

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olmesartán/Hidroclorotiazida Apotex 20mg/12,5mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Olmesartán/Hidroclorotiazida Apotex 20mg/25mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Olmesartán/Hidroclorotiazida Apotex 20mg/12,5mg comprimidos recubiertos con película:  
Cada comprimido contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida.  
Excipientes con efecto conocido: lactosa anhidra; cada comprimido contiene 116,00 mg de lactosa anhidra

Olmesartán/Hidroclorotiazida Apotex 20mg/25mg comprimidos recubiertos con película:  
Cada comprimido contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo y 25 mg de hidroclorotiazida.  
Excipientes con efecto conocido: lactosa anhidra; cada comprimido contiene 103,00 mg de lactosa anhidra  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Olmesartán/Hidroclorotiazida Apotex 20mg/12,5mg: comprimidos recubiertos con película de color amarillo-rojizo, forma redondeada, biconvexos, con la inscripción “APO” en una cara y “20” sobre “12,5” en la otra cara. El diámetro nominal es de 8,20mm y el espesor nominal es de 3,80mm.

Olmesartán/Hidroclorotiazida Apotex 20mg/25mg: comprimidos recubiertos con película de color rosa, forma redondeada, biconvexos, con la inscripción “APO” en una cara y “20” sobre “25” en la otra cara. El diámetro nominal es de 8,20mm y el espesor nominal es de 3,80mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

La combinación de dosis fija de olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida, está indicada en pacientes adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán medoxomilo solo.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos

La combinación olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida no está indicada como terapia inicial, debe utilizarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con 20 mg de olmesartán medoxomilo en monoterapia. Olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida se administra una vez al día con o sin alimentos.

Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia con 20 mg de olmesartán medoxomilo a la combinación de dosis fija, teniendo en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo de olmesartán medoxomilo se alcanza a las 8 semanas del inicio de la terapia (ver sección 5.1). Se recomienda la titulación de los componentes individuales.

En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por la dosis óptima de 20 mg de la monoterapia con olmesartán medoxomilo, pueden administrarse 20 mg de olmesartán medoxomilo / 12,5 mg de hidroclorotiazida

En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por la dosis de 20 mg de olmesartán /12,5 mg de hidroclorotiazida, pueden administrarse 20 mg de olmesartán /25 mg de hidroclorotiazida.

#### *Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)*

En personas mayores se recomienda la misma dosis de la combinación que en adultos.

#### *Insuficiencia renal*

Cuando olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida se utiliza en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min), se aconseja una monitorización periódica de la función renal (ver sección 4.4). Olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia hepática*

Olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática 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 una monitorización cuidadosa 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.

Olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3, 5.2), colestasis y obstrucción biliar (ver sección 4.3).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

### 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 debe tomar a la misma hora cada día

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a otros fármacos derivados de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.
- Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de olmesartán medoxomilo con productos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

##### **Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo fallo renal agudo). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera absolutamente necesaria la terapia de bloqueo dual, esto sólo debería ocurrir bajo supervisión de un especialista y estar sujetas a una estrecha vigilancia frecuente de la función renal, electrolitos y de la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

##### **Depleción de volumen intravascular**

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida.

##### **Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona**

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

##### **Hipertensión renovascular**

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

##### **Insuficiencia renal y trasplante de riñón**

Olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min < 60 ml/min). No obstante, en dichos pacientes Olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida se debe administrar con precaución y se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diurético. No se dispone de experiencia en la administración de Olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente.

No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente.

##### **Insuficiencia hepática**

Actualmente no hay experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.2). El uso de olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis y obstrucción biliar (ver secciones 4.3, 5.2).

### **Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrófica obstructiva**

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 / hidroclorotiazida en dichos pacientes.

### **Efectos metabólicos y endocrinos**

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales en pacientes diabéticos (ver sección 4.5). Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son efectos adversos asociados al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes.

### **Desequilibrio electrolítico**

Al igual que en todos los casos en los que el paciente recibe terapia diurética, se deberán efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos (ver sección 4.8).

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH (ver sección 4.5).

Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) a causa del componente olmesartán medoxomilo de olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control adecuado de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución (ver sección 4.5).

No hay evidencia de que olmesartán medoxomilo reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia. Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presentan edemas.

### **Litio**

Al igual que con otros medicamentos que contienen antagonistas de los receptores de la angiotensina II y tiazidas en combinación, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida y litio (ver sección 4.5).

### **Diferencias étnicas**

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

### **Test antidopaje**

Este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en los test antidopaje.

### **Embarazo**

No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica (ver secciones 4.3 y 4.6).

### **Cáncer de piel no-melanoma**

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

### **Otros**

Existe siempre un riesgo de que una disminución excesiva de la presión arterial en aterosclerosis general, en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica pueda provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos.

Se ha descrito exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

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

### **Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida:**

#### ***Uso concomitante no recomendado***

#### *Litio:*

Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, raramente, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida y litio (ver sección 4.4). Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

#### **Uso concomitante que requiere precaución**

##### *Baclofeno:*

Puede potenciar el efecto antihipertensivo.

##### *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:*

Los AINE (es decir, ácido acetilsalicílico (> 3g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o personas mayores con función renal comprometida) la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de fármacos que inhiben la ciclo-oxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en las personas mayores.

Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica

#### **Uso concomitante a tener en cuenta**

##### *Amifostina:*

Puede potenciar el efecto antihipertensivo.

##### *Otros agentes antihipertensivos:*

El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

##### *Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:*

Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

#### **Interacciones potenciales relacionadas con olmesartan medoxomilo**

#### **Uso concomitante no recomendado**

##### *Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:*

En base a la experiencia con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico (ver sección 4.4). Si un medicamento que afecta a los niveles de potasio tiene que prescribirse en combinación con olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

#### **Información adicional**

Se observó una reducción modesta 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 y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.

Olmesartán no produjo efectos inhibitorios in vitro 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 hidroclorotiazida**

### ***Uso concomitante no recomendado***

#### *Medicamentos que afectan a los niveles de potasio*

El efecto reductor de potasio de la hidroclorotiazida (ver sección 4.4) puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

### **Uso concomitante con precaución**

#### *Sales de calcio:*

Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se deben prescribir suplementos de calcio, deben controlarse los niveles plasmáticos de calcio y ajustar convenientemente la dosis de calcio.

#### *Resinas colestiramina y colestipol:*

La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

#### *Glucósidos digitálicos:*

La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

#### *Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:*

Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difenamilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.).

#### *Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):*

El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.

#### *Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno):*

Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

#### *Fármacos antidiabéticos (antidiabéticos orales e insulina):*

El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético (ver sección 4.4).

*Metformina:*

La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.

*Betabloqueantes y diazóxido:*

El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

*Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina):*

El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

*Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona y alopurinol):*

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

*Amantadina:*

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

*Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato):*

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

*Salicilatos:*

En caso de dosis altas de salicilatos, la hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.

*Metildopa:*

Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

*Ciclosporina:*

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota.

*Tetraciclinas:*

La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Dado los efectos que tienen los componentes individuales de esta combinación sobre el embarazo, no se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

*Olmesartán medoxomilo:*



No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de los antagonistas de los receptores 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 la ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de los receptores 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, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores 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 los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en el hombre (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver también 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Si se ha producido exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo.

Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión (ver también secciones 4.3 y 4.4).

#### *Hidroclorotiazida:*

La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacenta y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe usar en edema gestacional, hipertensión gestacional o pre-eclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe usar para hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras, en las que no se pueden usar otros tratamientos

#### Lactancia

##### *Olmesartán medoxomilo:*

No se recomienda olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida durante la lactancia, debido a que no se dispone de información relativa al uso de olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida 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.

##### *Hidroclorotiazida:*

Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se toma olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible.

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

Olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida tienen una pequeña o moderada influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga, lo que puede alterar la capacidad de reacción.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida son cefalea (2,9%), mareo (1,9%) y fatiga (1,0%).

Hidroclorotiazida puede causar o exacerbar depleción del volumen, lo cual puede dar lugar a un desequilibrio electrolítico (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos con 1.155 pacientes tratados con la combinación de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida en dosis de 20 mg/12,5 mg o 20 mg/25 mg, y en 466 pacientes tratados con placebo hasta 21 meses, la frecuencia global de reacciones adversas con la terapia de combinación olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida fue similar a la del placebo. Las interrupciones debidas a reacciones adversas también fueron similares para olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg (2%) y placebo (3%). La frecuencia global de reacciones adversas de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida frente a placebo pareció no estar relacionada con la edad (< 65 años frente a  $\geq$  65 años), sexo o raza, si bien la frecuencia de aparición de mareo fue algo superior en los pacientes con edad mayor o igual a 75 años.

Además, la seguridad de las combinaciones a dosis altas de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida fue investigada en ensayos clínicos en 3.709 pacientes que recibieron olmesartán medoxomilo en combinación con hidroclorotiazida en dosis de 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg.

Las reacciones adversas de olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida de los ensayos clínicos, de los estudios de seguridad tras la autorización y las notificadas de forma espontánea se resumen en la tabla de abajo, así como las reacciones adversas de los componentes individuales olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida, en base al perfil de seguridad conocido de estas sustancias.

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

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA     | Reacciones adversas             | Frecuencia                                 |            |      |
|---|---------------------------------|--|------------|------|
|   |                                 | Olmesartan medoxomil/<br>Hidroclorotiazida | Olmesartan | HCTZ |
| Infecciones e infestaciones                     | Sialoadenitis                   |  |            | Rara |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia aplásica                 |  |            | Rara |
|   | Depresión de médula ósea        |  |            | Rara |
|   | Anemia hemolítica               |  |            | Rara |
|   | Leucopenia                      |  |            | Rara |
|   | Neutropenia/<br>Agranulocitosis |  |            | Rara |
|   | Trombocitopenia                 |  | Poco       | Rara |

|  |  |                |                |                |
|--|--|----------------|----------------|----------------|
|  |  |                | frecuente      |                |
| Trastornos del sistema inmunológico          | Reacciones anafilácticas                                   |                | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia   |                |                | Poco frecuente |
|  | Glucosuria   |                |                | Frecuente      |
|  | Hipercalcemia  |                |                | Frecuente      |
|  | Hipercolesterolemia  | Poco frecuente |                | Muy frecuente  |
|  | Hiperglicemia  |                |                | Frecuente      |
|  | Hiperpotasemia   |                | Rara           |                |
|  | Hipertrigliceridemia                                       | Poco frecuente | Frecuente      | Muy frecuente  |
|  | Hiperuricemia  | Poco frecuente | Frecuente      | Muy frecuente  |
|  | Hipocloremia   |                |                | Frecuente      |
|  | Alcalosis hipoclorémica                                    |                |                | Muy raro       |
|  | Hipopotasemia  |                |                | Frecuente      |
|  | Hipomagnesemia   |                |                | Frecuente      |
|  | Hiponatremia   |                |                | Frecuente      |
|  | Hiperamilasemia  |                |                | Frecuente      |
| Trastornos psiquiátricos                     | Apatía   |                |                | Rara           |
|  | Depresión  |                |                | Rara           |
|  | Inquietud  |                |                | Rara           |
|  | Alteraciones del sueño                                     |                |                | Rara           |
| Trastornos del sistema nervioso              | Estado confusional   |                |                | Frecuente      |
|  | Convulsiones   |                |                | Rara           |
|  | Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia) | Rara           |                |                |
|  | Mareo/aturdimiento   | Frecuente      | Frecuente      | Frecuente      |
|  | Cefalea  | Frecuente      | Frecuente      | Rara           |
|  | Pérdida de apetito   |                |                | Poco frecuente |
|  | Parestesia   |                |                | Rara           |
|  | Mareo postural   | Poco frecuente |                |                |
|  | Somnolencia  | Poco frecuente |                |                |
|  | Sincope  | Poco frecuente |                |                |
| Trastornos oculares                          | Disminución de lagrimeo                                    |                |                | Rara           |
|  | Visión borrosa transitoria                                 |                |                | Rara           |
|  | Empeoramiento de la Myopia existente                       |                |                | Poco frecuente |
|  | Xantopsia  |                |                | Rara           |

|   |  |                |                |                |
|---|--|----------------|----------------|----------------|
| Trastornos del oído y laberinto                     | Vertigo  | Poco frecuente | Poco frecuente | Rara           |
| Trastornos cardiacos                                | Angina de pecho                                      |                | Poco frecuente |                |
|   | Arritmias cardiacas                                  |                |                | Rara           |
|   | Palpitaciones  | Poco frecuente |                |                |
| Trastornos vasculares                               | Embolia  |                |                | Rara           |
|   | Hipotensión  | Poco frecuente | Rara           |                |
|   | Angeítis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea) |                |                | Rara           |
|   | Hipotensión ortostática                              | Poco frecuente |                | Poco frecuente |
|   | Trombosis  |                |                | Rara           |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Bronquitis   |                | Frecuente      |                |
|   | Tos  | Poco frecuente | Frecuente      |                |
|   | Disnea   |                |                | Rara           |
|   | Neumonía intersticial                                |                |                | Rara           |
|   | Faringitis   |                | Frecuente      |                |
|   | Edema pulmonar                                       |                |                | Rare           |
|   | Dificultad respiratoria                              |                |                | Poco frecuente |
| Trastornos gastrointestinales                       | Rinitis  |                | Frecuente      |                |
|   | Dolor abdominal                                      | Poco frecuente | Frecuente      | Frecuente      |
|   | Estreñimiento  |                |                | Frecuente      |
|   | Diarrea  | Poco frecuente | Frecuente      | Frecuente      |
|   | Dispepsia  | Poco frecuente | Poco frecuente |                |
|   | Irritación gástrica                                  |                |                | Frecuente      |
|   | Gastroenteritis                                      |                | Frecuente      |                |
|   | Meteorismo   |                |                | Frecuente      |
|   | Nausea   | Poco frecuente | Frecuente      | Frecuente      |
|   | Pancreatitis   |                |                | Rara           |
|   | Ileo paralítico                                      |                |                | Muy raro       |
| Vómitos   | Poco frecuente                                       | Poco frecuente | Frecuente      |                |
| Trastornos hepatobiliares                           | Colecistitis aguda                                   |                |                | Rara           |
|   | Ictericia (ictericia colestática intrahepática)      |                |                | Rara           |

|  |   |                |                |                |
|--|---|----------------|----------------|----------------|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          | Dermatitis alérgica                       |                | Poco frecuente |                |
|  | Reacciones cutáneas anafilácticas         |                |                | Rara           |
|  | Edema angioneurótico                      | Rara           | Rara           |                |
|  | Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo |                |                | Rara           |
|  | Eczema                                    | Poco frecuente |                |                |
|  | Eritema                                   |                |                | Poco frecuente |
|  | Exantema                                  |                | Poco frecuente |                |
|  | Reacciones de fotosensibilidad            |                |                | Poco frecuente |
|  | Pruritus                                  |                | Poco frecuente | Poco frecuente |
|  | Purpura                                   |                |                | Poco frecuente |
|  | Rash                                      | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
|  | Reactivación de lupus eritematoso cutáneo |                |                | Rara           |
|  | Necrolisis epidérmica tóxica              |                |                | Rara           |
|  | Urticaria                                 | Rara           | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia                                 | Poco frecuente |                |                |
|  | Artritis                                  |                | Frecuente      |                |
|  | Dolor de espalda                          | Poco frecuente | Frecuente      |                |
|  | Espasmos musculares                       | Poco frecuente | Rara           |                |
|  | Debilidad muscular                        |                |                | Rare           |
|  | Mialgia                                   | Poco frecuente | Poco frecuente |                |
|  | Dolor de extremidades                     | Poco frecuente |                |                |
|  | Paresia                                   |                |                | Rara           |
|  | Dolor óseo                                |                | Frecuente      |                |
| Trastornos renales y urinarios                         | Fallo renal agudo                         | Rara           | Rara           |                |
|  | Hematuria                                 | Poco frecuente | Frecuente      |                |
|  | Nefritis intersticial                     |                |                | Rara           |
|  | Insuficiencia renal                       |                | Rara           |                |
|  | Disfunción renal                          |                |                | Rara           |
|  | Infección del tracto                      |                | Frecuente      |                |

|   |  |                |                |                |
|---|--|----------------|----------------|----------------|
|   | urinario                                   |                |                |                |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   | Disfunción eréctil                         | Poco frecuente |                | Poco frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia                                    | Frecuente      | Poco frecuente |                |
|   | Dolor torácico                             | Frecuente      | Frecuente      |                |
|   | Edema facial                               |                | Poco frecuente |                |
|   | Fatiga                                     | Frecuente      | Frecuente      |                |
|   | Fiebre                                     |                |                | Rara           |
|   | Síntomas parecidos a los de la gripe       |                | Frecuente      |                |
|   | Letargia                                   |                | Rara           |                |
|   | Malestar                                   | Rara           | Poco frecuente |                |
|   | Dolor                                      |                | Frecuente      |                |
|   | Edema periférico                           | Frecuente      | Frecuente      |                |
|   | Debilidad                                  | Poco frecuente |                |                |
| Exploraciones complementarias                                     | Aumento de alanina aminotransferasa        | Poco frecuente |                |                |
|   | Aumento de aspartato aminotransferasa      | Poco frecuente |                |                |
|   | Aumento de calcio en sangre                | Poco frecuente |                |                |
|   | Aumento de creatina en sangre              | Poco frecuente | Rara           | Frecuente      |
|   | Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre |                | Frecuente      |                |
|   | Aumento de glucosa en sangre               | Poco Frecuente |                |                |
|   | Disminución del hematocrito en sangre      | Rara           |                |                |
|   | Disminución de hemoglobina en sangre       | Rara           |                |                |
|   | Aumento de lípidos en sangre               | Poco Frecuente |                |                |
|   | Disminución de potasio en sangre           | Poco Frecuente |                |                |
|   | Aumento de potasio en sangre               | Poco Frecuente |                |                |
|   | Aumento de urea en                         | Poco Frecuente | Frecuente      | Frecuente      |



|  |  |                |           |             |
|--|--|----------------|-----------|-------------|
|  | sangre   |                |           |             |
|  | Aumento de nitrógeno ureico en sangre  | Rara           |           |             |
|  | Aumento de ácido úrico en sangre   | Rara           |           |             |
|  | Aumento de gamma glutamil transferasa  | Poco frecuente |           |             |
|  | Aumento de enzimas hepáticas   |                | Frecuente |             |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) | Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)<br>Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1). |                |           | No conocida |

Se han notificado casos aislados de rabiomilosis en pacientes que están tomando antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

#### 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 de 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: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

#### 4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre los efectos o tratamiento de la sobredosis con olmesartán medoxomilo / hidrocortiazida. En caso de sobredosis se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas se sugiere inducción de emesis y/o lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y líquidos.

Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán medoxomilo serían hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia. La sobredosis con hidrocortiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación debido a la diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o acentuar las arritmias cardíacas asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

No hay información disponible sobre la dializabilidad de olmesartán o hidrocortiazida.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II y diuréticos, código ATC: C09D A 08.

#### Mecanismo de acción

Olmesartan medoxomilo/ hidroclorotiazida es una combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, olmesartan medoxomilo, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La combinación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, disminuyendo la presión arterial en mayor grado que cada componente por separado.

Una dosis diaria de olmesartan medoxomilo/ hidroclorotiazida proporciona una disminución gradual y eficaz de la presión arterial durante el intervalo de dosis de 24 horas.

Olmesartán medoxomilo es un antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1) activo por vía oral. 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 cierta 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 proporciona 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

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. El mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos no se conoce completamente. Las tiazidas afectan al mecanismo de la reabsorción tubular renal de electrolitos, aumentando directamente la excreción de sodio y cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y la secreción de aldosterona, con los consecuentes aumentos de pérdidas de potasio y bicarbonato en orina, y disminución de potasio en suero. La unión renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II, por lo tanto, la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II tiende a contrarrestar la pérdida de potasio asociada a los diuréticos tiazídicos. Tras la administración de hidroclorotiazida la diuresis comienza a las 2 horas aproximadamente y el efecto máximo se alcanza en unas 4 horas tras la dosis, mientras que la acción dura de 6 a 12 horas aproximadamente

Estudios epidemiológicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida en monoterapia reduce el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ ( $\geq 50.000$  mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000mg) (ver también sección 4.4).

### Eficacia clínica y seguridad

La combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida produce disminución aditiva de la presión arterial, que generalmente aumenta con la dosis de cada componente.

En los datos agrupados de los estudios clínicos controlados con placebo, la administración de asociaciones de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida en dosis de 20 mg/12,5 mg y 20 mg/25 mg mostró reducciones medias de la presión arterial sistólica/diastólica de 12/7 mm Hg y 16/9 mm Hg, respectivamente, una vez restada la reducción del efecto placebo. La edad y el sexo no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la respuesta al tratamiento con la combinación olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida.

La administración de 12,5 mg y 25 mg de hidroclorotiazida en pacientes insuficientemente controlados con la monoterapia de olmesartán medoxomilo 20 mg produjo reducciones adicionales de la presión arterial sistólica/diastólica en 24 horas, de 7/5 mm Hg y 12/7 mm Hg, respectivamente, medidas mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial, en relación a los valores de la monoterapia con olmesartán medoxomilo. Las reducciones medias adicionales de la presión arterial sistólica/diastólica en concentraciones mínimas de fármaco, comparadas con los valores basales de la monoterapia, medidas de la forma convencional, fueron 11/10 mm Hg y 16/11 mm Hg, respectivamente.

La eficacia de la terapia de combinación de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo (un año). La supresión del tratamiento con olmesartán medoxomilo, con o sin tratamiento concomitante con hidroclorotiazida, no produjo hipertensión de rebote.

Los efectos de la combinación de dosis fija de olmesartán medoxomilo / hidroclorotiazida sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular son actualmente desconocidos.

Dos grandes ensayos controlados y aleatorizados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEFRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han examinado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA 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 de evidencia de daño de órgano

VA NEFRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún efecto beneficioso significativo sobre los resultados renales y / o cardiovasculares ni sobre la mortalidad, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda y / o hipotensión, en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En consecuencia, , no deben utilizarse concomitantemente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética

ALTITUDE ( Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para estudiar los beneficios en la adición de aliskiren a una terapia estándar de inhibidores ECA 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 terminó antes de tiempo debido a un mayor riesgo de resultados adversos. Muerte cardiovascular y accidente cerebrovascular fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo placebo y los efectos adversos y efectos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de aliskiren que en el grupo placebo.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

#### Olmesartán medoxomilo:

Olmesartán medoxomilo es un profármaco que se convierte rápidamente en un metabolito farmacológicamente activo, olmesartán, por acción de esterases 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 olmesartán desde los comprimidos fue del 25,6%.

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

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

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

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).

#### Hidroclorotiazida:

Tras la administración oral de la combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida, la mediana de tiempo para alcanzar la concentración máxima de hidroclorotiazida fue de 1,5 a 2 horas.

Hidroclorotiazida se une a las proteínas plasmáticas en un 68% y su volumen de distribución aparente es de 0,83 – 1,14 l/kg.

### Metabolismo o Biotransformación

#### Olmesartán medoxomilo:

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 <sup>14</sup>C, se excretó en orina un 10 - 16% de la radioactividad administrada (en su mayor parte a las 24 horas de 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.

#### Hidroclorotiazida:

La hidroclorotiazida no se metaboliza en el hombre y se excreta casi totalmente de forma inalterada por la orina. Aproximadamente el 60% de la dosis oral se elimina de forma inalterada a las 48 horas. El aclaramiento renal es aproximadamente de 250 – 300 ml/min. La vida media de eliminación terminal de hidroclorotiazida es de 10 – 15 horas.

#### **Olmesartan medoxomilo/hidroclorotiazida**

La biodisponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida se reduce alrededor de un 20% cuando se administra conjuntamente con olmesartán medoxomilo, sin que ello comporte relevancia clínica. La cinética de olmesartán permanece inalterada por la administración conjunta de hidroclorotiazida.

#### **Farmacocinética en poblaciones especiales**

##### *Personas mayores (65 años o mayores):*

En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumentó aproximadamente un 35% en las personas mayores (65 – 75 años) y aproximadamente un 44% en las personas muy mayores ( $\geq 75$  años) en comparación con el grupo de menor edad (ver sección 4.2).

Los limitados datos disponibles sugieren que el aclaramiento sistémico de hidroclorotiazida se reduce tanto en las personas mayores sanas como en personas mayores hipertensas, en comparación con los voluntarios jóvenes sanos.

##### *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, 4.3, 4.4).

La dosis máxima de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es de 20 mg al día. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min).

La vida media de la hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

##### *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<sub>max</sub> de olmesartán fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos.

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 puede exceder los 20 mg al día. Olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4).

La insuficiencia hepática no afecta significativamente la farmacocinética de hidroclorotiazida.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El potencial tóxico de la combinación de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida se evaluó en estudios de toxicidad tras la administración de dosis orales repetidas en ratas y perros durante 6 meses.

Como sucede con cada principio activo y con otros medicamentos de esta clase, el principal órgano toxicológico diana de la combinación fue el riñón. La combinación de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida indujo cambios renales funcionales (aumentos de nitrógeno ureico y de creatinina en suero). Dosis elevadas produjeron degeneración y regeneración tubular en riñones de rata y perro, probablemente por un cambio en la hemodinamia renal (reducción de la perfusión renal resultante de la hipotensión con hipoxia tubular y degeneración tubular celular). Además, la combinación olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida produjo una reducción de los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) y una disminución del peso del corazón en ratas. Estos efectos también se han observado en otros antagonistas de los receptores AT1 e inhibidores de la ECA, y parecen haber sido inducidos por la acción farmacológica de dosis elevadas de olmesartán medoxomilo y parecen no ser relevantes en el hombre a las dosis terapéuticas recomendadas.

Los estudios de genotoxicidad realizados con la combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida además de con cada uno de los principios activos, no han revelado indicios de actividad genotóxica clínicamente relevante.

El potencial carcinogénico de la combinación olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida no se ha investigado, ya que no hubo evidencia de efectos carcinogénicos relevantes con los dos componentes de forma separada en las condiciones de uso clínico.

No hubo indicios de teratogenicidad en ratones y ratas tratados con la combinación olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida. Como era de esperar con medicamentos de esta clase, se ha observado toxicidad fetal en ratas, manifestada por la reducción significativa del peso corporal fetal, cuando se trataron las ratas durante la gestación con la combinación olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida (ver secciones 4.3, 4.6).

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo:

Hidroclorotiazida  
Lactosa anhidra  
Celulosa microcristalina  
Crospovidona  
Estearato de magnesio 1

#### Recubrimiento:

Hipromelosa  
Hidroxipropil celulosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo  
Óxido de hierro rojo

### 6.2. Incompatibilidades

No procede

### 6.3. Periodo de validez

24 meses



#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster Alu/Alu conteniendo 28, 98 o 500 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Apotex Europe, B.V.  
Archimedesweg 2,  
2333 CN Leiden  
Países Bajos

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

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

Marzo 2015

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**