FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Olmesartán ratiopharm 10 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de olmesartán medoxomilo.
Olmesartán ratiopharm 20 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo.
Olmesartán ratiopharm 40 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo.

Excipientes con efecto conocido:
Olmesartán ratiopharm 10 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de lactosa monohidrato.
Olmesartán ratiopharm 20 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de lactosa monohidrato.
Olmesartán ratiopharm 40 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Olmesartán ratiopharm 10 mg: Comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos estándar convexos de 6,1 mm grabados con “O” en una cara y “10” en la otra cara.
Olmesartán ratiopharm 20 mg: Comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos estándar convexos de 8,2 mm grabados con “O” en una cara, la otra cara del comprimido es ranurada y grabada con "2"en el lado izquierdo de la ranura y "0" en el lado derecho.
Olmesartán ratiopharm 40 mg: Comprimidos recubiertos con película blancos, con forma oval de 15,2 mm de largo y 7,1 mm de ancho grabado con “O” en una cara, la otra cara del comprimido es ranurada y grabada con "4" en el lado izquierdo de la ranura y "0" en el lado derecho.

Olmesartán ratiopharm 20 mg y 40 mg: El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

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

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

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 con presión arterial no controlada adecuadamente con esta dosis, puede aumentarse la dosis a 20 mg una vez 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 diarios o añadir hidroclorotiazida al tratamiento.

El efecto antihipertensor del olmesartán medoxomilo se evidencia a las 2 semanas del inicio del tratamiento y alcanza su máximo aproximadamente 8 semanas después de iniciar el tratamiento. Esto debe tenerse en cuenta cuando se considere un cambio de la pauta posológica en cualquier paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)
Generalmente no son necesarios ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver más abajo las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia renal). Si es necesario un ajuste ascendente de la dosis hasta alcanzar la máxima de 40 mg diarios, debe controlarse estrechamente la presión arterial.

Insuficiencia renal
La dosis máxima en pacientes 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 existente con dosis superiores en este grupo de pacientes. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min), dada la limitada experiencia existente en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4, 5.2).

Insuficiencia hepática
No se recomiendan ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia hepática leve. 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 sobrepasar los 20 mg una vez al día. Se aconseja el control estrecho de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática que ya reciben un tratamiento con diuréticos u otros antihipertensores. No existe experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2). Olmesartán medoxomilo no debe usarse en pacientes con obstrucción biliar (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años de edad
La dosis de inicio recomendada para niños de6 a menos de 18 años es de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día. En niños a los que la presión arterial no se controle adecuadamente

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

con esta dosis, la dosis de olmesartán medoxomilo podría incrementarse a 20 mg una vez al día. Si se requiere una disminución adicional de la presión arterial, en niños cuyo peso es ≥ 35 Kg, la dosis de olmesartán medoxomilo podría aumentarse hasta un máximo de 40 mg. En niños cuyo peso es < 35 Kg, la dosis diaria no debe exceder de 20 mg.

Otra población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de olmesartán medoxomilo en niños de 1 a 5 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Olmesartán medoxomilo no debe utilizarse en niños menores de 1 año de edad debido a problemas de seguridad y la falta de datos en este grupo de edad.

Forma de administración

Para favorecer el cumplimiento, se recomienda tomar olmesartán comprimidos más o menos a la misma hora cada día, con o sin alimentos, por ejemplo en el desayuno. El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (por ej. 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 trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

Obstrucción biliar (ver sección 5.2).

El uso concomitante de Olmesartán ratiopharm con productos que contienen aliskiren está containdicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (IFG<60 ml/min/1,73 m^2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depleción de volumen intravascular:

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis, en pacientes con hipovolemia e hiponatriemia por un tratamiento diurético intenso, una dieta baja en sal, diarrea o vómitos. Estas situaciones deben corregirse antes de administrar olmesartán medoxomilo.

Otros trastornos con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen fundamentalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (como pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave o nefropatía subyacente, incluida la estenosis de las arterias renales), el tratamiento con otros medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado a hipotensión aguda, azotemia,

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

oliguria o, rara vez, insuficiencia renal aguda. No hay que descartar posibles efectos similares con antagonistas del receptor de la angiotensina II.

Hipertensión renovascular:
Existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando se trata con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona a pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional.

Insuficiencia renal y trasplante renal:
Cuando se usa olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal, deben controlarse periódicamente las concentraciones séricas de potasio y creatinina. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2). No hay experiencia con la administración de olmesartán medoxomilo en pacientes con un trasplante reciente de riñón o con insuficiencia renal en fase terminal (es decir, aclaramiento de creatinina < 12 ml/min).

Insuficiencia hepática:
No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en este grupo de pacientes (ver en la sección 4.2 las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperpotasemia:
El uso de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona puede causar hiperpotasemia.

El riesgo, que puede ser mortal, aumenta en los pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes diabéticos, en los tratados concomitantemente con otros medicamentos que pueden aumentar las concentraciones de potasio, y/o en pacientes con procesos intercurrentes.

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

Antes de considerar el uso concomitante de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona hay que evaluar la relación entre beneficios y riesgos y considerar otras alternativas.

Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en la hiperpotasemia son:

- diabetes, insuficiencia renal, edad (> 70 años)

- combinación con uno o más medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Algunos medicamentos o clases farmacoterapéuticas pueden provocar hiperpotasemia: sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos (incluidos los inhibidores selectivos de COX-2), heparina, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim.

- procesos intercurrentes, en particular, deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica, agravamiento de la función renal, empeoramiento súbito de la función renal (como enfermedades infecciosas), lisis celular (como isquemia aguda de las extremidades, rabdomiolisis, traumatismo intenso).

Se recomienda el control estricto de las concentraciones séricas de potasio en pacientes de riesgo (ver sección 4.5).

Litio:

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

Estenosis valvular aórtica o mitral; cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:

Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis de la válvula aórtica o mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario:

Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a antihipertensores que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en estos pacientes.

Enteropatía tipo esprúe:

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

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

Diferencias étnicas:
Igual que sucede con todos los demás antagonistas de la angiotensina II, el efecto hipotensor de olmesartán medoxomilo es algo menor en pacientes de raza negra que en los demás pacientes, posiblemente por la mayor prevalencia de un estado bajo de renina en la población hipertensa de raza negra.

Embarazo:
No debe iniciarse un tratamiento con antagonistas de la angiotensina II durante el embarazo. A menos que se considere esencial el tratamiento continuado con antagonistas de la angiotensina II, el tratamiento de las pacientes que tengan planeado un embarazo debe cambiarse a antihipertensores alternativos con un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, debe detenerse el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II inmediatamente y, si es apropiado, iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Otros:
Al igual que con cualquier antihipertensor, una reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica podría causar un infarto de miocardio o un ictus.

Lactosa:
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

Población pediátrica:
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.
No se conoce si las interacciones en niños son similares a las de los adultos.

Efectos de otros medicamentos sobre el olmesartán medoxomilo:

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio:
Basándose en la experiencia con el uso de 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 pueden aumentar las concentraciones séricas de potasio (como la heparina) pueden producir aumentos del potasio sérico (ver sección 4.4). Por tanto, no se recomienda este uso concomitante.

Otros antihipertensores:
El efecto hipotensor del olmesartán medoxomilo puede verse aumentado con el uso concomitante de otros antihipertensores.

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

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén:
Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES):
Los AINES (incluido el ácido acetilsalicílico a dosis > 3 g/día y también los inhibidores de COX-2) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II pueden actuar sinérgicamente disminuyendo la filtración glomerular. El riesgo del uso concomitante de los AINES y los antagonistas de la angiotensina II es la aparición de insuficiencia renal aguda. Se recomienda el control de la función renal al comienzo del tratamiento así como una hidratación regular del paciente.

Además, el tratamiento concomitante puede reducir el efecto antihipertensor de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, disminuyendo parcialmente su eficacia.

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:
La administración concomitante con colesevelam hidrocloruro, agente secuestrador de ácidos biliares, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el $t_{1/2}$. La administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro (ver sección 5.2).

Otros compuestos:
Después del tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio) se observó una reducción moderada de la biodisponibilidad del olmesartán. La administración concomitante de warfarina y digoxina no tuvo efecto sobre la farmacocinética del olmesartán.

<u>Efectos del olmesartán medoxomilo sobre otros medicamentos</u>:

Litio:
Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad con la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de la angiotensina II. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de olmesartán medoxomilo y litio (ver sección 4.4). Si fuera necesario el uso de la combinación, hay que controlar estrechamente las concentraciones séricas de litio.

Otros compuestos:
Los compuestos investigados en los estudios clínicos específicos en voluntarios sanos incluyen warfarina, digoxina, un antiácido (hidróxido de aluminio y magnesio), hidroclorotiazida y

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

pravastatina. No se observaron interacciones clínicamente relevantes y, en particular, olmesartán medoxomilo no ejerció ningún efecto significativo sobre la farmacocinética o la farmacodinámica de la warfarina o la farmacocinética de la digoxina.

El olmesartán no ejerció *in vitro* efectos inhibidores clínicamente relevantes sobre las enzimas del citocromo humano P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y tuvo efectos inductores mínimos, o careció de ellos, sobre las actividades del citocromo P450 en ratas. Por tanto, no se han realizado estudios de interacción *in vivo* con inhibidores e inductores enzimáticos conocidos del citocromo P450, y no se prevén interacciones clínicamente relevantes entre el olmesartán y los compuestos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 antes citadas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los datos epidemiológicos relativos al riesgo de teratogenia tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; no obstante, no debe excluirse un pequeño incremento del riesgo. *Aunque no existen datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con los antagonistas de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase farmacoterapéutica*. A menos que se considere esencial el tratamiento continuado con antagonistas del receptor de la angiotensina, debe cambiarse a las pacientes que tengan planeado un embarazo a tratamientos antihipertensores alternativos con un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Si se diagnostica un embarazo, hay que interrumpir el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II inmediatamente y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con antagonistas de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad humana (función renal disminuida, oligohidramnios, retardo en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).
Si la exposición a los antagonistas de la angiotensina II se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda un examen ecográfico de la función renal y del cráneo.
En los niños cuyas madres han tomado antagonistas de la angiotensina II debe controlarse estrechamente la hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Olmesartán se elimina por la leche de ratas lactantes pero se desconoce si el olmesartán medoxomilo se elimina por la leche materna en el ser humano. Puesto que no se dispone de información respecto al uso del olmesartán medoxomilo durante la lactancia, no se recomienda Olmesartán ratiopharm y son preferibles los tratamientos alternativos con perfiles de seguridad

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

mejor establecidos durante la lactancia, especialmente si el lactante es un recién nacido o un niño prematuro.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Olmesartán medoxomilo tiene una influencia pequeña o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden ocurrir de forma ocasional mareos o fatiga en pacientes tomando tratamiento antihipertensivo, que puede afectar la capacidad para reaccionar.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo son dolor de cabeza (7,7%), síntomas gripales (4,0%) y mareos (3,7%).

En los estudios de monoterapia controlados con placebo, la única reacción adversa al medicamento, que fue inequívocamente relacionada con el tratamiento, fue el mareo (2,5% incidencia en olmesartán medoxomilo y 0,9% en placebo).

La incidencia fue también, de alguna manera, mayor en olmesartán medoxomilo comparado con placebo para la hipertrigliceridemia (2,0% versus 1,1%) y para el aumento de la creatina fosfocinasa (1,3% versus 0,7%).

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas de olmesartán medoxomilo en ensayos clínicos, estudios de seguridad post autorización y notificaciones espontáneas se resumen en la siguiente tabla.

Las siguientes terminologías se han utilizado para clasificar la incidencia de las reacciones adversas:
muy frecuente (≥1/10);
frecuente (≥1/100 a <1/10);
poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100);
raras (≥1/10.000 a <1/1.000);
muy raras (<1/10.000).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Poco frecuente

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia	Frecuente
	Hiperuricemia	Frecuente
	Hiperpotasemia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente
	Cefalea	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	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 hepatobiliares	Hepatitis autoinmune*	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Poco frecuente
	Dermatitis alérgica	Poco frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Rash	Poco frecuente
	Prúrito	Poco frecuente
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente

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

del tejido conjuntivo	Dolor esquelético	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente
	Espasmo muscular	Rara
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Insuficiencia renal aguda	Rara
	Insuficiencia renal	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor	Frecuente
	Dolor de 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 las enzimas hepáticas	Frecuente
	Aumento de la urea en sangre	Frecuente
	Aumento de la creatina fosfocinasa 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 asociación temporal con la ingestión de antagonistas del receptor de angiotensina II.

Información adicional en poblaciones especiales
En personas de edad avanzada la frecuencia de la hipotensión está ligeramente aumentada, pasando de rara a poco frecuente.

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

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, Website: www.notificaRAM.es

Población pediátrica

Población pediátrica
Se monitorizó la seguridad de olmesartán en 361 niños y adolescentes, de edades 1-17 años durante 2 ensayos clínicos. Mientras la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos, la frecuencia de las siguientes es mayor en los niños:

- Epistaxis es una reacción adversa frecuente en niños (es decir ≥ 1/100 a < 1/10) que no ha sido notificado en adultos.
- Durante las 3 semanas del estudio doble-ciego, la incidencia emergente de mareos y cefalea con el tratamiento casi fue el doble en niños de 6-17 años de edad en el grupo de mayor dosis de olmesartán.

El pefil de seguridad global para olmesartán en pacientes pediátricos no difiere de forma significativa del perfil de seguridad en adultos.

4.9. Sobredosis

Sólo se dispone de información limitada relativa a la sobredosis en los seres humanos. El efecto más probable de la sobredosis es la hipotensión. En el caso de sobredosis, el paciente debe ser controlado estrechamente y el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

No se dispone de información relativa a la dializabilidad del olmesartán.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la angiotensina II, código ATC: C09C A 08

Mecanismo de acción/Efectos farmacodinámicos
El olmesartán medoxomilo es un antagonista potente, activo por vía oral y selectivo del receptor de la angiotensina II (tipo AT_1). Se espera el bloqueo de todas las acciones de la angiotensina II mediadas por el receptor AT_1, independientemente del origen o la ruta de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT_1) se traduce en aumentos de las concentraciones plasmáticas de renina y las concentraciones de la angiotensina I y II, y cierta reducción en las concentraciones plasmáticas de aldosterona.

La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y desempeña una función importante en la fisiopatología de la hipertensión a través del receptor de tipo 1 (AT_1).

Eficacia clínica y seguridad

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

En la hipertensión, el olmesartán medoxomilo causa una reducción duradera y dependiente de la dosis de la presión arterial. No se ha observado hipotensión de primera dosis, taquifilaxia durante el tratamiento a largo plazo o hipertensión de rebote tras la interrupción del tratamiento.

La dosis una vez al día de olmesartán medoxomilo produce una reducción eficaz y progresiva de la presión arterial a lo largo del intervalo posológico de 24 horas. La dosis una vez al día produjo reducciones similares de la presión arterial a las de la dosis dos veces al día con la misma dosis diaria total.

Con el tratamiento continuo se lograron reducciones máximas de la presión arterial en 8 semanas después del inicio del tratamiento, aunque ya se observa una proporción importante del efecto hipotensor tras 2 semanas de tratamiento. Usado junto con la hidroclorotiazida, la reducción de la presión arterial es aditiva y la administración concomitante bien tolerada.

Todavía no se conoce el efecto de olmesartán sobre la mortalidad y la morbilidad.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

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

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.
Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascualr and Renal Disease Endpoints) fue un studio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés

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

(hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

El estudio "Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention" (ROADMAP) realizado en 4.447 pacientes con diabetes tipo 2, normoalbuminuria y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, investigó si el tratamiento con olmesartán podría retrasar la aparición de microalbuminuria. Durante la mediana de seguimiento de 3,2 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo junto con otros agentes antihipertensivos, exceptuando los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II.

El estudio demostró, para la variable principal, una reducción significativa del riesgo en el tiempo de aparición de microalbuminuria a favor de olmesartán. Después del ajuste por diferencia de la presión arterial esta reducción del riesgo ya no era estadísticamente significativa. El 8,2% (178 de 2.160) de los pacientes en el grupo olmesartán y el 9,8% (210 de 2.139) en el grupo placebo desarrollaron microalbuminuria.

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

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

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

Población pediátrica

Los efectos antihipertensivos de olmesartán medoxomilo en la población pediátrica se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 302 pacientes hipertensos de 6

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

a 17 años de edad. La población del estudio consistió en una cohorte entera de raza negra de 112 pacientes y una cohorte de mezcla racial de 190 pacientes, incluyendo 38 de raza negra. La etiología de la hipertensión fue predominantemente hipertensión esencial (87% de la cohorte de raza negra y 67% de la cohorte de mezcla). Los pacientes cuyo peso era de 20 a <35 kg se aleatorizaron a 2,5 mg (dosis baja) o 20 mg (dosis alta) de olmesartan medoxomilo una vez al día y pacientes cuyo peso era ≥35 kg fueron aleatorizados a 5 mg (dosis baja) o 40 mg (dosis alta) de olmesartan medoxomilo una vez al día. Olmesartán medoxomilo redujo de forma significativa tanto la presión sanguínea sístólica como la diastólica de una manera dependiente de la dosis ajustada en función del peso. Olmesartán medoxomilo redujo de forma significativa la presión sanguínea sistólica de 6,6 y 11,9 mmHg desde el valor basal, respectivamente tanto en dosis bajas como en dosis altas. Este efecto fue también observado durante las 2 semanas de la fase de retirada aleatorizada, por el cual tanto la presión sanguínea sistólica como la presión sanguínea diastólica demostraron una recuperación estadísticamente significativa en el grupo placebo comparado con el grupo de olmesartán medoxomilo. El tratamiento fue efectivo tanto en pacientes pediátricos con hipertensión primaria como con hipertensión secundaria. Según lo observado en poblaciones adultas, las reducciones de la presión sanguínea fueron menores en pacientes de raza negra.

En el mismo estudio, 59 pacientes de 1 a 5 años de edad cuyo peso ≥ 5 kg recibieron 0,3 mg/kg de olmesartan medoxomilo una vez al día durante tres semanas en una fase abierta y luego fueron aleatorizados para recibir olmesartán medoxomilo o placebo en una fase doble ciego. Al final de la segunda semana de retirada, la media de la presión sanguínea sistólica/diastólica en el valle fue 3/3 mmHg más baja en el grupo aleatorizado a olmesartán medoxomilo; esta diferencia en la presión sanguínea no fue estadísticamente significativa (95% C.I. -2 a 7/-1 a 7).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Olmesartán medoxomilo es un profármaco. Es convertido rápidamente en el metabolito farmacológicamente activo, olmesartán, por las esterasas en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción desde el tracto gastrointestinal.

No se ha detectado olmesartán medoxomilo intacto ni la fracción de la cadena lateral de medoxomilo intacta en el plasma o las excreciones. La biodisponibilidad absoluta media del olmesartán de una formulación de comprimido fue del 25,6%.

La concentración máxima media en plasma ($C_{máx}$) de olmesartán se alcanza aproximadamente a las 2 horas tras la administración oral de olmesartán medoxomilo, y las concentraciones plasmáticas de olmesartán aumentan casi linealmente con el incremento de las dosis orales únicas hasta aproximadamente 80 mg.

El alimento ejerció un efecto mínimo sobre la biodisponibilidad del olmesartán, por lo que el olmesartán medoxomilo puede administrarse con o sin alimento.

No se han observado diferencias clínicamente relevantes relacionadas con el sexo en la farmacocinética del olmesartán.

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

El olmesartán se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (99,7%), aunque el potencial de interacciones por desplazamiento de unión a proteínas clínicamente significativas entre el olmesartán y otros medicamentos con una elevada unión a las proteínas administrados concomitantemente es bajo (confirmado por la ausencia de interacciones clínicamente significativas entre el olmesartán medoxomilo y la warfarina). La unión del olmesartán a las células sanguíneas es insignificante. El volumen de distribución medio con la administración intravenosa es bajo (16-29 L).

Biotransformación y eliminación

El aclaramiento plasmático total fue típicamente de 1,3 L/h (CV, 19%) y relativamente lento comparado con la circulación sanguínea hepática (aprox. 90 L/h). Después de una dosis oral única de olmesartán medoxomilo marcado con ^{14}C se eliminó del 10%-16% de la radiactividad administrada por la orina (la inmensa mayoría antes de 24 horas después de administrar la dosis) y el resto de la radiactividad recuperada se excretó por las heces. Basándose en la disponibilidad sistémica del 25,6%, se puede calcular que el olmesartán absorbido se elimina tanto por vía renal (aprox. 40%) como por vía hepatobiliar (aprox. 60%). Toda la radiactividad recuperada se identificó como olmesartán. No se detectó ningún otro metabolito importante. La recirculación enterohepática del olmesartán es mínima. Dado que una gran proporción del olmesartán se excreta por vía biliar, está contraindicado el uso en pacientes con obstrucción biliar (ver sección 4.3).

La semivida de eliminación terminal del olmesartán varió entre 10 y 15 horas con la administración oral repetida. El estado de equilibrio se alcanzó tras las primeras dosis y no se observó más acumulación después de 14 días de administración de dosis repetidas. El aclaramiento renal fue aproximadamente de 0,5-0,7 L/h y fue independiente de la dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Personas de edad avanzada (edad 65 años o mayores):

En pacientes hipertensos el AUC en estado de equilibrio aumentó en aprox. el 35% en pacientes de edad avanzada (65-75 años de edad) y en aprox. el 44% en personas de edad avanzada (≥ 75 años de edad) respecto al grupo de edad más joven. Esto puede deberse al menos en parte a una disminución media de la función renal en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal el AUC en estado de equilibrio aumentó el 62%, 82% y 179% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, comparado con los controles sanos (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática:

Con la administración oral única los valores de AUC del olmesartán fueron un 6% y un 65% superiores en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, que en sus correspondientes controles sanos. La fracción no unida de olmesartán a las 2 horas después de la dosis en personas sanas, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada fue del 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Con la administración de dosis repetidas a pacientes con insuficiencia hepática moderada, el AUC medio

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

de olmesartán fue de nuevo cerca del 65% superior al de los controles sanos correspondientes. Los valores medios de $C_{máx}$ del olmesartán fueron similares en personas con insuficiencia hepática y en personas sanas. Olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica:
La farmacocinética de olmesartán se estudió en pacientes pediátricos hipertensos de 1 a 16 años de edad. El aclaramiento de olmesartán en pacientes pediátricos fue similar al de pacientes adultos cuando se ajustó en función delpeso corporal.

No se dispone de información farmacocinética en sujetos pediátricos con insuficiencia renal.

Interacciones con medicamentos

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:
La administración concomitante de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3.750 mg de colesevelam hidrocloruro en sujetos sanos, dio lugar a una reducción del 28% en la Cmax y del 39% en la AUC de olmesartán. Cuando se administró olmesartán 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro se observaron menores efectos, una reducción del 4% y 15% en la Cmax y el AUC, respectivamente. La vida media de eliminación de olmesartán se redujo en un 50 - 52%, independientemente de si se administró concomitantemente o 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad crónica en ratas y perros el olmesartán medoxomilo presentó efectos similares a los de otros antagonistas del receptor AT_1 e IECA: aumento de la urea y de la creatinina en sangre (debido a cambios funcionales en los riñones causados por el bloqueo de los receptores AT_1); reducción del peso del corazón; una reducción de los parámetros eritrocíticos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito); indicaciones histológicas de daño renal (lesiones regenerativas del epitelio renal, engrosamiento de la membrana basal, dilatación de los túbulos). También se han observado estos acontecimientos adversos causados por la acción farmacológica del olmesartán medoxomilo en estudios preclínicos con otros antagonistas del receptor AT_1 e IECA y pueden reducirse con la administración oral simultánea del cloruro sódico.

En ambas especies se observaron un aumento de la actividad de la renina plasmática e hipertrofia/ hiperplasia de las células yuxtaglomerulares del riñón. Estas alteraciones, que son un efecto típico de la clase de los IECA y de otros antagonistas del receptor AT_1, parecen no tener relevancia clínica.

Al igual que otros antagonistas del receptor AT_1, se observó que el olmesartán medoxomilo aumenta la incidencia de roturas cromosómicas en cultivos celulares *in vitro*. No se observaron efectos importantes en diversos estudios *in vivo* con olmesartán medoxomilo a dosis orales muy elevadas de hasta 2000 mg/kg. Los datos globales de un ensayo de genotoxicidad detallado indican que es bastante improbable que el olmesartán tenga efectos genotóxicos en las condiciones de uso clínico.

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

El olmesartán medoxomilo no fue carcinógeno, ni en ratas en un estudio de 2 años ni en ratones examinados en dos estudios de carcinogenia de 6 meses de duración en los que se usaron modelos transgénicos.

En estudios sobre la reproducción en ratas, el olmesartán medoxomilo no afectó a la fertilidad y no se observaron efectos teratógenos. En común con otros antagonistas de la angiotensina II, la supervivencia de la descendencia se redujo tras la exposición a olmesartán medoxomilo, observándose dilatación de la pelvis renal tras la exposición de las madres en el último periodo de gravidez y durante la lactancia. En común con otros antihipertensores, el olmesartán medoxonilo demostró una mayor toxicidad en conejas grávidas que en ratas grávidas, aunque no se observaron signos de un efecto fetotóxico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Lactosa monohidrato
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio.

Recubrimientodel comprimido
Opadry II 85F18378 blanco
[poli (vinil alcohol) – parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350 (polietilenglicol)
Talco]

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de blíster OPA/Aluminio/PVC – aluminio. Tamaños de envase de 14, 28, 30, 56, 90 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11,
Edificio Albatros B, 1ª planta
Alcobendas, 28108 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

10 mg: 80192
20 mg: 80193
40 mg: 80194

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

Septiembre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2022

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