



FOLLETO DE INFORMACIÓN ~~MEDICA~~ AL PROFESIONAL
Cardioplus Am 20/10
Comprimidos Recubiertos

COMPOSICION DEL PRODUCTO:

Cada comprimido recubierto contiene:

Olmesartán Medoxomilo 20,0 mg

Amlodipino (como besilato) 10,0 mg

Excipientes: Almidón glicolato de sodio, Almidón pregelatinizado, Lactosa monohidrato, Colorante FD y C Azul N°2 (**indigotina**) laca alumínica, Colorante FD y C Amarillo N°5 (**tartrazina**) laca alumínica, Talco, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol y Dióxido de titanio.

FARMACOLOGIA:

El olmesartán es un antagonista no peptídico de la angiotensina II que bloquea selectivamente la unión de la angiotensina II a los receptores AT₁ en tejidos tales como el músculo liso vascular y las glándulas suprarrenales.

En el sistema renina-angiotensina, la angiotensina I es convertida en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ACE). La angiotensina II estimula la corteza suprarrenal para sintetizar y secretar aldosterona, la cual disminuye la excreción de sodio y aumenta la excreción de potasio. La angiotensina II también actúa como un vasoconstrictor en el músculo liso vascular. El olmesartán promueve la vasodilatación y disminuye los efectos de la aldosterona por bloqueo de la unión de angiotensina a los receptores AT₁.

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

El amlodipino es una dihidropiridina de acción lenta que ejerce su acción bloqueando la entrada de los iones de calcio, a través de la membrana en el músculo cardíaco y en el músculo liso vascular. Los datos experimentales sugieren que el amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular son



dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

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

FARMACOCINETICA:

Olmesartán Medoxomilo: El olmesartán medoxomilo es rápida y completamente bioactivado a olmesartán, a través de una hidrólisis del grupo ester durante su absorción en el tracto gastrointestinal. El olmesartán presenta una biodisponibilidad absoluta de un 26%, la cual no se ve afectada por la presencia de los alimentos. El olmesartán alcanza una concentración plasmática máxima después de 1 a 2 horas desde su administración, presentando una vida media de eliminación de 13 horas. Después de 3 a 5 días de tratamiento se alcanza la concentración al estado estacionario y presenta una farmacocinética lineal cuando se administra por vía oral una dosis única de 320 mg o dosis múltiples de hasta 80 mg. El olmesartán experimenta un metabolismo hepático mínimo. Cuando el olmesartán es administrado por vía oral, aproximadamente el 35 – 50 % de la dosis absorbida es excretada a través de la orina mientras que el remanente es eliminado en las heces a través de la bilis. El olmesartán presenta un clearance plasmático total de 1,3 L/hr y un clearance renal de 0,6 L/hr

El volumen de distribución del olmesartán es de 17 L, presenta una alta unión a las proteínas plasmáticas (más de 99%) y no penetra a las células rojas sanguíneas. Estudios en animales han demostrado que el olmesartán atraviesa la placenta y, en menor grado, la barrera hematoencefálica.

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

El volumen de distribución del amlodipino es aproximadamente de 21 L/Kg. Los estudios in vitro con amlodipino han demostrado que en los pacientes hipertensos aproximadamente el 93% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

El Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

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



INDICACIONES:

~~Este medicamento está indicado como tratamiento de la hipertensión cuando la monoterapia con olmesartán medoxomilo o amlodipino, por si solos, no son suficientes para controlar adecuadamente la presión arterial.~~

Tratamiento de la hipertensión, solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Esta combinación no está indicada como terapia inicial de la hipertensión.

POSOLOGIA:

Vía de Administración: Oral.

Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua y pueden administrarse con o sin los alimentos. Este medicamento no se encuentra indicado para el tratamiento inicial de la hipertensión arterial.

Dosis habitual en adultos:

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

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

Dosis pediátrica habitual:

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

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos:

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



PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Uso durante el embarazo:
Olmesartan Medoxomilo: Se debe comunicar a las mujeres en edad fértil los riesgos de la exposición durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo a drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina y también se debe avisar que estas consecuencias no parecen resultar de la exposición intrauterina al fármaco que estuvo limitado al primer trimestre. Los médicos deben ser informados de la ocurrencia de un embarazo a la brevedad. Las drogas que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad y muerte fetal o neonatal, cuando se les administra a mujeres embarazadas, tal como se ha comunicado en la literatura en pacientes que estaban recibiendo inhibidores de la ECA.
Cuando se detecte el embarazo, la administración de olmesartán se debe discontinuar tan pronto como sea posible y debería considerarse la administración de terapias alternativas. No se dispone de experiencias clínicas con olmesartán en mujeres embarazadas.
Amlodipino: No se han realizado estudios del amlodipino en mujeres embarazadas, por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento durante el periodo de embarazo sin antes consultar con el médico
- Uso durante la lactancia:
Olmesartán Medoxomilo: Se desconoce si el olmesartán se excreta en la leche de las ratas durante la lactancia. Debido al potencial para producir efectos adversos en los lactantes, se debe decidir si se discontinúa la lactancia o se interrumpe el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.
Amlodipino: Se desconoce si el amlodipino se distribuye en la leche materna, por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento sin antes consultar con el médico.
- Uso en pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 18 años de edad, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.
- Uso en geriatría: Los estudios realizados hasta la fecha no han demostrado problemas específicos que podrían limitar el uso de este medicamento en pacientes ancianos con una función renal normal. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores del amlodipino o del olmesartán y pueden requerir de una dosis inicial menor. Se recomienda usar con precaución en pacientes de edad avanzada, solamente si presentan una disminución de la función renal o hepática, alguna otra terapia medicamentosa u otra enfermedad concomitante.
- Se debe controlar el progreso de la terapia, mediante visitas regulares al médico.
- Se debe tener precaución al realizar actividades que requieren estado de alerta mental, como conducir un vehículo u operar maquinarias, debido a la posibilidad de que este medicamento puede producir mareos.



- Se debe informar al médico si se manifiestan náuseas, vómitos o diarrea continua, debido al riesgo de presentarse una deshidratación e hipotensión.
- Se debe tener precaución al realizar ejercicios o al exponerse al sol, ya que la transpiración excesiva puede provocar una disminución del volumen de fluidos, aumentando el riesgo de presentar una deshidratación e hipotensión.
- Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento, ya que el uso concomitante puede producir una deshidratación e hipotensión.
- Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio en los siguientes casos:
 - a. Disfunción renal o estenosis arterial renal unilateral o bilateral: El uso de olmesartán puede producir un aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) en los pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral; en pacientes con disfunción renal severa (clearance de creatinina < 20 ml/min) las concentraciones plasmáticas del olmesartán se han elevado y su AUC se ha triplicado. La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona ha sido asociada con oliguria, azotemia progresiva, insuficiencia renal aguda y/o muerte.
 - b. Insuficiencia cardíaca congestiva severa: La terapia con antagonistas de receptores de angiotensina puede provocar una hipotensión excesiva, asociada con oliguria, azotemia, insuficiencia renal aguda y/o muerte, en pacientes que son particularmente susceptibles a los cambios del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se recomienda usar con precaución el amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva debido a un leve riesgo de presentar un efecto inotrópico negativo.
 - c. Disfunción hepática: El uso de olmesartán en pacientes con enfermedad hepática moderada ha causado un aumento del AUC por sobre el 60% y un aumento en la C_{máx}. Además el amlodipino experimenta metabolismo hepático, por lo tanto, se recomienda usar este medicamento con precaución en pacientes que presentan antecedentes de enfermedad hepática o que consumen cantidades significativas de alcohol.
 - d. Desequilibrio de fluidos y/o electrolitos (depleción de volumen, sodio o electrolitos debido a una perspiración excesiva o consumo inadecuado de fluidos o electrolitos, vómitos, diarrea, diálisis o restricción de la sal dietaria): La disminución de la sal o el volumen de fluidos puede aumentar el riesgo de hipotensión sintomática en pacientes tratados con olmesartán. Se recomienda considerar una disminución de la dosis inicial en este tipo de pacientes.
 - e. Estenosis aórtica severa: Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en este tipo de pacientes cuando se someten a una terapia con amlodipino, ya que se aumenta el riesgo de presentar hipotensión aguda.
 - f. Enfermedad arterial coronaria severa obstructiva: La administración de un bloqueador de los canales de calcio, como el amlodipino, en pacientes con esta condición, puede aumentar la frecuencia, duración y/o severidad de la angina o desarrollar un infarto agudo al miocardio, por mecanismos desconocidos. Se recomienda usar este medicamento con precaución en este tipo de pacientes.



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

INTERACCIONES:

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

- Diuréticos: El uso concomitante del olmesartán con diuréticos puede aumentar el efecto hipotensor, especialmente para los diuréticos depletors de volumen y/o de sal.
- Inhibidores CYP3A4 (Diltiazem, ketoconazol, itraconazol, ritanovir): El diltiazem inhibe el metabolismo del amlodipino, probablemente vía CYP3A4 (La concentración plasmática aumenta en aproximadamente un 50% y aumenta el efecto del amlodipino). No se puede excluir la posibilidad de que inhibidores potentes de CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol o ritanovir; puedan aumentar la concentración plasmática del amlodipino en mayor medida que el diltiazem.
- Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona]; rifampicina; Hypericum perforatum): La administración conjunta puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas del amlodipino. Se recomienda un control clínico, con un posible ajuste posológico del amlodipino durante el tratamiento con el inductor y después de su retirada.
- Agentes antihipertensivos (alfa-bloqueadores [doxazosina, prazosina, terazosina]; diuréticos); Antidepresivos tricíclicos: Se recomienda tener en cuenta cuando se usan concomitantemente estos medicamentos con el amlodipino, ya que estos medicamentos pueden causar efectos adversos hipotensores, lo cual puede aumentar el efecto antihipertensivo de la asociación.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- Incidencia menos frecuente – Olmesartán: Bronquitis (tos productiva; dificultad para respirar; falta de aire; sensación de estrechez en el pecho; jadeo asmático); hematuria



(sangre en la orina); infecciones del tracto respiratorio alto (congestión de los oídos; congestión nasal; escalofríos; tos, fiebre, estornudos o dolor de garganta; dolor o malestar corporal; dolor de cabeza; pérdida de la voz; aumento de la secreción nasal; cansancio o debilidad inusuales; dificultad para respirar).

- Incidencia rara - Olmesartán: Hiperlipemia (grandes cantidades de grasa en la sangre); hiperuricemia (rigidez, dolor o hinchazón de las articulaciones; dolor en el costado o en la parte inferior de la espalda o dolor de estómago; hinchazón de los pies o de la parte inferior de las piernas); taquicardia (latidos cardiacos o pulso rápido o irregular); infección del tracto urinario (dolor vesical; orina oscura o sanguinolenta; dolor, ardor o dificultad al orinar; incontinencia urinaria; dolor en el costado o en la parte inferior de la espalda).
- Incidencia rara - Amlodipino: Insuficiencia cardiaca (molestia o dolor en el pecho; venas del cuello dilatadas; fatiga extrema; respiración irregular; latidos cardiacos irregulares; falta de aire; hinchazón de cara, dedos, pies o parte inferior de las piernas; ganancia de peso; jadeo asmático); extrasístoles (latidos cardiacos adicionales); irregularidad en el pulso.
- Frecuencia desconocida - Olmesartán: Hipotensión (visión borrosa; confusión; mareos, desmayo o inestabilidad cuando se cambia de posición en forma repentina); sudoración; cansancio o debilidad inusuales.
- Incidencia no determinada - Olmesartán: Angioedema (Hinchazón del tipo roncha en la cara, párpados, labios, lengua, garganta, manos, piernas, pies y órganos sexuales), rabdomiolisis (orina de color oscuro; fiebre; espasmos o calambres musculares; rigidez o dolor muscular; cansancio o debilidad inusuales).

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

- Incidencia más frecuente – Amlodipino: Dolor de cabeza; edema (hinchazón) – 1,8 a 10,8% de incidencia relacionada con una dosis entre 2,5 – 10 mg/día y mayor prevalencia en mujeres que en hombres.
- Incidencia menos frecuente - Olmesartán: Dolor de espalda; diarrea; mareos; dolor de cabeza; hiperglicemia (dolor abdominal; visión borrosa; boca seca; fatiga; piel seca y ruborizada; aliento con olor a frutas; apetito aumentado; sed aumentada; aumento de orina; náuseas; sudoración; respiración agitada; pérdida inexplicable de peso; vómitos); hipertrigliceridemia; síndrome de tipo gripal (escalofríos; tos; diarrea; fiebre; sensación de malestar general; dolor de cabeza; dolor de las articulaciones; pérdida del apetito; malestar y dolor muscular; náuseas; aumento de la secreción nasal; temblores; dolor de garganta; sudoración; problemas para dormir; cansancio o debilidad inusuales; vómitos); faringitis (dolor o malestar corporal; congestión; tos; garganta adolorida o seca; fiebre; ronquera; aumento de la secreción nasal; inflamación de las glándulas en el cuello; problemas para tragar; cambio de voz); rinitis (nariz congestionada; aumento



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

- Incidencia menos frecuente – Amlodipino: Dolor abdominal (dolor de estómago); mareos; fatiga (cansancio o debilidad inusuales); rubor (sensación de calor; enrojecimiento de la cara, cuello, brazos y ocasionalmente, en parte superior del pecho); náusea; palpitaciones (pulso o latidos cardiacos rápidos, irregulares, fuertes o acelerados); somnolencia (somnolencia o inusual adormecimiento).
- Incidencia rara - Olmesartán: Dolor abdominal; artralgia (dolor de las articulaciones; rigidez o dolor muscular; dificultad para moverse); dolor de pecho; artritis (dolor, hinchazón o enrojecimiento de las articulaciones; rigidez o dolor muscular; dificultad para moverse); tos; dispepsia (acidez estomacal; eructos; ardor; indigestión; dolor o malestar estomacal); edema facial ; fatiga (cansancio o debilidad inusuales); gastroenteritis (dolor abdominal o estomacal; diarrea; pérdida del apetito; náuseas; debilidad); hipercolesterolemia; insomnio; mialgia (dolor de las articulaciones; hinchazón de las articulaciones; calambres o malestar muscular; rigidez o dolor muscular; dificultad para moverse); náuseas; dolor; edema periférico (hinchazón o distensión de la cara, brazos, manos, parte inferior de las piernas o pies; rápido aumento de peso; hormigueo de manos o pies; perdida o aumento de peso inusual); rash; dolor esquelético; vértigo (mareos o inestabilidad; sensación de movimiento constante de uno mismo o del espacio que lo rodea; sensación de estar girando).
- Incidencia rara – Amlodipino: Acomodación visual anormal (visión borrosa; cambios en la visión de cerca o a distancia; dificultad para enfoque ocular); agitación (ansiedad; nerviosismo; agitación; irritabilidad; boca seca; falta de aire; hiperventilación; problemas para dormir; latidos cardiacos irregulares; estremecimiento); alopecia (perdida del cabello; disminución del cabello); amnesia (perdida de la memoria; problemas con la memoria); apatía (carencia de sensaciones o emociones; desinterés); ataxia (inestabilidad y tambaleo al caminar; inseguridad; temblores u otros problemas con el control o coordinación muscular); piel fría y húmeda; tos; dermatitis (piel con ampollas, costras, irritación, picazón o enrojecimiento; piel agrietada, escamosa y seca; hinchazón); disuria (dificultad o dolor al orinar; ardor al orinar); gastritis (sensación de ardor en el pecho o en el estómago; sensibilidad en el área estomacal; malestar estomacal; indigestión); hipertonia (tono muscular excesivo; tensión muscular; rigidez muscular); aumento del apetito; evacuaciones de heces; migrañas (dolor de cabeza severo y punzante); debilidad muscular; parosmia (olor aromático agradable, suave y transitorio); poliuria (frecuencia urinaria; volumen aumentado de orina diluida y pálida); rinitis (congestión nasal; aumento de la secreción nasal; estornudos); coloración anormal de la piel (cambios en el color de la piel); sequedad de la piel; gusto alterado (inusual mal gusto o gusto desagradable); moverse nerviosamente; urticaria (ronchas; picazón; enrojecimiento de la piel; rash cutáneo); xeroftalmia (sequedad de los ojos).



SOBREDOSIS:

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

Los efectos clínicos de la sobredosis aguda y/o crónica con Amlodipino incluyen hipotensión (visión borrosa; confusión; mareos; desmayos o confusión al levantarse repentinamente desde una posición de sentado o acostado; sudoración; cansancio o debilidad inusuales); vasodilatación periférica (rubor); taquicardia refleja (latidos cardíacos rápidos o irregulares).

No existe antídoto específico para la sobredosis de Amlodipino o de olmesartán. El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y de soporte. Se desconoce si el olmesartán se puede eliminar a través de la hemodiálisis y la diálisis no es efectiva, debido a que el olmesartán presenta un alto grado de unión a las proteínas.

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

Cuidados de soporte: Se pueden incluir medidas tales como elevación de extremidades e ingesta adecuada de líquidos para ~~reducir~~ **corregir** la presión sanguínea. Si estas medidas no fueran efectivas para ~~producir~~ **corregir** la hipotensión, se recomienda administrar un vasopresor y observar el volumen circulante y el volumen de orina eliminado.

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

PRESENTACION:

Envases de xxx comprimidos recubiertos.

ALMACENAMIENTO:

Guárdese en lugar fresco y seco, a no más de 25°C y fuera del alcance de los niños.



BIBLIOGRAFIA

“U.S. Food and Drug Administration”, Center for Drug Evaluation and Research, New Label Information, Amlodipine and Olmesartan Medoxomil, Azor® Tablets. Approved: 26/Sept/2007
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/022100lbl.pdf>

"USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, p.113 - 115., Amlodipine Systemic

“USP DI, Advice for the Patient”, 27th Edition, Vol II, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, p.61 - 63., Amlodipine Systemic

"USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, p.2164 - 2167., Olmesartan Medoxomil Systemic

“USP DI, Advice for the Patient”, 27th Edition, Vol II, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, p.1217 - 1219., Olmesartan Medoxomil Systemic