paciente de 50 kg de peso- la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona foliculoestimulante y de la testosterona, así como la disminución de la densidad de espermatozoides y en el número espermátides maduras y células de Sertoli.

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble -basado en un paciente de 50 kg de peso- para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m²) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones, pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

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

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.

La dosificación recomendada de ILTUXAM es de 1 comprimido al día.

ILTUXAM 20 mg/5 mg se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 20 mg de olmesartán o 5 mg de amlodipino solo.

ILTUXAM 40 mg/5 mg se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con ILTUXAM 20 mg/5 mg.

ILTUXAM 40 mg/10 mg se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con ILTUXAM 40 mg /5 mg.

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.

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).

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

ILTUXAM se puede tomar con o sin alimentos.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes de edad avanzada generalmente no se requiere un ajuste de la dosis, pero el aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

Si es necesario aumentar hasta la dosis máxima de 40 mg de olmesartán medoxomilo al día, se debe controlar minuciosamente la presión arterial.

Insuficiencia renal:

No hay estudio con ILTUXAM en pacientes con insuficiencia renal.

Se aconseja el seguimiento de los niveles de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática:

No hay estudios de ILTUXAM en pacientes con insuficiencia hepática, pero tanto olmesartán medoxomilo como amlodipino muestran un aumento moderado en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática.

ILTUXAM debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia de leve a moderada.

Se recomienda un control cuidadoso de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática que estén siendo tratados con diuréticos y/o otros medicamentos antihipertensivos.

No se dispone de experiencia con olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Al igual que con todos los antagonistas del calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con alteración de la función hepática y no se han establecido recomendaciones de la dosificación. Por consiguiente, ILTUXAM se debe administrar con precaución en estos pacientes.

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. El uso de ILTUXAM está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población pediátrica:

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.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de olmesartán + amlodipino en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración:

El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). El comprimido no se debe masticar y se deben tomar a la misma hora cada día.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes del producto.

Embarazo y lactancia.

Insuficiencia hepática grave y obstrucción biliar.

El uso concomitante de olmesartán + amlodipino con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

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

- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Infarto de miocardio agudo (en las 4 primeras semanas).
- Angina de pecho inestable.
- Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica severa).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

ADVERTENCIAS:

Toxicidad fetal:

El uso de fármacos que actúen sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestres del embarazo reducen la función renal del feto y aumentan la movilidad y la muerte fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede estar asociados 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 sea posible.

Pacientes con hipovolemia o depleción de sodio:

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar olmesartán + amlodipino, o se recomienda una supervisión médica al comienzo del tratamiento. 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. E 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 hipotensora 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 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 cardiaca 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. Puede haber efectos similares en los pacientes tratados con IL TUXAM 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.

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.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema, tales como los antagonistas de los

receptores de la angiotensina II, se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

Hipertensión renovascular:

El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis unilateral en caso de un único riñón funcionando, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperpotasemia:

Al igual que ocurre con otros antagonistas de la angiotensina II y los inhibidores de la ECA, puede producirse hiperpotasemia durante el tratamiento, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca. Se recomienda una estrecha vigilancia de los niveles séricos de potasio en los pacientes de riesgo.

El uso concomitante con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.), debe realizarse con precaución y con la supervisión frecuente de los niveles de potasio.

Litio:

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán + amlodipino y litio.

Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrófica obstructiva:

Debido al componente amlodipino, al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica, o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario:

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán + amlodipino en dichos pacientes.

Insuficiencia cardíaca:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se deben prever cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. Amlodipino (5-10mg por día) ha sido estudiada en ensayos. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el

grupo placebo. Los antagonistas de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que puede aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Enteropatía tipo esprúe:

Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada.

En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (ej. un gastroenterólogo).

En los casos donde los síntomas desaparezcan y la enteropatía tipo esprúe se confirme mediante biopsia, no se debe reiniciar el tratamiento con olmesartán.

Otros:

Al igual que con cualquier medicamento antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

PRECAUCIONES:

Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

Se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina cuando olmesartán + amlodipino se utilice en pacientes con

insuficiencia renal. No se recomienda el uso de Olmesartán + amlodipino en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 mL/min). No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán + amlodipino a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (i.e. aclaramiento de creatinina < 12 mL/min).

Insuficiencia hepática:

La exposición a amlodipino y olmesartán es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se administra olmesartán + amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

En pacientes con alteración moderada, la dosis de olmesartán no debe exceder de 20 mg. En pacientes con insuficiencia hepática amlodipino deberá iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

El uso de olmesartán + amlodipino está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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.

Diferencias étnicas:

Al igual que con otros antagonistas de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán + amlodipino es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, posiblemente a causa de una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada, el incremento de la dosis se debe realizar con precaución.

Excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Interacciones:

- Interacciones potenciales relacionadas con la combinación olmesartán + amlodipino:

Uso concomitante a tener en cuenta:**Otros medicamentos antihipertensivos:**

El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán + amlodipino puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos (por ejemplo, alfas bloqueantes, diuréticos).

- Interacciones potenciales relacionadas con el componente olmesartán:

Uso concomitante no recomendado:**Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén:**

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Medicamentos que afectan los niveles de potasio:

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina,

inhibidores de la ECA) puede aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta a los niveles de potasio debe prescribirse en combinación con olmesartán + amlodipino, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

Litio:

Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, raramente, con antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán + amlodipino y litio. Si fuera necesario el uso concomitante de olmesartán + amlodipino y litio, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la COX2, ácido acetilsalicílico (> 3g/día), y los AINEs no selectivos:

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINEs, puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. Por otra parte, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y los AINE puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal y puede dar lugar a un aumento del potasio sérico. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal al inicio de este tipo de terapia concomitante, así como una hidratación adecuada del paciente.

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:

La administración concomitante con colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce su $t_{1/2}$. La administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam.

Información adicional:

Se observó una reducción moderada de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio).

Olmesartán no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina. La administración conjunta de olmesartán y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.

Olmesartán no produjo *in vitro* efectos inhibitorios clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo o fue mínimo el efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas.

– Interacciones potenciales relacionadas con el componente amlodipino:

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino:

Inhibidores del CYP3A4:

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. El efecto clínico de estas variaciones en la farmacocinética puede ser más pronunciado en pacientes de edad avanzada. Existe un mayor riesgo de hipotensión. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes, y puede requerirse un ajuste de dosis.

Inductores del CYP3A4:

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto

durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto hipotensor.

Dantroleno (infusión):

En animales, tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales de calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos:

El efecto reductor de la presión arterial de amlodipino se suma al efecto reductor de la presión arterial de otros medicamentos antihipertensivos.

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

Simvastatina:

La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.

Tacrolimus:

Existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando éste se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con

tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR):

Los inhibidores de mTOR, como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Ciclosporina:

En un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal se observó un aumento medio del 40% de los niveles valle de ciclosporina cuando se administraba conjuntamente con amlodipino. La administración conjunta de olmesartán + amlodipino con ciclosporina puede aumentar la exposición a ciclosporina. Se deben monitorizar los niveles valle de ciclosporina durante su uso concomitante y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Embarazo:

Categoría D de la FDA.

No existen datos sobre el uso de olmesartán + amlodipino en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con olmesartán + amlodipino.

Olmesartán:

No se recomienda el uso de antagonistas de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de los antagonistas de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. Las pacientes que estén

planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, con un perfil de seguridad establecido que permita su uso durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con antagonistas de la angiotensina II. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce en el ser humano toxicidad fetal (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia).

Si se ha producido exposición a antagonistas de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los recién nacidos cuyas madres han tomado antagonistas de la angiotensina II deben ser cuidadosamente vigilados por hipotensión.

Amlodipino:

Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlodipino u otros antagonistas de los receptores de calcio tengan un efecto nocivo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de retraso en el parto y prolongación del trabajo de parto.

Como consecuencia, no se recomienda el uso de olmesartán + amlodipino durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

Lactancia:

Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana.

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3

al 7%, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

No se recomienda el uso de olmesartán + amlodipino durante la lactancia, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

Fertilidad:

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron reacciones adversas en la fertilidad de los machos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de olmesartán + amlodipino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden sufrir a veces mareo, dolor de cabeza, náusea o fatiga que pueden afectar la capacidad de reacción. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con olmesartán + amlodipino son edema periférico (11,3%), dolor de cabeza (5,3%) y mareo (4,5%).

En las tablas 1, 2 y 3 se resumen las reacciones adversas de olmesartán + amlodipino en ensayos clínicos, estudios de seguridad posteriores a ña comercialización y notificaciones espontáneas, así como las reacciones adversas de los componentes individuales olmesartán y amlodipino, en base al perfil de seguridad conocido para estas sustancias.

Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Página 27 de 34

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°27146/23 para el producto REG. ISP N° 19942/23.

CL--2400349

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas de olmesartan + amlodipino.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacción alérgica/hipersensibilidad al medicamento
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hiperpotasemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo Cefalea
	Poco frecuentes	Hipoestesia Letargo Parestesia Mareo postural
	Raras	Sincope
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Palpitaciones Taquicardia
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión Hipotensión ortostática
	Raras	Rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos Disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Constipación Diarrea Sequedad bucal Dispepsia Nauseas Dolor abdominal superior Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción
	Raras	Urticaria

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Dolor de espalda Espasmos musculares Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil/impotencia
Trastornos generales y en el sitio de la administración	Frecuentes	Fatiga Edema Edema periférico Edema de fovea
	Poco frecuentes	Astenia
	Raras	Edema facial
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de creatinina en sangre Disminución de potasio en sangre Aumento de ácido úrico en sangre Aumento de gamma glutamil transferasa

Tabla 2. Reacciones adversas de olmesartán.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipertrigliceridemia Hiperuricemia
	Raras	Hiperpotasemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo Cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Angina de pecho
Trastornos vasculares	Raras	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Bronquitis Tos Disnea Faringitis Rinitis

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal Diarrea Dispepsia Gastroenteritis Nauseas
	Poco frecuentes	Vómitos
	Muy raras	Enteropatía tipo esprúe
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas
	No conocida	Hepatitis autoinmune*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis alérgica Exantema Prurito Erupción Urticaria
	Raras	Edema angioneurótico
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Artritis Dolor de espalda Dolor óseo
	Poco frecuentes	Mialgia
	Raras	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Hematuria Infección del tracto urinario
	Raras	Insuficiencia renal aguda Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	Dolor de pecho Fatiga Síntomas gripales Dolor Edema periférico
	Poco frecuentes	Astenia Edema facial Malestar
	Raras	Letargia
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre Aumento de urea en sangre
	Raras	Aumento de creatinina en sangre

*Se han notificado casos de hepatitis autoinmune con una latencia de pocos meses a años después de la comercialización, que fueron reversibles tras la retirada del olmesartán.

Se han notificado casos aislados de rabdomiólisis en la asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

Tabla 3. Reacciones adversas de amlodipino.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Reacción alérgica/hipersensibilidad al medicamento
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Depresión Insomnio Irritabilidad Cambios de humor (incluyendo ansiedad)
	Raras	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo Cefalea (especialmente al inicio del tratamiento) Somnolencia
	Poco frecuentes	Disgeusia Hipoestesia Parestesia Trastornos del sueño Síncope Temblor
	Muy raras	Hipertonía Neuropatía periférica
	No conocida	Trastorno extrapiramidal
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos visuales (incluyendo diplopía)
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Angina de pecho (incluyendo agravación de la angina de pecho) Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)
	Muy raras	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes	Rubor
	Poco frecuentes	Hipotensión
	Muy raras	Vasculitis

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
	Poco frecuentes	Tos Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal Alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y constipación) Dispepsia Nauseas
	Poco frecuentes	Sequedad bucal Vómitos
	Muy raras	Gastritis Hiperplasia gingival Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas (sobre todo en casos de colestasis) Hepatitis Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Alopecia Exantema Hiperhidrosis Prurito Púrpura Erupción Decoloración de la piel Urticaria
	Muy raras	Edema angioneurótico Eritema multiforme Dermatitis exfoliativa Fotosensibilidad Edema de Quincke Síndrome de Stevens-Johnson
	No conocida	Necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Hinchazón del tobillo Espasmos musculares
	Poco frecuentes	Artralgia Dolor de espalda Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Aumento de la frecuencia miccional Trastornos de la micción Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil/impotencia Ginecomastia

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos generales y del sitio de administración	Muy frecuentes	Edema
	Frecuentes	Astenia Fatiga
	Poco frecuentes	Dolor de pecho Malestar Dolor
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Disminución de peso Aumento de peso

Se han notificado casos aislados de síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con amlodipino.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Síntomas:

No hay experiencia de sobredosis con olmesartán + amlodipino.

Las manifestaciones más probables de la sobredosificación de olmesartán son hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vagal).

La sobredosis con amlodipino puede conducir a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, incluyendo shock con resultado de muerte.

Tratamiento:

Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingesta de amlodipino ha demostrado que puede reducir considerablemente la absorción de amlodipino.

Las mediciones frecuentes de la presión arterial son esenciales.

La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis con olmesartán + amlodipino, requiere el apoyo cardiovascular activo, incluyendo

la monitorización del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades, y control del volumen circulante y de la excreción de orina. Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada.

La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

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

No hay información sobre la dializabilidad de olmesartán.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

PRESENTACIONES:

Cajas conteniendo 28 comprimidos recubiertos.