

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olmesartán Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Olmesartán Mylan 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Olmesartán Mylan 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Olmesartán medoxomilo

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de olmesartán medoxomilo
Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo
Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Olmesartán Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos, biconvexos y con borde biselado, con la inscripción **M** en un lado y **O1** en el otro.

Olmesartán Mylan 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos, biconvexos y con borde biselado, con la inscripción **M** en un lado y **O2** en el otro.

Olmesartán Mylan 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos, biconvexos y con borde biselado, con la inscripción **M** en un lado y **O4** en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

Tratamiento de hipertensión en niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años de edad.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis inicial recomendada de olmesartán medoxomilo es de 10 mg una vez al día. En pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente con la dosis anterior, se podrá incrementar la dosis a 20 mg al día, como dosis óptima. Si se requiere una reducción adicional de la presión arterial, la dosis de olmesartán medoxomilo se puede aumentar hasta un máximo de 40 mg al día o puede añadirse hidroclorotiazida al tratamiento.

El efecto hipotensor de olmesartán medoxomilo se evidencia a las 2 semanas de iniciar el tratamiento y alcanza su punto máximo aproximadamente a las 8 semanas. Esto se debe tener en cuenta si se plantea un cambio del régimen de dosis en cualquier paciente.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

En pacientes de edad avanzada generalmente no se requiere un ajuste de la dosis (para recomendación de dosis en pacientes con insuficiencia renal ver más adelante). En aquellos casos en los que se requiera una modificación al alza de la posología hasta la dosis máxima de 40 mg al día, se debe monitorizar minuciosamente la presión arterial.

Insuficiencia renal

La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 20 - 60 ml/min) es de 20 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, dada la limitada experiencia con dosis superiores en este grupo de pacientes. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min), ya que sólo se tiene una experiencia limitada en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de las dosis recomendadas. 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 severa, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con obstrucción biliar no debe utilizarse olmesartán medoxomilo (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años de edad

La dosis inicial recomendada de olmesartán medoxomilo en niños de 6 a menos de 18 años de edad es de 10 mg una vez al día. En niños cuya presión arterial no se controla adecuadamente con esta dosis, la dosis de olmesartán medoxomilo se podrá aumentar a 20 mg una vez al día. Si se requiere una reducción adicional de la presión arterial, en niños de > 35 kg de peso, la dosis de olmesartán medoxomilo podrá incrementarse a un máximo de 40 mg. En niños de < 35 kg de peso, la dosis diaria no debe superar los 20 mg.

Otra población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de olmesartán en niños de entre 1 y 5 años. Los datos disponibles en este momento se describen en las secciones 4.8 y 5.1 pero no se puede realizar ninguna recomendación sobre la posología.

Olmesartán medoxomilo no se debe usar en niños menores de 1 año por motivos de seguridad y porque no se dispone de datos en este grupo de edad.

Forma de administración:

Para favorecer el cumplimiento, se recomienda tomar Olmesartán Mylan aproximadamente a la misma hora cada día, con o sin alimentos, por ejemplo a la hora del desayuno. El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). El comprimido no se debe masticar.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

Obstrucción biliar (ver sección 5.2).

El uso simultáneo de Olmesartán Mylan con productos que contengan aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Otras afecciones 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 otros medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda. No hay que descartar posibles efectos similares con antagonistas del receptor de la angiotensina II.

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:

Se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina en caso de administrar olmesartán medoxomilo a pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2). No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán medoxomilo a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (es decir, aclaramiento de creatinina < 12 ml/min).

Insuficiencia hepática:

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa, y por tanto, el uso de olmesartán medoxomilo no se recomienda en este grupo de pacientes (para las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, ver sección 4.2).

Hiperpotasemia:

El empleo de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia. El riesgo, que puede ser fatal, está incrementado en pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con diabetes, en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio, y/o en pacientes con procesos intercurrentes.

Antes de considerar el empleo concomitante de los medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, se debe evaluar la relación beneficio-riesgo y considerar otras alternativas. [ver también la siguiente sección “Bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)”].

Los principales factores de riesgo que se deben considerar para la hiperpotasemia son:

- Diabetes, insuficiencia renal, edad (> 70 años).
- Combinación con uno o más medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Algunos medicamentos o grupos terapéuticos de medicamentos pueden provocar una hiperpotasemia: sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo inhibidores selectivos de COX-2), heparina, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim.
- Procesos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la función renal (ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (ejemplo, isquemia aguda de las extremidades, rabdomiólisis, traumatismo extenso).

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

Litio:

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda la combinación de litio y olmesartán medoxomilo (ver sección 4.5).

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 inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en dichos pacientes.

Enteropatía tipo esprúe:

Con frecuencia muy rara, se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso importante en pacientes que toman olmesartán después de pocos meses a años de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (ej. un gastroenterólogo).

Diferencias étnicas:

Al igual que ocurre con los otros antagonistas 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 otras razas, posiblemente a causa de una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Embarazo:

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

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existen indicios de que el uso simultáneo de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno incrementa el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y reducción de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por ello, no se recomienda el doble bloqueo del SRAA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera que el tratamiento por doble bloqueo es absolutamente necesario, solo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y con supervisión atenta y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial. No deben utilizarse inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II simultáneamente en pacientes con nefropatía diabética.

Otros:

Al igual que sucede con cualquier antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Efectos de otros medicamentos sobre olmesartán medoxomilo:*Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores 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, sustitutivos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina) puede producir un aumento de potasio en plasma (ver sección 4.4). Por lo tanto, no se recomienda dicho uso concomitante.

Otros medicamentos antihipertensivos:

El uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos puede aumentar el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo.

Inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II o aliskireno:

Los datos de ensayos clínicos han demostrado que el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno se asocia a un aumento de la frecuencia de acontecimientos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y reducción de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo fármaco que actúe sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

Los AINE (incluyendo el ácido acetilsalicílico a dosis > 3 g/día y también los inhibidores COX-2) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II pueden actuar sinérgicamente disminuyendo la filtración glomerular. El riesgo del uso concomitante de AINE y antagonistas de la angiotensina II es la aparición de insuficiencia renal aguda. Se recomienda la monitorización de la función renal al comienzo del tratamiento, así como la hidratación regular del paciente.

Además, el tratamiento concomitante puede reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, ocasionando pérdida parcial de su eficacia.

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:

La administración conjunta con colesevelam hidrocloreto, agente secuestrador de ácidos biliares, reduce la exposición del sistema y los picos de concentración plasmática de olmesartán y reduce la $t_{1/2}$. La administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de la de colesevelam hidrocloreto disminuyó el efecto de interacción del fármaco. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo como mínimo 4 horas antes de la de colesevelam hidrocloreto (ver sección 5.2).

Otros medicamentos:

Después del tratamiento con un antiácido (hidróxido de magnesio y aluminio) se observó una leve reducción de la biodisponibilidad de olmesartán. La administración conjunta de warfarina y de digoxina no afectó a la farmacocinética de olmesartán.

Efectos de olmesartán medoxomilo sobre otros medicamentos:

Litio:

Se ha descrito aumento reversible 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 antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán medoxomilo 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.

Otros medicamentos:

Los medicamentos investigados en estudios clínicos específicos en voluntarios sanos incluyen warfarina, digoxina, un antiácido (hidróxido de aluminio y magnesio), hidroclorotiazida y pravastatina. No se observaron interacciones clínicamente relevantes y, en particular, olmesartán medoxomilo no tuvo efecto significativo en la farmacocinética y farmacodinamia de warfarina ni en la farmacocinética de digoxina.

Olmesartán no tuvo efectos inhibitorios clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450 *in vitro*: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y tuvo un mínimo o ningún efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. Por lo tanto, no se realizaron estudios de interacción *in vivo*

con inhibidores e inductores del enzima citocromo P450 y no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriores.

Población pediátrica:

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Se desconoce si las interacciones en niños son similares a las de los adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En estudios en animales no se han demostrado efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

Embarazo

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

Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en el ser humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver también 5.3).

Si se ha producido exposición a antagonistas de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión (ver también secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes, pero se desconoce si olmesartán se excreta en la leche materna. No se recomienda olmesartán medoxomilo durante la lactancia, debido a que no se dispone de información relativa al uso de olmesartán medoxomilo 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Olmesartán Mylan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga, lo que puede alterar la capacidad de reacción.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Olmesartán Mylan son cefalea (7,7%), síntomas parecidos a los de la gripe (4,0%) y mareo (3,7%).

En ensayos de monoterapia controlados con placebo, la única reacción adversa que estaba relacionada inequívocamente con el tratamiento fue el mareo (con una incidencia del 2,5% en olmesartán medoxomilo y del 0,9% en placebo).

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

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas de Olmesartán Mylan 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.

Se ha utilizado la siguiente terminología para clasificar la aparición de reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

<i>MedDRA Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Reacciones adversas</i>	<i>Frecuencia</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia	Frecuente
	Hiperuricemia	Frecuente
	Hiperpotasemia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Cefalea	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bronquitis	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Tos	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Gastroenteritis	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
	Náuseas	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente
	Enteropatía tipo esprúe (ver sección 4.4)	Muy rara

Trastornos hepato biliares	Hepatitis autoinmune*	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Poco frecuente
	Dermatitis alérgica	Poco frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Erupción	Poco frecuente
	Prurito	Poco frecuente
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente
	Espasmos musculares	Rara
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Fallo renal agudo	Rara
	Insuficiencia renal	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor	Frecuente
	Dolor en el pecho	Frecuente
	Edema periférico	Frecuente
	Síntomas parecidos a los de la gripe	Frecuente
	Fatiga	Frecuente
	Edema facial	Poco frecuente
	Astenia	Poco frecuente
	Malestar	Poco frecuente
	Letargia	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de enzimas hepáticas	Frecuente
	Aumento de la urea en sangre	Frecuente
	Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	Frecuente
	Aumento de la creatinina en sangre	Rara

*Se han notificado casos de hepatitis autoinmune con una latencia de pocos meses a años después de la comercialización, que fueron reversibles tras la retirada del olmesartán.

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

Información adicional en poblaciones especiales

En pacientes de edad avanzada, la frecuencia de casos de hipotensión se incrementa ligeramente de rara a poco frecuente.

Población pediátrica:

Se supervisó la seguridad de olmesartán en 361 niños y adolescentes, entre 1 y 17 años durante 2 ensayos clínicos. Aunque la naturaleza y gravedad de los acontecimientos adversos es similar a la de los adultos, la frecuencia de los siguientes acontecimientos adversos es superior en la población pediátrica:

- La epistaxis es un acontecimiento adverso común en niños (es decir, de $\geq 1/100$ a $< 1/10$) que no se ha observado en adultos.
- Durante las 3 semanas de estudio a doble ciego, la incidencia de mareos y cefaleas causadas por el tratamiento casi se duplicó en los niños de entre 6 y 17 años en el grupo de dosis altas de olmesartán.

El perfil de seguridad general para pacientes pediátricos de olmesartán medoxomilo no varía significativamente del perfil de seguridad para adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Sólo se dispone de información limitada con respecto a la sobredosificación en seres humanos. El efecto más probable de la sobredosificación es la hipotensión. En caso de sobredosis, se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de soporte.

No hay información disponible sobre la dializabilidad de olmesartán.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II, simples. Código ATC: C09C A 08.

Mecanismo de acción / Efectos farmacodinámicos

Olmesartán medoxomilo es un potente antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (tipo AT₁) activo por vía oral. Es esperable el bloqueo de todas las acciones de la angiotensina II mediadas por los receptores AT₁ independientemente 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, así como disminución de las concentraciones plasmáticas de aldosterona.

La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel fundamental en la fisiopatología de la hipertensión vía receptores de tipo 1 (AT₁).

Eficacia clínica y seguridad

En hipertensión, olmesartán medoxomilo produce una disminución dosis-dependiente y de larga duración de la presión arterial. No hay indicios de hipotensión tras la primera dosis, ni de taquifilaxia durante el tratamiento prolongado, ni de efecto hipertensor 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 alcanzan a las 8 semanas del inicio del tratamiento, si bien el efecto reductor de la presión arterial ya es evidente después de 2

semanas de tratamiento. En caso de utilización junto con hidroclorotiazida, la disminución de la presión arterial es aditiva y la administración conjunta es bien tolerada.

El efecto de olmesartán sobre la mortalidad y morbilidad no es todavía conocido.

El estudio "Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention" (ROADMAP) realizado en 4447 pacientes con diabetes tipo 2, normoalbuminuria y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, investigó si el tratamiento con olmesartán podía retrasar la aparición de microalbuminuria. Durante un seguimiento de una duración media de 3,2 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo junto con otros agentes antihipertensivos, exceptuando los inhibidores de la ECA o ARA.

El estudio demostró, para el criterio de valoración principal, una reducción significativa del riesgo en el tiempo de aparición de microalbuminuria a favor de olmesartán. Después del ajuste por diferencia de la presión arterial, esta reducción del riesgo ya no era estadísticamente significativa. El 8,2 % (178 de 2160) de los pacientes en el grupo olmesartán y el 9,8 % (210 de 2139) en el grupo placebo desarrollaron microalbuminuria.

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

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

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

En dos ensayos aleatorizados, extensos y controlados, "ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial" (ONTARGET) y "The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes" (VA NEPHRON-D), se ha examinado el uso de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de la angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes tipo 2 con indicios de daño en órganos terminales. VA NEPHRON-D fue un estudio realizado en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no han mostrado un beneficio significativo en los desenlaces renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión frente a la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Por lo tanto, no deben utilizarse inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II simultáneamente en pacientes con nefropatía diabética.

El estudio "Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints" (ALTITUDE) se diseñó para analizar el beneficio de la adición de aliskireno a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio finalizó de forma prematura debido a un incremento de los desenlaces adversos. Numéricamente, las incidencias de muerte cardiovascular y accidente cerebrovascular fueron más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el de placebo y se comunicaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) de forma más frecuente en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

Población pediátrica:

Los efectos antihipertensores de olmesartán medoxomilo en la población pediátrica se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 302 pacientes hipertensos de entre 6 y 17 años. La población del estudio consistió de una cohorte de 112 pacientes negros y una cohorte de 190 pacientes de varias razas que incluyó 38 pacientes negros. La etiología de la hipertensión fue predominantemente hipertensión idiopática (87 % de la cohorte de pacientes negros y 67 % de la cohorte de pacientes mezclados). Los pacientes de 20 a < 35 kg de peso se aleatorizaron entre 2,5 mg (dosis baja) o 20 mg (dosis alta) de olmesartán medoxomilo una vez al día y los pacientes de ≥ 35 kg de peso se aleatorizaron a 5 mg (dosis baja) o 40 mg (dosis alta) de olmesartán medoxomilo una vez al día. Olmesartán medoxomilo redujo significativamente tanto la presión arterial sistólica como la diastólica de manera dependiente a la dosis y ajustada según el peso. Olmesartán medoxomilo a dosis bajas y altas redujo considerablemente la presión arterial sistólica un 6,6 y 11,9 mmHg según los valores iniciales, respectivamente. Este efecto también se observó durante las 2 semanas de fase de retirada de la aleatorización, donde tanto la presión arterial sistólica como la diastólica mostraron un rebote estadísticamente significativo en el grupo de placebo en comparación con el grupo de olmesartán medoxomilo. El tratamiento fue eficaz en ambos, pacientes pediátricos con hipertensión primaria e hipertensión secundaria. Al igual que se observó en la población adulta, la reducción de presión arterial fue inferior en los pacientes negros.

En el mismo estudio, 59 pacientes de entre 1 y 5 años con un peso ≥ 5 kg recibieron 0,3 mg/kg de olmesartán medoxomilo una vez al día durante tres semanas en una fase abierta del estudio y después, se aleatorizaron para recibir olmesartán medoxomilo o placebo en una fase de doble ciego. Al final de la segunda semana de la retirada, la media de la presión arterial sistólica/diastólica fue 3/3 mmHg inferior en el grupo aleatorizado con olmesartán medoxomilo; esta diferencia en la presión arterial no fue estadísticamente significativa (IC de 95 % -2 a 7/-1 a 7).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Olmesartán medoxomilo es un profármaco que se convierte rápidamente en el metabolito farmacológicamente activo, olmesartán, por acción de esterasas en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción por el tracto gastrointestinal.

No se ha detectado olmesartán medoxomilo sin metabolizar ni ninguna fracción molecular de medoxomilo de cadena lateral sin metabolizar en plasma o en heces. La biodisponibilidad absoluta media de los comprimidos de olmesartán fue del 25,6%.

El promedio de la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) de olmesartán se alcanza aproximadamente a las 2 horas tras la administración oral de olmesartán medoxomilo. Las concentraciones plasmáticas de olmesartán aumentan de forma lineal al aumentar las dosis orales únicas hasta aproximadamente 80 mg.

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

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

Olmesartán presenta un grado de unión a proteínas plasmáticas elevado (99,7%). Sin embargo, hay escasas posibilidades de que se produzcan interacciones clínicamente relevantes por desplazamiento de la fijación a proteínas entre olmesartán y otros fármacos administrados conjuntamente que presentan una elevada fijación a proteínas (lo cual se confirma por la ausencia de interacción clínicamente significativa entre olmesartán medoxomilo y warfarina). El grado de unión de olmesartán a las células sanguíneas es insignificante. El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa es bajo (16 – 29 l).

Biotransformación y eliminación

El aclaramiento plasmático total fue 1,3 L/h (CV, 19%) y fue relativamente bajo comparado con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 l/h). Tras una dosis oral única de olmesartán medoxomilo marcado con ^{14}C , se excretó en orina un 10 - 16% de la radioactividad administrada (en su mayor parte a las 24 horas de la administración de la dosis) y el resto de la radioactividad recuperada se excretó en las heces. A partir 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 se identificó como 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 estacionario se alcanzó tras las primeras dosis y no se observó acumulación tras 14 días de administración repetida. El aclaramiento renal fue aproximadamente de 0,5 – 0,7 l/h y fue independiente de la dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes hipertensos, el AUC en el estado estacionario aumentó aproximadamente un 35% en los pacientes de edad avanzada (65 – 75 años) y aproximadamente un 44% en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) en comparación con el grupo de menor edad. Esta diferencia puede estar en parte relacionada con una disminución de la función renal en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, el AUC en el estado estacionario aumentó un 62%, 82% y 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con sujetos sanos (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática:

Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fueron un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción libre 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 $C_{m\acute{a}x}$ de olmesartán fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica:

Se estudió la farmacocinética de olmesartán en pacientes pediátricos hipertensos de entre 1 y 16 años. El aclaramiento de olmesartán en pacientes pediátricos fue similar a la de los pacientes adultos cuando se ajustó al peso corporal.

No hay información farmacocinética disponible en los pacientes pediátricos con disfunción renal.

Interacciones con medicamentos:

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:

La administración simultánea de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3750 mg de colesevelam hidrocloreto en sujetos sanos, dio lugar a una reducción del 28 % en la $C_{m\acute{a}x}$ y del 39 % en el AUC de olmesartán. Cuando se administró olmesartán medoxomilo 4 horas antes de colesevelam hidrocloreto, se observaron menores efectos, una reducción del 4 % y del 15 % en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC, respectivamente. La semivida de eliminación de olmesartán se redujo en un 50-52%, independientemente de si se administró simultáneamente o 4 horas antes de colesevelam hidrocloreto (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad crónica realizados en ratas y perros, olmesartán medoxomilo demostró tener efectos similares a los de otros antagonistas de receptores AT_1 e inhibidores de la ECA: aumento de la urea en sangre (BUN) y de la creatinina (por cambios funcionales en los riñones debidos al bloqueo de los receptores AT_1); disminución del peso del corazón; reducción de los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito); indicios histológicos de daño renal (lesiones regenerativas del epitelio renal, engrosamiento de la membrana basal, dilatación de los túbulos). Estas reacciones adversas provocadas por la acción farmacológica de olmesartán medoxomilo se han producido asimismo en los ensayos preclínicos de otros antagonistas de receptores AT_1 e inhibidores de la ECA y pueden reducirse mediante la administración oral simultánea de cloruro sódico.

En ambas especies, se observó un aumento de la actividad de la renina plasmática y de la hipertrofia/hiperplasia de las células yuxtaglomerulares del riñón. Estos cambios, que son un efecto típico de clase de los inhibidores de la ECA y de otros antagonistas de receptores AT₁, no parecen tener relevancia clínica.

Como sucede con otros antagonistas de los receptores AT₁, se ha encontrado que olmesartán medoxomilo incrementa la incidencia de rupturas de cromosomas en cultivos celulares *in vitro*. No se observaron efectos relevantes en varios estudios *in vivo* empleando olmesartán medoxomilo a dosis orales muy elevadas de hasta 2.000 mg/kg. Los datos globales de un ensayo exhaustivo de genotoxicidad sugieren que es muy improbable que olmesartán produzca efectos genotóxicos en las condiciones de uso clínico.

Olmesartán medoxomilo no fue carcinogénico ni en ratas, tras un estudio de 2 años, ni en ratones, al evaluarlo en dos estudios de carcinogenicidad de 6 meses, empleando modelos transgénicos.

En los estudios de reproducción en ratas, olmesartán medoxomilo no influyó en la fertilidad y tampoco se observaron indicios de efectos teratogénicos. Al igual que otros antagonistas de la angiotensina II, la supervivencia de las crías disminuyó tras la exposición a olmesartán medoxomilo y se observó una dilatación pélvica renal tras la exposición de las madres al final del embarazo y durante la lactancia. Como ocurre a su vez con otros antihipertensivos, olmesartán medoxomilo ha demostrado ser más tóxico en hembras gestantes de conejo que en ratas gestantes, aunque no hay indicios de efectos fetotóxicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Croscarmelosa sódica (E-466)
Manitol (E-421)
Celulosa microcristalina (E-460i)
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Sílice coloidal anhidra (E-551)
Estearato de magnesio (E-572)
Laurilsulfato de sodio (E-487)

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa 6 cP
Dióxido de titanio (E1-71)
Macrogol 6000
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

10 mg: 18 meses.
20 y 40 mg: 24 meses.

Frasco de HDPE: Una vez abierto, usar en un plazo de 100 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Para las condiciones de conservación del medicamento una vez abierto, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters continuos de aluminio laminado con poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo de 14, 28, (28 x 1), 30, (50 x 1), 56, 90 y 98 comprimidos recubiertos con película y en Blíster perforado unidosis de aluminio laminado con poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo de 50 comprimidos recubiertos con película.

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de polipropileno (PP) (solo 20 mg): 98 y 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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Olmesartán Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, nº registro 79926
Olmesartán Mylan 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, nº registro 79927
Olmesartán Mylan 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG, nº registro 79928

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

Junio 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022.