FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olmesartan/Amlodipino Krka 20 mg /5 mg comprimidos recubiertos con película
Olmesartan/Amlodipino Krka 40 mg /5 mg comprimidos recubiertos con película
Olmesartan/Amlodipino Krka 40 mg /10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Olmesartan/Amlodipino Krka 20 mg /5 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

Olmesartan/Amlodipino Krka 40 mg /5 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

Olmesartan/Amlodipino Krka 40 mg /10 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

Excipiente(s) con efecto conocido:

	20 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
lactosa	3,99 mg	7,98 mg	7,98 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Olmesartan/Amlodipino Krka 20 mg /5 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimido recubierto con película, blanco o casi blanco, redondo, biconvexo y con bordes biselados. Dimensiones del comprimido: diámetro: 7 mm, grosor: 2,5- 4,2 mm.

Olmesartan/Amlodipino Krka 40 mg /5 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimido recubierto con película, pálido amarillo amarronado, redondo, biconvexo , con bordes biselados, marcado con un 5 en una de las caras del comprimido. Dimensiones del comprimido: diámetro: 9 mm, grosor: 3,6- 5,3 mm.

Olmesartan/Amlodipino Krka 40 mg /10 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimido recubierto con película, rojo amarronado, redondo, biconvexo con bordes biselados y ranurado en una de las caras del comprimido. Dimensiones del comprimido: diámetro: 9 mm, grosor: 3,6- 5,3 mm.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Olmesartán/Amlodipino Krka está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de pacientes con hipertensión esencial ya controlados con olmesartán y amlodipino administrados simultáneamente al mismo nivel de dosis que en la combinación.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosificación recomendada de Olmesartan/Amlodipino Krka es de 1 comprimido al día.

La combinación de dosis fija no es adecuada para la terapia inicial.

Antes de cambiar a Olmesartan/Amlodipino Krka los pacientes deben ser controlados en dosis estables de los monocomponentes tomados al mismo tiempo. La dosis de Olmesartan/Amlodipino Krka debe basarse en las dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada generalmente no se requiere un ajuste de la dosis, pero el aumento de la dosis debe realizarse con precaución (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

La dosis máxima de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 20 - 60 ml/min) es de 20 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, dada la limitada experiencia con dosis superiores en este grupo de pacientes.

No se recomienda el uso de Olmesartan/Amlodipino Krka en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) (ver secciones 4.4, 5.2).

Insuficiencia hepática

Olmesartan/Amlodipino Krka debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.4, 5.2).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, y la dosis máxima no debe superar los 20 mg diarios. 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 medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática por lo que no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para las recomendaciones de dosificación del amlodipino no se han establecido en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, por lo tanto la selección de la dosis debe ser prudente y debe comenzar en el extremo inferior del rango de dosificación (ver secciones 4.4 y 5.2).La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja y el ajuste de dosis se debe hacer lentamente. Debido al componente olmesartán de Olmesartan/Amlodipino Krka, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Olmesartan/Amlodipino Krka 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. Se recomienda tomar Olmesartan/Amlodipino Krka a la misma hora cada día, con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes.
Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4, 4.6).
Obstrucción biliar (ver sección 5.2).
Hipotensión grave.
Shock (incluyendo shock cardiogénico).
Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica severa).
Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.
El uso concomitante de Olmesartan/Amlodipino Krka con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Angioedema intestinal
Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo olmesartán (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con olmesartán/amlodipino e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Depleción del volumen intravascular
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 Olmesartan/Amlodipino Krka.

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 se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda. No se puede excluir la posibilidad de efectos similares con antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes con insuficiencia cardiaca
Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. Los antagonistas de los canales de calcio, incluido el amlodipino, deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de la mortalidad.

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 funcionante, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón
No se recomienda el uso de Olmesartan/Amlodipino Krka en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) (ver secciones 4.2, 5.2).
No se dispone de experiencia en la administración de Olmesartan/Amlodipino Krka a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (es decir, aclaramiento de creatinina < 12 ml/min).
Se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina cuando Olmesartan/Amlodipino Krka se utilice en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave y por tanto Olmesartan/Amlodipino Krka no está recomendado en este grupo de pacientes. (Ver sección 4.2) Se debe tener precaución cuando se administra Olmesartan/Amlodipino Krka en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con alteración moderada, la dosis de olmesartán medoxomilo no debe exceder de 20 mg (ver sección 4.2).
La vida media del amlodipino se prolonga y los valores de AUC son más altos en los pacientes con insuficiencia hepática, no se han establecido las recomendaciones de dosificación. 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.

Hiperpotasemia
El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede causar hiperpotasemia.

El riesgo, que puede ser fatal, se incrementa en los ancianos, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes diabéticos, en pacientes tratados concomitantemente con otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio y/o en los pacientes con eventos intercurrentes.
Antes de considerar el uso concomitante de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, se debe evaluar la relación riesgo beneficio y considerar otras alternativas.
Los principales factores de riesgo para la hiperpotasemia son:

- Diabetes, insuficiencia renal, edad (> 70 años).
- Combinación con uno o más medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina aldosterona y/o suplementos de potasio. Algunos medicamentos o clases terapéuticas de medicamentos pueden provocar hiperpotasemia: sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim.
- Eventos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento súbito de la afección renal (por ejemplo enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo, isquemia aguda de extremidad, rabdomiólisis, trauma prolongado).

Se recomienda una monitorización estrecha del potasio sérico en pacientes de riesgo (ver sección 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 II o aliskireno 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 aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).
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.

Litio
Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de Olmesartan/Amlodipino Krka y litio (ver sección 4.5).

Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrófica obstructiva
Debido al componente amlodipino de Olmesartan/Amlodipino Krka, 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 Olmesartan/Amlodipino Krka en dichos pacientes.

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).

Diferencias étnicas
Al igual que con otros antagonistas de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de Olmesartan/Amlodipino Krka 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.

Embarazo
No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de la angiotensina II durante el embarazo. 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 (ver secciones 4.3 y 4.6).

Pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada, el incremento de la dosis se debe realizar con precaución (ver sección 5.2)
Si se requiere una titulación por encima de la dosis máxima de 40 mg de olmesartán medoxomilo diariamente, se debe vigilar estrechamente la presión arterial.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de amlodipino en crisis hipertensiva.

Olmesartan/Amlodipino Krka contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones relacionadas con olmesartán medoxomilo

No se han realizado estudios de interacciones en adultos.

Efecto de otros medicamentos sobre olmesartán medoxomilo

Otros medicamentos antihipertensivos
El efecto reductor de la presión arterial de Olmesartan/Amlodipino Krka puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno
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 aliskireno, 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 (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio
Basado en el uso de otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, 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) puede aumentar el potasio sérico (ver sección 4.4). Por tanto, este uso concomitante no está recomendado.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
Los AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis> 3 g / día e inhibidores de la COX-2) y antagonistas de los receptores de la angiotensina-II pueden actuar sinérgicamente disminuyendo la filtración glomerular. El riesgo del uso concomitante de AINEs y antagonistas de la angiotensina II es la ocurrencia de la insuficiencia renal aguda Se debe recomendar la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento, así como la hidratación regular del paciente.
Adicionalmente, el tratamiento concomitante puede reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de angiotensina II, lo que conduce a su pérdida parcial de eficacia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares
La administración concomitante con colesevelam hidrocloruro, agente secuestrador de ácidos biliares, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el $t_{1/2}$. La administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro (ver sección 5.2).

Otros compuestos
Después del tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio), se observó una modesta reducción en la biodisponibilidad de olmesartán. La coadministración de warfarina y digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de olmesartán.

Efecto del olmesartán medoxomilo sobre otros medicamentos

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 conversora de la angiotensina y con antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán medoxomilo y litio (ver sección 4.4). Si fuera necesario el uso concomitante de Olmesartan/Amlodipino Krka y litio, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Otros compuestos
Los compuestos que se han investigado en estudios clínicos específicos en voluntarios sanos incluyen warfarina, digoxina, un antiácido (hidróxido de aluminio y magnesio), hidroclorotiazida y pravastatina. No se observaron interacciones clínicamente relevantes y en particular olmesartán medoxomilo no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética o la farmacodinámica de la warfarina o sobre la farmacocinética de la digoxina.

El olmesartán no tuvo efectos inhibidores clínicamente relevantes sobre las enzimas 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450 humano in vitro y no tuvo efectos inductores mínimos o mínimos sobre las actividades del citocromo P450 de la rata. Por lo tanto, no se realizaron estudios de interacción in vivo con inhibidores e inductores conocidos de la enzima citocromo P450, y no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y fármacos metabolizados por las citadas enzimas citocromo P450.

Interacciones relacionadas con 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 la eritromicina o la 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. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores del CYP3A4

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo 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.

Tacrolimus
Existe el riesgo de que las concentraciones sanguíneas de tacrolimus aumenten cuando se administra conjuntamente con amlodipino, si bien el mecanismo farmacocinético de dicha interacción no se conoce en su totalidad. Cuando se administre amlodipino a un paciente en tratamiento con tacrolimus, es necesario comprobar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y ajustar su dosis cuando sea pertinente para evitar su toxicidad.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR, por sus siglas en inglés)
Los inhibidores de mTOR como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Ciclosporina
No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otras poblaciones, con la excepción de pacientes con trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables de la concentración mínima (0% a 40%) de la ciclosporina. Se debe considerar la posibilidad de monitorizar los niveles de ciclosporina en pacientes trasplantados renales con amlodipino, y se deben realizar reducciones de la dosis de ciclosporina según sea necesario.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Olmesartán medoxomilo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se recomienda el uso de antagonistas de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de los antagonistas de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

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) (ver sección 5.3).
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 (ver secciones 4.3 y 4.4).

Amlodipino
No se ha establecido la seguridad del amlodipino en el embarazo en seres humanos. En estudios con animales, se observó toxicidad reproductiva a dosis altas (ver sección 5.3). El uso durante el embarazo sólo se recomienda cuando no hay una alternativa más segura y cuando la enfermedad misma conlleva un mayor riesgo para la madre y el feto.

Como consecuencia de ello, no se recomienda el uso de Olmesartan/Amlodipino Krka durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia
No se recomienda Olmesartan/Amlodipino Krka durante la lactancia, debido a que no se dispone de información relativa al uso de olmesartán y amlodipino durante la misma, 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.

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.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron reacciones adversas en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Olmesartan/Amlodipino Krka 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.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Olmesartán medoxomilo
Las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo son cefalea (7,7%), síntomas similares a la gripe (4,0%) y mareos (3,7%).

En los estudios de monoterapia controlados con placebo, la única reacción adversa al fármaco relacionada inequívocamente con el tratamiento fue el mareo (incidencia del 2,5% con olmesartán medoxomilo y 0,9% con placebo).

La incidencia fue también algo mayor en el olmesartán medoxomilo en comparación con el placebo para la hipertrigliceridemia (2,0% versus 1,1%) y en la elevación de la creatina fosfoquinasa (1,3% frente a 0,7%).

Amlodipino
Las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento son somnolencia, mareos, dolor de cabeza, palpitaciones, rubor, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillo, edema y fatiga.

Listado tabulado de reacciones adversas
Las reacciones adversas de olmesartán medoxomilo o amlodipino en ensayos clínicos, estudios de seguridad posteriores a la autorización y notificación espontánea se resumen en la siguiente tabla.

Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) ; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**	
		Amlodipino	**Olmesartán**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Muy rara	Poco frecuente
	Leucocitopenia	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	-	Poco frecuente
	Reacciónes alérgicas	Muy rara	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia	-	Frecuente
	Hiperpotasemia	-	Rara
	Hiperglucemia	Muy rara	-
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad)	Poco frecuente	-

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Confusión	Rara	-
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Frecuente	-
	Mareo, cefalea (especialmente al principio del tratamiento)	Frecuente	Frecuente
	Temblor, disgeusia, hipoestesia, parestesia, síncope	Poco frecuente	-
	Hipertonía, neuropatía periférica	Muy rara	-
	Trastornos extrapiramidales	No conocida	-
Trastornos oculares	Trastornos visuales (incluyendo diplopía)	Frecuente	
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuente	-
	Vértigo	-	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Frecuente	-
	Arritmia (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación auricular), bradicardia	Poco frecuente	-
	Angina de pecho	-	Poco frecuente
	Infarto de miocardio	Muy rara	
Trastornos vasculares	Rubor	Frecuente	-
	Hipotensión	Poco frecuente	Rara
	Vasculitis	Muy rara	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente	-
	Bronquitis, faringitis	-	Frecuente
	Rinitis	Poco frecuente	Frecuente
	Tos	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)	Frecuente	-
	Náusea	Frecuente	Frecuente
	Gastroenteritis	-	Frecuente
	Dolor abdominal, dispepsia	Frecuente	Frecuente
	Diarrea	-	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente	-
	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival	Muy rara	-
	Enteropatía tipo esprúe	-	Muy rara (ver sección 4.4)
	Angioedema intestinal	-	Rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, ictericia	Muy rara	
	Aumento de las enzimas hepáticas	Muy rara*	Frecuente
	Hepatitis autoinmune**		Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Poco frecuente	Poco frecuente
	Exantema	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dermatitis alérgica	-	Poco frecuente
	Alopecia, púrpura,	Poco frecuente	-

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	decoloración de la piel		
	Prurito, erupción	Poco frecuente	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-
	Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad	Muy rara	-
	Edema angioneurótico	Muy rara	Rara
	Necrólisis epidérmica tóxica	No conocida	-
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Hinchazón del tobillo	Frecuente	-
	Artritis, dolor óseo	-	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dolor de espalda	Poco frecuente	Frecuente
	Artralgia	Poco frecuente	-
	Espasmos musculares	Frecuente	Rara
Trastornos renales y urinarios	Hematuria, infección del tracto urinario	-	Frecuente
	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal		Rara
	Trastornos de la micción, nocturia, aumento de la frecuencia urinaria	Poco frecuente	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia, ginecomastia	Poco frecuente	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Edema	Muy frecuente	-
	Edema periférico	-	Frecuente
	Síntomas gripales	-	Frecuente
	Fatiga	Frecuente	Frecuente
	Edema facial		Poco frecuente
	Dolor	Poco frecuente	Frecuente
	Astenia	Frecuente	Poco frecuente
	Dolor de pecho	Poco frecuente	Frecuente
	Malestar	Poco frecuente	Poco frecuente
	Letargia	-	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de peso, disminución de peso	Poco frecuente	-
	Aumento de urea en sangre, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre	-	Frecuente
	Aumento de creatinina en sangre	-	Rara

* En su mayoría consistente con colestasis

** 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 descrito casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Se han descrito casos únicos de rabdomiólisis en asociación temporal con la toma de bloqueadores de los receptores de la angiotensina II.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Información adicional sobre poblaciones especiales
En las personas mayores la frecuencia de la hipotensión aumenta ligeramente de rara a poco frecuente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas:

Solo se dispone de información limitada sobre la sobredosificación con olmesartán medoxomilo en seres humanos. El efecto más probable de la sobredosis de olmesartán medoxomilo es hipotensión y taquicardia; la bradicardia podría ocurrir si se produjera una estimulación parasimpática (vagal).

Los datos disponibles sugieren que la sobredosis de amlodipino bruto podría resultar en vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han descrito hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada hasta e incluyendo shock con resultado fatal.
En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento:

La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis con 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.

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.

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

No hay información sobre la dializabilidad de olmesartán.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actual sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II y bloqueantes de los canales del calcio, código ATC C09DB02.

Olmesartán medoxomilo

Mecanismo de acción/efectos farmacodinámicos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El olmesartán medoxomilo es un potente antagonista selectivo de la angiotensina II (tipo AT1), oralmente activo. Se espera que bloquee todas las acciones de la angiotensina II mediada por el receptor AT1, independientemente de la fuente o vía de síntesis de la angiotensina II.
El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT1) da lugar a aumentos en los niveles de renina plasmática y las concentraciones de angiotensina I y II, y cierta disminución en las concentraciones plasmáticas de aldosterona.

La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel importante en la fisiopatología de la hipertensión a través del receptor tipo 1 (AT1).

Eficacia clínica y seguridad

En hipertensión, olmesartán medoxomilo 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 medoxomilo 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.

El estudio “Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP) realizado en 4.447 pacientes con diabetes tipo 2, normoalbuminuria y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, investigó si el tratamiento con olmesartán podría retrasar la aparición de microalbuminuria. Durante un seguimiento de una duración media de 3,2 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo junto con otros agentes antihipertensivos, exceptuando los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II.

El estudio demostró, para la variable principal, una reducción significativa del riesgo en el tiempo de aparición de microalbuminuria a favor de olmesartán. Después del ajuste por diferencia de la presión arterial esta reducción del riesgo ya no era estadísticamente significativa. El 8,2% (178 de 2.160) de los pacientes en el grupo olmesartán y el 9,8% (210 de 2.139) en el grupo placebo desarrollaron microalbuminuria.

Para las variables secundarias, se produjeron acontecimientos cardiovasculares en 96 pacientes (4,3%) con olmesartán y en 94 pacientes (4,2%) con placebo. La incidencia de mortalidad cardiovascular fue mayor en el tratamiento con olmesartán comparado con placebo (15 pacientes (0,7%) frente a 3 pacientes (0,1%)), a pesar de las tasas similares de accidente cerebrovascular no letal (14 pacientes (0,6%) frente a 8 pacientes (0,4%)), infarto de miocardio no letal (17 pacientes (0,8%) frente a 26 pacientes (1,2%)) y mortalidad no cardiovascular (11 pacientes (0,5%) frente a 12 pacientes (0,5%)). La mortalidad global con olmesartán fue mayor numéricamente (26 pacientes (1,2%) frente a 15 pacientes (0,7%)), debida principalmente a un mayor número de acontecimientos cardiovasculares letales.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El estudio “Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial” (ORIENT) investigó los efectos de olmesartán sobre los resultados renales y cardiovasculares en 577 pacientes aleatorizados japoneses y chinos con diabetes tipo 2 y nefropatía manifiesta. Durante un seguimiento medio de 3,1 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo, junto con otros agentes antihipertensivos, incluyendo IECAs.

La variable principal compuesta (tiempo hasta aparición del primer evento de duplicación de los niveles de creatinina sérica, enfermedad renal terminal y muerte por cualquier causa) se produjo en 116 pacientes en el grupo de olmesartán (41,1%) y 129 pacientes en el grupo placebo (45,4%) (HR: 0,97 (95% CI: 0,75 a 1,24); p=0,791). La variable cardiovascular secundaria compuesta se presentó en 40 pacientes tratados con olmesartán (14,2%) y 53 pacientes tratados con placebo (18,7%). Esta variable cardiovascular secundaria compuesta incluyó muerte cardiovascular en 10 (3,5%) pacientes que recibieron olmesartán frente a 3 (1,1%) que recibieron placebo, la mortalidad global en 19 (6,7%) frente a 20 (7,0%), el accidente cerebrovascular no letal en 8 (2,8%) frente a 11 (3,9%) y el infarto de miocardio no letal en 3 (1,1%) frente a 7 (2,5%), respectivamente.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.
En consecuencia, 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.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

Amlodipino

El amlodipino es un inhibidor del flujo de iones de calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueador lento de los canales de iones de calcio o antagonista) e inhibe la afluencia transmembrana de iones de calcio en el músculo liso cardíaco y vascular.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El mecanismo de la acción antihipertensiva del amlodipino se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. El mecanismo exacto por el cual el amlodipino alivia la angina no se ha determinado completamente, pero el amlodipino reduce la carga isquémica total por las dos acciones siguientes:

1. Amlodipino dilata las arteriolas periféricas y, por lo tanto, reduce la resistencia periférica total (poscarga) contra la que funciona el corazón. Dado que la frecuencia cardiaca permanece estable, esta descarga del corazón reduce el consumo de energía miocárdica y las necesidades de oxígeno.

2. El mecanismo de acción del amlodipino también implica probablemente la dilatación de las arterias coronarias principales y de las arteriolas coronarias, tanto en regiones normales como isquémicas. Esta dilatación aumenta el suministro de oxígeno miocárdico en pacientes con espasmo coronario (angina de Prinzmetal o variante).

En pacientes con hipertensión, una vez al día, la dosificación proporciona reducciones clínicamente significativas de la presión arterial tanto en posición supina como en posición de reposo a lo largo del intervalo de 24 horas. Debido al lento comienzo de la acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

En pacientes con angina de pecho, una vez que la administración diaria de los aumentos de amlodipino tiempo total de ejercicio, el tiempo de aparición de angina, y el tiempo para 1 mm depresión del segmento ST, y disminuye tanto la frecuencia de ataques de angina y el consumo de la tableta de trinitrato de glicerilo.

El amlodipino no se ha asociado con ningún efecto metabólico adverso o cambios en los lípidos plasmáticos y es adecuada para su uso en pacientes con asma, diabetes y gota.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Olmesartán medoxomilo

Absorción y distribución:
Olmesartán medoxomilo es un profármaco. Se convierte rápidamente en un metabolito farmacológicamente activo, olmesartán, por acción de esterasas 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 sexo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (ver sección 4.3).

La semivida 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores de 65 años):
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 (ver sección 4.2). Esto puede estar relacionado en parte con una disminución media de la función renal en este grupo de pacientes.

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 (ver secciones 4.2, 4.4).

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 medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.4).

Interacciones con medicamentos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:
La administración concomitante de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3.750 mg de colesevelam hidrocloruro en sujetos sanos, dio lugar a una reducción del 28% en la C_{max} y del 39% en la AUC de olmesartán. Cuando se administró olmesartán 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro se observaron menores efectos, una reducción del 4% y 15% en la C_{max} y el AUC, respectivamente. La vida media de eliminación de olmesartán se redujo en un 50 - 52%, independientemente de si se administró concomitantemente o 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro (ver sección 4.5).

Amlodipino

Absorción, distribución y unión a proteinas plasmáticas:
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 semivida 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.

Poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática
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 semivida se prolonga, lo que da lugar a un incremento en el AUC de aproximadamente 40% – 60% (ver secciones 4.2, 4.4).

Edad avanzada
El tiempo para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en sujetos mayores y más jóvenes. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir con los aumentos resultantes del AUC y la semivida de eliminación en pacientes ancianos. Los aumentos en el AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad del paciente estudiado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Olmesartán medoxomilo
En estudios de toxicidad crónica en ratas y perros, olmesartán medoxomilo 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 medoxomilo también se han producido en los ensayos preclínicos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos basándose en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En los estudios de toxicidad reproductiva en ratas, el parto tardío, el parto difícil y la supervivencia deteriorada de los fetos y los perros se observaron en altas dosis. No hubo efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas oralmente con maleato de amlodipino (machos durante 64 días y hembras durante 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg de amlodipino / kg / día (aproximadamente 10 veces la dosis humana máxima recomendada de 10 mg / día sobre una base de mg / m2).

Combinación de Olmesartán medoxomilo y amlodipino
La administración oral de olmesartán medoxomilo y amlodipino durante 90 días a ratas en dosis de 60/15 mg / kg / día causó erosiones estomacales acompañadas de inflamación aguda focal, principalmente en mujeres. Se encontraron erosiones similares del estómago en la dosis alta de olmesartán medoxomilo, lo que indica que este fármaco es responsable de este efecto en los animales que reciben la combinación.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina siliconizada (celulosa, microcristalina, sílice coloidal anhidra)
Almidón de maíz pregelatinizado
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento pelicular para 20 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película:
Alcohol de polivinilo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco

Recubrimiento pelicular para 40 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película:
Alcohol de polivinilo
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)

Recubrimiento pelicular para 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película:
Alcohol de polivinilo
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para proteger de la luz y humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de OPA/Al/PVC//Al: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 comprimidos recubiertos con película, en una caja.
Blíster unidosis de OPA/Al/PVC//Al: 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 60x1, 84x1, 90x1, 98x1 comprimidos recubiertos con película, en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Olmesartán/Amlodipino Krka 20 mg /5 mg: 82464
Olmesartán/Amlodipino Krka 40 mg /5 mg; 82465

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Olmesartán/Amlodipino Krka 40 mg /10 mg: 82466

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios