

**OLMETECAMLO® 20mg – 5mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

(Olmesartán 20mg – Amlodipina 5mg)

**OLMETECAMLO® 40mg – 5mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

(Olmesartán 40mg – Amlodipina 5mg)

**OLMETECAMLO® 40mg – 10mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

(Olmesartán 40mg – Amlodipina 10mg)

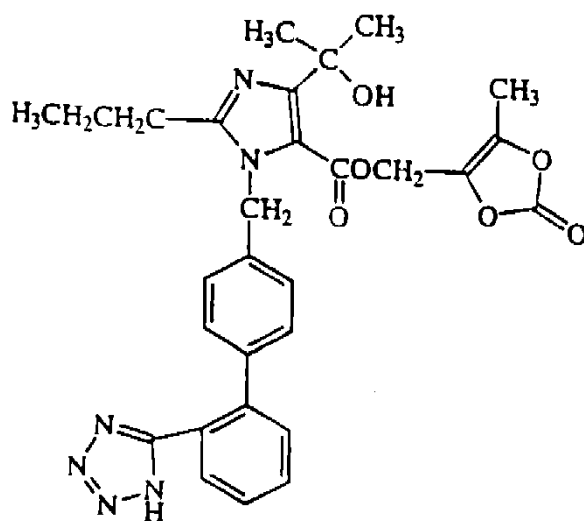
**1. DESCRIPCIÓN**

OLMETECAMLO es una combinación del antagonista del receptor de angiotensina II Olmesartán Medoxomilo y el bloqueador de los canales de calcio, amlodipina besilato.

Olmesartán Medoxomilo, una prodroga, es hidrolizada a Olmesartán durante la absorción en el tracto gastrointestinal.

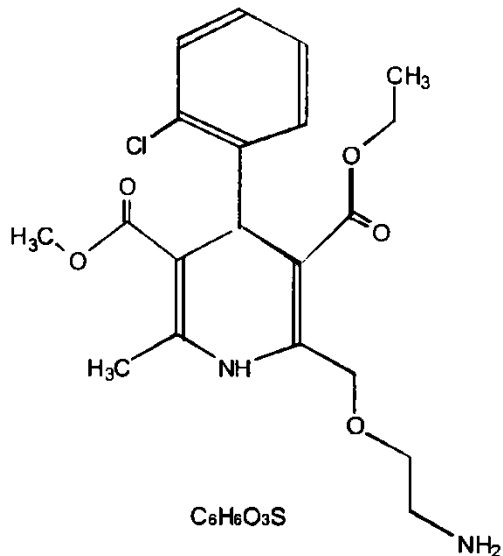
Olmesartán Medoxomilo se describe químicamente como 2,3-dihidroxi-2-butenil 4-(1- hidroxil-1-metiletil)-2-propil-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil) benzil] imidazol-5-carboxilato, carbonato 2,3-cíclico. Su fórmula empírica es  $C_{29}H_{30}N_6O_6$ .

La fórmula estructural del Olmesartán medoxomilo es:



Amlodipina besilato se describe químicamente como 3-etil-5-metil ( $\pm$ ) -2- [(2-aminoetoxi) metil]-4-(2-clorofenil) -1,4 -dihidro-6-metil-3,5-piridinadicarboxilato, monobenzenosulfonato. Su fórmula empírica es  $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ .

La fórmula estructural del amlodipino besilato es:



## 2. FORMA FARMACÉUTICA:

OLMETECAMLO está disponible para uso oral como comprimidos recubiertos en las siguientes concentraciones:

- Olmesartán Medoxomilo 20 mg más amlodipina 5 mg (20 - 5 mg). Comprimido recubierto de película, blanca, redonda, con C73 grabado en una cara.
- Olmesartán Medoxomilo 40 mg más amlodipina 5 mg (40 - 5 mg). Comprimido recubierto de película, crema, redonda, con C75 grabado en una cara.
- Olmesartán Medoxomilo 40 mg más amlodipina 10 mg (40 - 10 mg). Comprimido recubierto de película, rojamarroón, redonda, con C77 grabado en una cara.

## 3. INDICACIONES

OLMETECAMLO está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en aquellos pacientes que no responden a la monoterapia.

## 4. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### Dosis Usual en Adultos

Adultos: 1 comprimido al día, con o sin alimentos.

La posología puede ajustarse dependiendo de la respuesta del paciente y a intervalos de dos semanas como mínimo, hasta una dosis máxima de 40 mg de Olmesartán – 10 mg de Amlodipina/día.

### Ancianos

Por lo general no se requieren ajustes de la dosis recomendada en pacientes ancianos.

### Insuficiencia Renal

No se requiere ajuste de la dosis recomendada para pacientes con disfunción leve a moderada de la función renal. El uso de OLMETECAMLO en pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina < 20 mL/min) no se

recomienda.

### **Insuficiencia Hepática**

OLMETECAMLO se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

OLMETECAMLO no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa.

### **Niños**

OLMETECAMLO no se recomienda para usar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a carencia de datos sobre seguridad y eficacia.

## **5. CONTRAINDICACIONES**

- OLMETECAMLO está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente del comprimido o a derivados de dihidropiridina.
- OLMETECAMLO está contraindicado en pacientes que están embarazadas. Cuando se detecta el embarazo, OLMETECAMLO se debe discontinuar tan pronto como sea posible (Ver Sección 7).

## **6. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

### **Pacientes con Hipovolemia o Depleción de Sodio**

Puede presentarse una hipotensión sintomática en pacientes que tienen depleción del volumen de sodio por una terapia diurética vigorosa, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos, especialmente después de recibir la primera dosis. Se recomienda la corrección de esta condición antes de la administración de OLMETECAMLO, o una supervisión médica estrecha al inicio del tratamiento.

### **Otras Condiciones con Estimulación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona**

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen primordialmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros productos medicinales que afectan este sistema tales como antagonistas del receptor de angiotensina II, se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria, o raramente, insuficiencia renal aguda.

### **Hipertensión Renovascular**

Existe un riesgo incrementado de hipotensión severa e insuficiencia renal cuando pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón único funcionando se trata con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

### **Desequilibrio electrolítico**

OLMETECAMLO contiene olmesartán, un fármaco que inhibe el sistema renina-angiotensina (RAS). Los fármacos que inhiben la RAS pueden producir hiperpotasemia. Supervisar periódicamente los electrolitos séricos.

### **Enteropatía tipo sprue**

Una diarrea grave, crónica con pérdida de peso sustancial se ha reportado en pacientes que toman meses olmesartán medoxomilo o años después de iniciar el tratamiento. Biopsias intestinales de los pacientes a menudo demostraron atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo, excluir otras etiologías. Considere la interrupción de la marca en los casos en que no se identifica ninguna otra etiología.

### **Disfunción Renal y Transplante Renal**

No hay experiencia sobre la administración de OLMETECAMLO en pacientes con un transplante renal reciente o en pacientes con insuficiencia renal terminal (es decir, depuración de creatinina < 12 mL/min).

### **Disfunción Hepática**

Como amlodipina es metabolizada extensamente por el hígado, la exposición a amlodipina y olmesartán medoxomilo aumenta en pacientes con disfunción hepática. Se debe tener precaución cuando se administra OLMETECAMLO en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El uso de OLMETECAMLO en pacientes con insuficiencia hepática severa no se recomienda.

### **Cardiopatía Coronaria Obstructiva Severa**

Al igual que todos los vasodilatadores, existe una precaución especial en pacientes que sufren de estenosis de la válvula mitral o aortica, o de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.

Después de recibir el tratamiento con el producto puede ocurrir hipotensión ortostática.

Deben realizarse niveles plasmáticos de carbonato de litio cuando se administre conjuntamente con este producto.

## **7. EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Embarazo**

OLMETECAMLO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Como precaución, OLMETECAMLO no se debe usar durante el primer trimestre del embarazo. La paciente debe cambiar a una forma alternativa de tratamiento antes de un embarazo planeado. Si ocurre el embarazo durante la terapia, OLMETECAMLO debe ser discontinuado tan pronto como sea posible. No hay experiencia con el uso de OLMETECAMLO en mujeres embarazadas.

Olmesartán Medoxomilo está contraindicado en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, sustancias que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden causar daño (hipotensión, alteración de la función renal, oliguria y/o anuria, oligohidramnios, hipoplasia craneal, retardo del crecimiento intrauterino) y muerte en fetos y neonatos. También se han reportado casos de hipoplasia pulmonar, anomalías faciales y contracción de las extremidades. Los estudios experimentales en animales con olmesartán medoxomilo han demostrado más aún que el daño renal puede ocurrir en la fase fetal tardía y neonatal.

Datos de un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlodipina u otros antagonistas del receptor de calcio tengan un efecto perjudicial sobre la salud del feto. Sin embargo, hay un riesgo de trabajo prolongado de parto.

Si se usa OLMETECAMLO durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe tratamiento con OLMETECAMLO, la paciente debe ser advertida de los potenciales riesgos para el feto. Si la exposición a OLMETECAMLO ha ocurrido en el segundo trimestre en adelante, se recomienda practicar exámenes por ultrasonido de la función renal y del cráneo.

Los recién nacidos expuestos a antagonistas de la angiotensina II en el útero deben ser monitoreados estrechamente por la ocurrencia de hipotensión, oliguria e hipercalemia.

### **Lactancia**

Se desconoce si los componentes de OLMETECAMLO, Olmesartán medoxomilo o amlodipina se excretan en la leche humana, pero Olmesartán se secreta a bajas concentraciones en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de efectos

adversos en el lactante, se debe tomar una decisión acerca de discontinuar la lactancia o discontinuar la droga.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

## **8. INTERACCIONES**

### **OLMETECAMLO**

Fluconazol

El efecto hipotensor de OLMETECAMLO puede incrementarse por el uso concomitante de otros productos medicinales antihipertensivos como bloqueadores alfa o diuréticos.

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con OLMETECAMLO y otros medicamentos, aunque se han conducido estudios con los componentes individuales Olmesartán y amlodipina de OLMETECAMLO, como se describe a continuación.

#### **Olmesartán medoxomilo**

##### **Uso con Litio:**

Se han reportado aumentos en las concentraciones séricas de litio y toxicidad de litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo olmesartán. Durante el uso concomitante se deben monitorear los niveles séricos de litio.

##### **Bloqueo Dual del Sistema Renina-Angiotensina (RAS):**

El bloqueo dual del RAS con antagonistas de los receptores de la angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), en comparación con la monoterapia. Se debe vigilar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes tratados con olmesartán y otros agentes que afectan el RAS.

##### **Uso con aliskiren:**

No coadministrar aliskiren con olmesartán medoxomilo en pacientes con diabetes (ver sección 5), porque el uso dual se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia.

##### **Anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs):**

AINEs y ARA II pueden actuar sinérgicamente por la disminución de la filtración glomerular. El uso concomitante de AINEs y los ARA puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal.

Además, el efecto antihipertensivo de los ARA, incluyendo olmesartán, puede ser atenuada por los AINEs, incluyendo inhibidores de COX2 selectivos.

##### **Uso con Clorhidrato de colesevelam**

La administración concomitante de clorhidrato de colesevelam agente secuestrante de ácidos biliares reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán. La administración de olmesartán por lo menos 4 horas antes de clorhidrato de colesevelam disminuyó el efecto de la interacción de drogas (véase la Sección 11).

Olmesartán

### **Amlodipina besilato**

#### **Uso Concomitante que Requiere Precaución**

- *Inhibidores CYP3A4 (ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir):* Un estudio en pacientes ancianos mostró que diltiazem inhibe el metabolismo de amlodipina, probablemente a través de CYP3A4, porque las concentraciones plasmáticas de amlodipina aumentaron en un 50% aproximadamente, y su efecto por lo tanto se incrementó. La posibilidad de que inhibidores más potentes CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) puedan aumentar amlodipina a un mayor nivel que diltiazem, no se puede excluir.
- *Inductores CYP3A4 (por ejemplo, anticonvulsivantes tales como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona, rifampicina, Hipericum perforatum):* La administración concomitante de inductores CYP3A4 puede disminuir la concentración plasmática de amlodipina. El monitoreo clínico está indicado, con posible ajuste de la dosis de amlodipina durante el tratamiento con el inductor CYP3A4 y después de su retiro.
- *Simvastatina:* La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina y simvastatina 80 mg dio como resultado un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la simvastatina sola. Limitar la dosis de simvastatina a 20 mg al día en pacientes con amlodipina.
- *Tacrolimus:* La administración conjunta de amlodipino con tacrolimus puede aumentar la exposición de tacrolimus. Debido a que OLMETECAMLO contiene amlodipino, monitorear niveles sanguíneos de tacrolimus durante la administración concomitante.
- *Ciclosporina:* En un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal, en un promedio del 40% se observó aumento en los niveles de ciclosporina del canal en la presencia de amlodipino. La administración conjunta de amlodipino con ciclosporina puede aumentar la exposición a la ciclosporina. Debido a que OLMETECAMLO contiene amlodipino, se debe monitorear los niveles de ciclosporina durante el uso concomitante.

## **9. EFECTOS ADVERSOS**

### **OLMETECAMLO**

La incidencia global de eventos adversos de la terapia con OLMETECAMLO no fue diferente de la vista con placebo. La mayoría de los eventos adversos fue leve.

Los efectos secundarios más comunes fueron mareo, cefalea, edema y fatiga.

General: anemia, artralgia.

Cardiorespiratorio: disnea.

Hipersensibilidad: rinitis, urticaria.

#### **Edema**

El edema es un efecto indeseable conocido dosis-dependiente de amlodipina pero no de Olmesartán medoxomilo. La incidencia de edema fue significativamente menor en pacientes recibiendo OLMETECAMLO que en aquellos recibiendo amlodipina 10 mg sola. Entre todos los grupos de tratamiento, la frecuencia de edema generalmente fue

mayor en mujeres que en hombres.

Los efectos secundarios menos comunes incluyeron hipotensión, hipotensión ortostática, exantema, palpitaciones y polaquiuria.

Eventos adversos reportados previamente con uno de los componentes individuales pueden ser potenciales eventos adversos con OLMETECAMLO, aun si no se han observado en estudios clínicos con este producto.

### **Olmesartán medoxomilo**

En estudios clínicos, el tratamiento con Olmesartán medoxomilo fue bien tolerado, con una incidencia de eventos adversos similar a la vista con placebo. Los eventos fueron generalmente leves, transitorios, y sin relación con la dosis de Olmesartán medoxomilo. La frecuencia global de eventos adversos no se relacionó con la dosis. El análisis de sexo, edad, y grupos raciales no demostró diferencias entre los pacientes tratados con Olmesartán medoxomilo y con placebo. El mareo se ha reportado comúnmente ( $\leq 1\%$  a  $< 10\%$  de incidencia) en estudios clínicos con Olmesartán medoxomilo.

En la experiencia postcomercialización, las reacciones adversas que se han reportado muy raramente ( $< 0,01\%$  de incidencia) fueron: Edema periférico, cefalea, tos, dolor abdominal, náusea, vómitos, diarrea, enteropatía tipo sprue, exantema, prurito, angioedema, insuficiencia renal aguda, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatinina en sangre, hipercalemia, mialgia y condiciones de astenia tales como astenia, fatiga, letargo, malestar.

### **Amlodipina besilato**

La mayor parte de las reacciones adversas reportadas durante la terapia con amlodipina fueron de leve o moderada severidad. Los efectos indeseables más comunes fueron cefalea, edema, mareo, rubor facial, y palpitaciones.

En experiencia postcomercialización, la ginecomastia se ha reportado de manera infrecuente como una reacción adversa en la cual una relación causal es incierta.

En la experiencia postcomercialización, se han reportado ictericia y elevación de enzimas hepáticas (mayormente consistentes con colestasis o hepatitis), en algunos casos lo suficientemente severos como para requerir hospitalización, en asociación con el uso de amlodipina.

## **10. SOBREDOSIS**

### **Síntomas**

La dosis máxima de OLMETECAMLO es 40/10 mg una vez al día. No hay información de sobredosis con OLMETECAMLO en humanos. El efecto más probable de la sobredosis de Olmesartán medoxomilo es la hipotensión. Es de esperar que una sobredosis de amlodipina lleve a una vasodilatación periférica excesiva con una hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha reportado una hipotensión marcada y potencialmente prolongada, hasta llegar a un shock, he incluyendo un desenlace fatal.

### **Tratamiento**

En el evento de sobredosis con OLMETECAMLO el tratamiento debe ser de soporte. Como amlodipina es altamente unida a proteínas, no es probable que la diálisis sea de beneficio. Se desconoce si Olmesartán es dializable.

## 11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Propiedades Farmacodinámicas

#### **OLMETECAMLO**

OLMETECAMLO es una combinación de un antagonista de receptor de angiotensina II, Olmesartán medoxomilo, y un bloqueador del canal de calcio, amlodipina besilato. La combinación de estos ingredientes activos tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial a un mayor grado que cualquiera de los componentes por separado. Con la administración crónica oral una vez al día, la efectividad antihipertensiva se mantiene por al menos 24 horas. El efecto antihipertensivo de OLMETECAMLO fue similar, independientemente de edad y sexo, y fue similar en pacientes con y sin diabetes. En estudios de seguimiento, el efecto antihipertensivo de OLMETECAMLO se sostuvo durante la terapia a largo plazo. Cuando se requería, la adición de un diurético (hidroclorotiazida) aumentó el efecto hipotensor de OLMETECAMLO.

#### ***Olmesartán medoxomilo***

El componente Olmesartán medoxomilo de OLMETECAMLO es un antagonista selectivo del receptor tipo 1 de angiotensina II (AT<sub>1</sub>). Olmesartán medoxomilo es rápidamente convertido al metabolito farmacológicamente activo, Olmesartán. La angiotensina II es la principal hormona vasoconstrictora del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel significativo 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 vasoconstrictores y de secreción de aldosterona de la angiotensina II, al bloquear su unión al receptor AT<sub>1</sub> en los tejidos, incluyendo el músculo lisa vascular y la glándula adrenal. La acción de Olmesartán es independiente de la fuente o ruta de síntesis de angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de angiotensina II (AT<sub>1</sub>) por Olmesartán resulta en incrementos en los niveles plasmáticos de renina y las concentraciones de angiotensina I y II y cierto descenso de las concentraciones plasmáticas de aldosterona.

En hipertensión, Olmesartán medoxomilo causa una reducción dosis-dependiente, duradera, de la presión arterial. No ha habido evidencia de hipotensión de primera dosis, de taquifilaxis durante tratamiento a largo plazo, o de hipertensión de rebote luego del cese abrupto de la terapia.

Luego de la administración una vez al día en pacientes con hipertensión, Olmesartán medoxomilo produce una reducción efectiva y suave en la presión arterial durante el intervalo de dosis de 24 horas. Una dosis diaria produce descensos similares en presión arterial como la dosis dos veces al día a la misma dosis diaria total. Con el tratamiento continuo, las reducciones máximas en presión arterial se logran a las 8 semanas después del inicio de la terapia, aunque ya a las 2 semanas de tratamiento se aprecia una proporción sustancial del efecto hipotensor. El efecto de Olmesartán medoxomilo sobre mortalidad y morbilidad no se conoce aún.

#### ***Amlodipina besilato***

El componente amlodipina de OLMETECAMLO es un bloqueador del canal de calcio que inhibe el flujo transmembrana de iones de calcio a través de los canales de tipo L dependientes de potencial en el corazón y el músculo liso. Datos experimentales indican que amlodipina se une a sitios de unión de dihidropiridina y no-dihidropiridina. Amlodipina es relativamente vaso-selectiva, con un mayor efecto sobre las células del músculo liso vascular que sobre las células del músculo cardíaco. El efecto antihipertensivo de amlodipina deriva de un efecto directo relajante sobre el músculo liso arterial, llevando a una reducción de la resistencia periférica y por lo tanto, de la presión arterial. En pacientes hipertensos, amlodipina causa una reducción dosis dependiente, duradera, de la presión arterial. No ha habido evidencia de hipotensión de primera dosis, de taquifilaxis durante el tratamiento prolongado o de



hipertensión de rebote luego del cese abrupto de la terapia. Luego de la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipina produce una reducción efectiva en presión arterial en la posición supina, sentado y de pie. El uso crónico de amlodipina no se asocia con cambios significativos en frecuencia cardíaca o en los niveles de catecolaminas plasmáticas. En pacientes hipertensos con función renal normal, dosis terapéuticas de amlodipina reducen la resistencia vascular renal y aumentan la tasa de filtración glomerular, sin cambios en la fracción de filtración o proteinuria.

Estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con monoterapia de amlodipina reduce el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

### **Farmacocinética**

Luego de la ingesta oral de OLMETECAMLO se alcanzan concentraciones plasmáticas pico de Olmesartán medoxomilo y amlodipina a 1,5 a 2 horas y 6 a 8 horas, respectivamente. La tasa y la magnitud de la absorción de las dos sustancias activas de OLMETECAMLO son equivalentes a la tasa y magnitud de absorción luego de la ingesta de los dos componentes como comprimidos separados. El alimento no afecta la biodisponibilidad de Olmesartán medoxomilo y amlodipina a partir de OLMETECAMLO.

#### *Absorción y Distribución*

**OLMETECAMLO:** La farmacocinética de amlodipina y Olmesartán medoxomilo a partir de OLMETECAMLO es equivalente a la farmacocinética de amlodipina y Olmesartán medoxomilo cuando se administran por separado. El alimento no afecta la farmacocinética de amlodipina u Olmesartán medoxomilo cuando se administraron como OLMETECAMLO en sujetos saludables.

*Olmesartán Medoxomilo:* Olmesartán medoxomilo es una prodroga. Es convertida rápidamente en el metabólico activo farmacológico, Olmesartán, por esterases en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción del tracto gastrointestinal. No se ha detectado Olmesartán medoxomilo intacto o cadenas laterales intactas de la molécula de medoxomilo en plasma o heces. La biodisponibilidad absoluta promedio de Olmesartán a partir de una formulación en comprimido fue de 25,6%.

La concentración pico promedio en plasma ( $C_{max}$ ) de Olmesartán se alcanza dentro de aproximadamente 2 horas después de la dosis oral con Olmesartán medoxomilo, y las concentraciones plasmáticas de Olmesartán aumentan aproximadamente en forma lineal al aumentar las dosis orales únicas hasta 80 mg. El alimento tiene mínimos efectos sobre la biodisponibilidad de Olmesartán, por lo tanto, Olmesartán medoxomilo se puede administrar con o sin alimentos. No se han observado diferencias clínicamente relevantes relacionadas con el sexo en la farmacocinética de Olmesartán. Olmesartán se une altamente a proteínas plasmáticas (99,7%), pero el potencial para un desplazamiento clínicamente significativo de la unión a proteínas entre Olmesartán y otras sustancias activas administradas simultáneamente, con alta unión a proteínas, es bajo (confirmado por la falta de una interacción clínicamente significativa entre Olmesartán medoxomilo y warfarina). La unión de Olmesartán a los glóbulos sanguíneos es insignificante. El volumen promedio de distribución después de la dosis intravenosa es bajo (16L a 29L).

*Amlodipina besilato:* Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipina se absorbe lentamente del tracto gastrointestinal. La absorción de amlodipina no se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos. La biodisponibilidad absoluta del compuesto inalterado se estima en 64% a 80%. Los niveles pico plasmáticos se alcanzan en 6 a 12 horas después de la dosis. El volumen de distribución es de alrededor de 20 L/kg. El pKa de

amlodipina es 8,6. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es de aproximadamente 98%.

### **Metabolismo y Excreción**

*Olmesartán medoxomilo*: La depuración plasmática total de Olmesartán fue típicamente 1,3/h (cv, 19%) y fue relativamente lenta comparada con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 L/h). Basado en la disponibilidad sistémica de 25,6%, se puede calcular que Olmesartán absorbido se aclara por excreción renal y excreción hepatobiliar. La vida media terminal de eliminación de Olmesartán está entre 10 horas y 15 horas después de múltiples dosis orales. El estado estable se alcanza después de unas pocas dosis y no hay acumulación evidente después de 14 días de dosis repetidas. La depuración renal es de aproximadamente 0,5 L/h - 0,7 L/h, y es independiente de la dosis.

*Amlodipina besilato*: La vida media de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) varía entre 35 horas a 50 horas. Los niveles plasmáticos en estado estable se alcanzan después de 7 a 8 días consecutivos. Amlodipina es metabolizada extensamente a metabolitos inactivos. Cerca del 60% de la dosis administrada se excreta en la orina, aproximadamente 10% bajo la forma de amlodipina inalterada.

### **Farmacocinética en Poblaciones Especiales**

#### **Ancianos**

Los análisis indican que la edad no es un predictor significativo de la depuración de Olmesartán. Como la edad se correlaciona con la depuración de creatinina, cualquier efecto aparente de la edad sobre la depuración de Olmesartán se puede explicar por cambios en la depuración de creatinina. Sin embargo, los pacientes ancianos tienen disminución en la depuración de amlodipina. En pacientes hipertensos, el área bajo la curva de concentración plasmática de Olmesartán (AUC) aumenta en los pacientes ancianos (65 a 75 años de edad) y en los muy ancianos ( $\leq 75$  años de edad) comparados con los grupos de edades más jóvenes. Luego de la ingesta oral de amlodipina, el tiempo a la concentración pico plasmática es comparable en pacientes jóvenes y ancianos. En pacientes ancianos la depuración de amlodipina tiende a declinar, resultando en incrementos en AUC y en  $t_{1/2}$  de eliminación.

#### **Pediátricos**

No hay disponibles datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos (por debajo de 18 años de edad) para Olmesartán medoxomilo.

#### **Disfunción Renal**

En pacientes con disfunción renal, en el estado estable, el AUC de Olmesartán casi se triplica en pacientes con disfunción renal severa, comparados con controles saludables. Los cambios en la concentración plasmática de amlodipina no se correlacionan con el grado de disfunción renal. En estos pacientes amlodipina se puede administrar a la dosis normal. Amlodipina no es dializable.

#### **Disfunción Hepática**

Los incrementos en AUC de Olmesartán son mayores en los pacientes con disfunción hepática que en sus correspondientes controles saludables apareados. Los valores promedio de  $C_{max}$  de Olmesartán son similares en sujetos con disfunción hepática y sujetos saludables. Olmesartán medoxomilo no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa. La depuración de amlodipina esta reducida y el  $t_{1/2}$  se prolonga en pacientes con alteración de la función hepática, resultando en un incremento en AUC de aproximadamente 60%.

### **Olmesartán Interacciones farmacocinéticas**

**Interacción con otros agentes secuestrantes de ácidos biliares clorhidrato de colessevelam.**

La administración concomitante de 40 mg de olmesartán medoxomilo y clorhidrato de colesevelam 3750 mg en sujetos sanos como resultado una reducción del 28% en la C<sub>max</sub> y la reducción del 39% en el AUC de olmesartán. Menores efectos, 4% y 15% de reducción en la C<sub>max</sub> y el AUC, respectivamente, se observaron cuando se administró olmesartán medoxomilo 4 horas antes de clorhidrato de colesevelam (véase la Sección 8).

## 12. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

### ***Carcinogenicidad, Mutagenicidad, deterioro de la fertilidad.***

El modo de acción antihipertensiva de amlodipina (un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular) difiere, y es complementario, con el de Olmesartán medoxomilo (un antagonista de larga duración del receptor de angiotensina II). Más aún, basados en el perfil preclínico de cada sustancia, no se espera un aumento de toxicidad para la combinación, porque cada sustancia tiene objetivos diferentes, es decir, el riñón para Olmesartán medoxomilo y el corazón para amlodipina. Un estudio de 3 meses de toxicidad repetida en ratas demostró que la administración concomitante de Olmesartán medoxomilo y amlodipina no aumento ninguna de las toxicidades previamente reportadas y existentes de los agentes individuales, ni indujo ninguna nueva toxicidad, y no se observaron efectos sinérgicos toxicológicos.

No se han llevado a cabo estudios adicionales sobre mutagenicidad, carcinogenicidad o toxicidad en la reproducción para OLMETECAMLO sobre la base del perfil de seguridad bien conocido de los compuestos individuales.

## 13. ENSAYOS CLÍNICOS

El estudio clínico aleatorizado de Olmesartán y la Prevención de Microalbuminuria en Diabetes (ROADMAP) incluyó 4.447 pacientes con diabetes tipo 2, normoalbuminuria y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Los pacientes fueron asignados al azar a olmesartán 40 mg al día o placebo. El ensayo alcanzó su objetivo primario, retraso en la aparición de la microalbuminuria. Para los criterios de valoración secundarios, para los cuales el estudio no fue diseñado para evaluar formalmente, los eventos cardiovasculares ocurrieron en 96 pacientes (4,3%) con olmesartán y en 94 pacientes (4,2%) con placebo. La incidencia de la mortalidad cardiovascular fue mayor con olmesartán en comparación con el tratamiento con placebo (15 pacientes [0,67%] versus 3 pacientes [0,14%] [HR = 4,94; CI del 95% = 1,43 a 17,06]), pero el riesgo de infarto de miocardio no fatal fue menor con olmesartán (HR 0,64, CI del 95%: 0,35, 1,18).

## 14. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Almacenamiento: Consérvese a temperaturas inferiores a 30° C.

Mantener OLMETECAMLO y todos los medicamentos en un lugar seguro y fuera del alcance de los niños.

OLMETECAMLO no requiere condiciones especiales de conservación y tiene una vida útil de 2 años. OLMETECAMLO no requiere precauciones especiales de eliminación.

OLMETECAMLO contiene los siguientes ingredientes inactivos en el núcleo del comprimido:

- Almidón pregelatinizado,
- Celulosa microcristalina silicificada (celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal),
- Croscarmelosa sódica, y
- Estearato de magnesio.

OLMETECAMLO contiene los siguientes ingredientes inactivos en el recubrimiento de película del comprimido:

- Alcohol de polivinilo,

- Macrogol 3350,
- Talco,
- Dióxido de titanio (E171),
- Óxido de hierro (III) amarillo (E172) (sólo OLMECTECAMLO 40/5 mg comprimidos recubiertos), y
- Óxido de hierro (III) rojo (E172) (sólo OLMETECAMLO 40/10 mg comprimidos recubiertos).

## 15. INFORMACIÓN LOCAL

Olmotecamlo 20 mg-5 mg Comprimidos Recubiertos E.F.40.354/13

Olmotecamlo 40 mg-10 mg Comprimidos Recubiertos E.F.40.355/13

Olmotecamlo 40 mg-5 mg Comprimidos Recubiertos E.F.40.356/13



RIF. J-30623432-2