# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olmesartán/Amlodipino Pensa 20 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Olmesartán/Amlodipino Pensa 40 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Olmesartán/Amlodipino Pensa 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Olmesartán/Amlodipino Pensa 20 mg /5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimido recubierto con película, blanco, cilíndrico, ranurado en una cara y con la inscripción “O2A” en la otra cara.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Olmesartán/Amlodipino Pensa 40 mg /5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimido recubierto con película, crema, cilíndrico, ranurado en una cara y con la inscripción “OA5” en la otra cara.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Olmesartán/Amlodipino Pensa 40 mg /10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimido recubierto con película, marrón-rojizo, cilíndrico, ranurado en una cara y con la inscripción “OA1” en la otra cara.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Olmesartán medoxomilo/Amlodipino está indicado en pacientes adultos cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con olmesartán medoxomilo o amlodipino en monoterapia (ver sección 4.2 y sección 5.1).



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

## 4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosificación recomendada de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino es de 1 comprimido al día.

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

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

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

Se recomienda la titulación gradual de los componentes individuales, antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia a la combinación a dosis fija.

Para mayor comodidad, los pacientes que reciben olmesartán medoxomilo y amlodipino en comprimidos por separado, pueden cambiar a los comprimidos de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino que contengan la misma dosis de cada componente.

Olmesartán medoxomilo/Amlodipino se puede tomar con o sin alimentos.

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 (ver secciones 4.4 y 5.2).
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

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 Olmesartán medoxomilo/Amlodipino en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) (ver secciones 4.4, 5.2).
Se aconseja el seguimiento de los niveles de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática

Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 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 grave.



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

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, Olmesartán medoxomilo/Amlodipino se debe administrar con precaución en estos pacientes. 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. El uso de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Olmesartán medoxomilo/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.

**4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4, 4.6).
Insuficiencia hepática grave y obstrucción biliar (ver sección 5.2).

El uso concomitante de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

Debido al componente amlodipino, Olmesartán medoxomilo/Amlodipino también está contraindicado en pacientes con:
- 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.

**4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

*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 medoxomilo/Amlodipino, o se recomienda una supervisión médica al comienzo del tratamiento.

*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:*



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

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:*
Se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina cuando Olmesartán medoxomilo/Amlodipino se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 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 Olmesartán medoxomilo/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).

*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 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 (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.

*Insuficiencia hepática:*
La exposición a amlodipino y olmesartán medoxomilo es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). Se debe tener precaución cuando se administra Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 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). 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 medoxomilo/Amlodipino está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

*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 cardiaca (ver sección 4.5). 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 medoxomilo/Amlodipino y litio (ver sección 4.5).

*Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrófica obstructiva:*
Debido al componente amlodipino de Olmesartán medoxomilo/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 medoxomilo/Amlodipino en dichos pacientes.



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

*Insuficiencia cardiaca:*
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 cardiaca 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 cardiaca deben ser tratrados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardiaca 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 (ver sección 5.1). Los antagonistas de los canales del 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).

*Diferencias étnicas:*
Al igual que con otros antagonistas de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de es Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 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 (ver sección 5.2).

*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).

*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.

**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Interacciones potenciales relacionadas con la combinación Olmesartán medoxomilo/Amlodipino:

*Uso concomitante a tener en cuenta*

*Otros medicamentos antihipertensivos:*



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

El efecto reductor de la presión arterial de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos (por ejemplo, alfa bloqueantes, diuréticos).

Interacciones potenciales relacionadas con el componente olmesartán medoxomilo de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino:

*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 (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

*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 (ver sección 4.4). Si un medicamento que afecta a los niveles de potasio debe prescribirse en combinación con Olmesartán medoxomilo/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 conversora de la angiotensina y, raramente, con antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino y litio (ver sección 4.4). Si fuera necesario el uso concomitante de Olmesartán medoxomilo/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 COX-2, el ácido acetilsalicilico (> 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 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).

*Información adicional*

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

Olmesartán medoxomilo no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina. La administración conjunta de olmesartán medoxomilo



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

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 de Olmesartán medoxomilo/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:*
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 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.

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 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.



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

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 medoxomilo/Amlodipino con ciclosporina puede aumentar la exposición a ciclosporina. Se deben comprobar los niveles valle de ciclosporina durante su uso concomitante y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

*Embarazo (ver sección 4.3)*

No existen datos sobre el uso de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con Olmesartán medoxomilo/Amlodipino.

Olmesartán medoxomilo (principio activo de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino)

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 (principio activo de Olmesartán medoxomilo/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 del mismo.
Como consecuencia de ello, no se recomienda el uso de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 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*

Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana.
Amlopidino 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. Se debe decidir si continuar/interrumpir la lactancia o el tratamiento con amlodipino tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la



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

madre. Bloqueantes de los canales de calcio similares, del tipo dihidropiridinas, se excretan en la leche materna.

No se recomienda Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 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.

*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 (ver sección 5.3).

**4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Olmesartán medoxomilo/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.

**4.8. Reacciones adversas**

Olmesartán medoxomilo/Amlodipino:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Olmesartán medoxomilo/Amlodipino son edema periférico (11,3%), dolor de cabeza (5,3%) y mareo (4,5%).

En la tabla siguiente se resumen las reacciones adversas de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino en ensayos clínicos, estudios de seguridad post-autorización y notificaciones espontáneas, así como las reacciones adversas de los componentes individuales olmesartán medoxomilo 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 (≥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).

| **MedDRA clasificación por órganos y sistemas** | **Reacciones adversas** | **Frecuencia** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Combinación Olmesartán/ Amlodipino** | **Olmesartán** | **Amlodipino** |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Leucocitopenia | | | Muy rara |
| | Trombocitopenia | | Poco frecuente | Muy rara |
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacción alérgica/ Hipersensibilidad al medicamento | Rara | | Muy rara |
| | Reacción anafiláctica | | Poco frecuente | |



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

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hiperglucemia | | | Muy rara |
| | Hiperpotasemia | Poco frecuente | Rara | |
| | Hipertrigliceridemia | | Frecuente | |
| | Hiperuricemia | | Frecuente | |
| Trastornos psiquiátricos | Confusión | | | Rara |
| | Depresión | | | Poco frecuente |
| | Insomnio | | | Poco frecuente |
| | Irritabilidad | | | Poco frecuente |
| | Disminución de la libido | Poco frecuente | | |
| | Cambios de humor (incluyendo ansiedad) | | | Poco frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareo | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| | Disgeusia | | | Poco frecuente |
| | Cefalea | Frecuente | Frecuente | Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento) |
| | Hipertonía | | | Muy rara |
| | Hipoestesia | Poco frecuente | | Poco frecuente |
| | Letargia | Poco frecuente | | |
| | Parestesia | Poco frecuente | | Poco frecuente |
| | Neuropatía periférica | | | Muy rara |
| | Mareo postural | Poco frecuente | | |
| | Trastornos del sueño | | | Poco frecuente |
| | Somnolencia | | | Frecuente |
| | Síncope | Rara | | Poco frecuente |
| | Temblor | | | Poco frecuente |
| Trastornos oculares | Trastornos visuales (incluyendo diplopia) | | | Frecuente |
| Trastornos del oído y del laberinto | Tinnitus | | | Poco frecuente |
| | Vértigo | Poco frecuente | Poco frecuente | |
| Trastornos cardiacos | Angina de pecho | | Poco frecuente | Poco frecuente (incluyendo agravación de la angina de pecho) |
| | Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular) | | | Poco frecuente |
| | Infarto de miocardio | | | Muy rara |
| | Palpitaciones | Poco frecuente | | Frecuente |
| | Taquicardia | Poco frecuente | | |
| Trastornos vasculares | Hipotensión | Poco frecuente | Rara | Poco frecuente |
| | Hipotensión ortostática | Poco frecuente | | |



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

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Rubor | Rara | | Frecuente |
| | Vasculitis | | | Muy rara |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Bronquitis | | Frecuente | |
| | Tos | Poco frecuente | Frecuente | Poco frecuente |
| | Disnea | Poco frecuente | | Frecuente |
| | Faringitis | | Frecuente | |
| | Rinitis | | Frecuente | Poco frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | Dolor abdominal | | Frecuente | Frecuente |
| | Alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento) | | | Frecuente |
| | Estreñimiento | Poco frecuente | | |
| | Diarrea | Poco frecuente | Frecuente | |
| | Sequedad de boca | Poco frecuente | | Poco frecuente |
| | Dispepsia | Poco frecuente | Frecuente | Frecuente |
| | Gastritis | | | Muy rara |
| | Gastroenteritis | | Frecuente | |
| | Hiperplasia gingival | | | Muy rara |
| | Náusea | Poco frecuente | Frecuente | Frecuente |
| | Pancreatitis | | | Muy rara |
| | Dolor abdominal superior | Poco frecuente | | |
| | Vómitos | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| | Enteropatía tipo esprúe (ver sección 4.4) | | Muy rara | |
| Trastornos hepatobiliares | Aumento de las enzimas hepáticas | | Frecuente | Muy rara sobretodo en casos de colestasis) |
| | Hepatitis | | | Muy rara |
| | Ictericia | | | Muy rara |
| | hepatitis autoinmune* | | Frecuencia no conocida | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia | | | Poco frecuente |
| | Edema angioneurótico | | Rara | Muy rara |
| | Dermatitis alérgica | | Poco frecuente | |
| | Eritema multiforme | | | Muy rara |
| | Exantema | | Poco frecuente | Poco frecuente |
| | Dermatitis exfoliativa | | | Muy rara |
| | Hiperhidrosis | | | Poco frecuente |
| | Fotosensibilidad | | | Muy rara |
| | Prurito | | Poco frecuente | Poco frecuente |
| | Púrpura | | | Poco frecuente |
| | Edema de Quincke | | | Muy rara |
| | Erupción | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| | Decoloración de la piel | | | Poco frecuente |
| | Síndrome de Stevens-Johnson | | | Muy rara |
| | Urticaria | Rara | Poco frecuente | Poco frecuente |



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

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Necrólisis epidérmica tóxica (NET) | | | No conocida |
| Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo | Hinchazón del tobillo | | | Frecuente |
| | Artralgia | | | Poco frecuente |
| | Artritis | | Frecuente | |
| | Dolor de espalda | Poco frecuente | Frecuente | Poco frecuente |
| | Espasmos musculares | Poco frecuente | Rara | Frecuente |
| | Mialgia | | Poco frecuente | Poco frecuente |
| | Dolor en las extremidades | Poco frecuente | | |
| | Dolor óseo | | Frecuente | |
| Trastornos renales y urinarios | Insuficiencia renal aguda | | Rara | |
| | Hematuria | | Frecuente | |
| | Aumento de la frecuencia miccional | | | Poco frecuente |
| | Trastornos de la micción | | | Poco frecuente |
| | Nocturia | | | Poco frecuente |
| | Poliaquiuria | Poco frecuente | | |
| | Insuficiencia renal | | Rara | |
| | Infección del tracto urinario | | Frecuente | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Disfunción eréctil/ impotencia | Poco frecuente | | Poco frecuente |
| | Ginecomastia | | | Poco frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Astenia | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| | Dolor de pecho | | Frecuente | Poco frecuente |
| | Edema facial | Rara | Poco frecuente | |
| | Fatiga | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| | Síntomas gripales | | Frecuente | |
| | Letargia | | Rara | |
| | Malestar | | Poco frecuente | Poco frecuente |
| | Edema | Frecuente | | Muy frecuente |
| | Dolor | | Frecuente | Poco frecuente |
| | Edema periférico | Frecuente | Frecuente | |
| | Edema con fóvea | Frecuente | | |
| Exploraciones complementarias | Aumento de creatinina en sangre | Poco frecuente | Rara | |
| | Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre | | Frecuente | |
| | Disminución de potasio en sangre | Poco frecuente | | |
| | Aumento de urea en sangre | | Frecuente | |
| | Aumento de ácido úrico en sangre | Poco frecuente | | |



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

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Aumento de gamma glutamil transferasa | Poco frecuente | | |
| | Disminución de peso | | | Poco frecuente |
| | Aumento de peso | | | Poco frecuente |

*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 rabdomiolisis en la asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II. Se han notificado casos aislados de síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con amlodipino.

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:
No hay experiencia de sobredosis con Olmesartán medoxomilo/Amlodipino. Las manifestaciones más probables de la sobredosificación de olmesartán medoxomilo 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.
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:
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.

La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis con Olmesartán medoxomilo/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.



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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II y bloqueantes de los canales del calcio, código ATC C09DB02.

Mecanismo de acción
Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 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.

Eficacia clínica y seguridad

Olmesartán medoxomilo/Amlodipino
En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de diseño factorial, de 8 semanas, en 1940 pacientes (71% caucásicos y un 29% no caucásicos), el tratamiento con cada combinación de dosis de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino produjo reducciones de la presión arterial diastólica y sistólica significativamente mayores, que las producidas por los respectivos componentes en monoterapia. El cambio medio de la presión sistólica/diastólica fue dosis-dependiente: -24/-14 mmHg (combinación de 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (combinación de 40 mg/5 mg) y -30/-19 mmHg (combinación de 40 mg/10 mg).
Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 40 mg/5 mg redujo adicionalmente la presión arterial sistólica/diastólica en sedestación 2,5/1,7 mmHg sobre Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 20 mg/5 mg. De forma similar, Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 40 mg/10 mg redujo adicionalmente la presión arterial sistólica/diastólica en sedestación 4,7/3,5 mmHg sobre Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 40 mg/5 mg.
El porcentaje de pacientes que alcanzó la presión arterial objetivo (<140/90 mmHg para los pacientes no diabéticos y <130/80 mmHg para los pacientes diabéticos) fue el 42,5%, el 51,0% y el 49,1% para Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg y 40 mg/10 mg, respectivamente .
El efecto antihipertensivo máximo de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino se alcanza en las primeras 2 semanas de tratamiento.

Un segundo estudio doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 8 semanas de duración, evaluó la eficacia de la adición de amlodipino en el tratamiento de pacientes caucásicos, cuya presión arterial no se controlaba de manera adecuada con 20 mg de olmesartán medoxomilo en monoterapia.
En los pacientes que continuaron recibiendo únicamente 20 mg de olmesartán medoxomilo, la presión arterial sistólica/diastólica se redujo en -10,6/-7,8 mmHg después de otras 8 semanas. La adición de 5 mg de amlodipino, durante 8 semanas, produjo una reducción de la presión arterial sistólica /diastólica de -16,2/-10,6 mmHg (p = 0,0006).
El porcentaje de pacientes que alcanzó la presión arterial objetivo (<140/90 mmHg para los pacientes no diabéticos y <130/80 mmHg para los pacientes diabéticos) fue el 44,5% para la combinación de dosis de 20 mg /5 mg, en comparación con el 28,5% con 20 mg de olmesartán medoxomilo.

Otro estudio evaluó la adición de diferentes dosis de olmesartán medoxomilo en pacientes caucásicos, cuya presión arterial no se controlaba adecuadamente tras 8 semanas con 5 mg de amlodipino en monoterapia.
En los pacientes que siguieron, recibieron sólo 5 mg de amlodipino, la presión arterial sistólica/ diastólica se redujo en -9,9/-5,7 mmHg después de otras 8 semanas. La adición de 20 mg de olmesartán medoxomilo produjo una reducción de la presión arterial sistólica/diastólica de -15,3/-9,3 mmHg y la adición de 40 mg de olmesartán medoxomilo dio lugar a una reducción de la presión arterial sistólica/diastólica de -16,7/-9,5 mmHg (p <0,0001).



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

El porcentaje de pacientes que alcanzó la presión arterial objetivo (<140/90 mmHg para los pacientes no diabéticos y <130/80 mmHg para los pacientes diabéticos) fue el 29,9% para el grupo que siguió recibiendo 5 mg de amlodipino solo, el 53,5% para Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 20 mg/5 mg y el 50,5% para Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 40 mg/5 mg.

No hay datos aleatorizados disponibles en pacientes hipertensos no controlados, en los que se compare el uso de la dosis media de la combinación de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino frente a un escalado hasta la dosis superior en monoterapia con amlodipino u olmesartán.

Los tres estudios realizados confirman que el efecto reductor de la presión arterial de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino, administrado una vez al día, se mantuvo durante el intervalo de dosis de 24 horas, con un índice valle-pico del 71% al 82% para la respuesta sistólica y diastólica y con una eficacia de 24 horas, confirmada por la monitorización ambulatoria de la presión arterial.

El efecto antihipertensivo de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino fue similar independientemente de la edad y el sexo, y fue similar en pacientes con y sin diabetes.

En dos estudios abiertos de extensión, no randomizados, se demostró el mantenimiento de la eficacia de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino 40 mg/5 mg durante un año para el 49 - 67% de los pacientes.

Olmesartán medoxomilo (principio activo de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino)

Olmesartán medoxomilo, componente de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino, es un antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina 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 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.



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

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.

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.

Amlodipino (principio activo de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino)

El componente amlodipino de Olmesartán medoxomilo/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.

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



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

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 cardiaca, 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.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardiaca de clase III-IV según la NYHA, que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA, ha demostrado que amlodipino no produjo un incremento del riesgo de mortalidad, o riesgo combinado de morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.
En un estudio de seguimiento de amlodipino, a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase III y IV según la NYHA, sin síntomas clínicos o hallazgos objetivos indicativos de enfermedad isquémica subyacente, que recibían dosis estables de inhibidores de la ECA, digitálicos y diuréticos, amlodipino no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad cardiovascular o la mortalidad total. En esta misma población, amlodipino se asoció con un aumento de notificaciones de edema pulmonar, pero no hubo diferencias significativas en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con placebo.

**Estudio sobre el tratamiento para prevenir ataques al corazón (ALLHAT)**

Se realizó el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), de morbi-mortalidad, doble ciego y aleatorizado, donde se compararon los nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (bloqueante de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de ECA) como tratamientos de primera línea frente a un diurético tiazídico, 12,5-25 mg/día de clortalidona, en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizó y se siguió un total de 33.357 pacientes de 55 años o mayores durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor adicional de riesgo de cardiopatía coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular previos (> 6 meses antes de la inclusión) u otras enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas documentadas (en total 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiograma (20,9%), tabaquismo actual (21,9%).

La variable principal era una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencia significativa en la variable principal entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: RR 0,98 IC 95% (0,90-1,07) p = 0,65. Entre los objetivos secundarios, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente de una variable cardiovascular combinada compuesta) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% frente a 7,7%, RR 1,38, IC 95% [1,25-1,52] p <0,001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona (RR 0,96 IC 95% [0,89-1,02], p = 0,20).

Otra información:



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

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 farmacológicas, 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 (Aliskirén Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén 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 e insuficiencia 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 aliskirén 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 aliskirén que en el de placebo.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

***Olmesartán/Amlodipino***

Tras la administración oral de Olmesartán medoxomilo/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 medoxomilo/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 de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino.

Olmesartán medoxomilo (principio activo de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino)

***Absorción y distribución:***
Olmesartán medoxomilo es un profármaco que 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 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.



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

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.

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.

Interacciones con medicamentos

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 (principio activo de Olmesartán medoxomilo/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.



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

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.

Olmesartán medoxomilo y amlodipino (principios activos de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino)

Poblaciones especiales.

Población pediátrica (menores de 18 años):
No hay datos disponibles sobre farmacocinética en pacientes pediátricos.

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. No obstante, el régimen de dosificación recomendado en pacientes de edad avanzada es el mismo, aunque se debe tener precaución cuando se incrementa la dosis.

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 semivida de eliminación en pacientes de edad avanzada. Los aumentos del AUC y de la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes de este estudio (ver sección 4.4).

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).

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



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

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).

**5.3. 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, esto es, los riñones para olmesartán medoxomilo y el corazón para amlodipino.

En un estudio de 3 meses, de toxicidad a dosis repetidas de la combinación olmesartán medoxomilo/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 medoxomilo; alteraciones en el intestino (dilatación luminar 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 (principio activo de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino)

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 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



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

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 (principio activo de Olmesartán medoxomilo/Amlodipino)

Toxicología reproductiva
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.

Alteraciones de la fertilidad
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* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a $mg/m^2$). 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 folículo-estimulante y de la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en el número espermátides maduras y células de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis
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* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a $mg/m^2$) 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.

*Basado en un paciente de 50 kg de peso

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Nucleo del comprimido:
Almidón de maíz pregelatinizado
Croscarmelosa sódica
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:
Opadry Y-1-7000 (Hipromelosa, Dióxido de titanio y Macrogol)
Óxido de hierro amarillo (E172) (sólo Olmesartán/Amlodipino Pensa 40 mg/ 5 mg comprimidos recubiertos con película)
Óxido de hierro rojo (E172) (sólo Olmesartán/Amlodipino Pensa 40 mg/ 10 mg comprimidos recubiertos con película)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.



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

### 6.3. Periodo de validez

3 años

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio-Aluminio. Cajas de 28 comprimidos.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Towa Pharmaceutical, S.A.
C/ de Sant Martí, 75-97
08107 Martorelles (Barcelona)
España

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2017

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/ 2022



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