

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 139,10 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo, ovalados, biconvexos (de 3,70-4,50 mm de grosor y 8,40-8,80 mm de diámetro), con un «346» grabado en una cara y «L» en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Olmesartán/Hidroclorotiazida Vir en combinación a dosis fijas, está indicado en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con olmesartán medoxomilo en monoterapia.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos*

El uso de Olmesartán / Hidroclorotiazida Vir no está indicado como tratamiento inicial, sino en el caso de pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con 20 mg de olmesartán edoxomilo en monoterapia. Olmesartán/Hidroclorotiazida Vir se administra una vez al día, con o sin alimentos.

Cuando esté indicado desde el punto de vista clínico, se podrá considerar la opción de cambiar directamente de 20 mg de olmesartán medoxomilo en monoterapia a la combinación fija, teniendo en cuenta que el efecto antihipertensor del olmesartán medoxomilo es máximo aproximadamente a las 8 semanas del tratamiento inicial (ver sección 5.1). Se recomienda el ajuste de la dosis de cada uno de los principios activos:

- Se pueden administrar 20 mg de olmesartán medoxomilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida a los pacientes cuya presión arterial no esté bien controlada mediante la monoterapia óptima de solo 20 mg de olmesartán medoxomilo.
- Se pueden administrar 20 mg de olmesartán medoxomilo y 25 mg de hidroclorotiazida a los pacientes

cuya presión arterial no esté bien controlada mediante la combinación de 20 mg de olmesartán medoxomilo/12,5 mg de hidroclorotiazida.

#### *Pacientes de edad avanzada (de 65 años de edad en adelante)*

En los pacientes de edad avanzada se recomienda la misma pauta posológica de la combinación que en adultos.

#### *Insuficiencia renal*

Si se administra Olmesartán/Hidroclorotiazida Vir a pacientes con una insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min) se aconseja el control periódico de la actividad renal (ver sección 4.4). Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir está contraindicado en pacientes con una insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia hepática*

Debe extremarse la precaución cuando se emplee Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir en pacientes con una insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). En el caso de los pacientes que padezcan una insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo, administrada una vez al día, y la dosis máxima no debe sobrepasar los 20 mg al día en una sola toma. Se recomienda supervisar estrechamente la presión arterial y la función renal en los pacientes con insuficiencia hepática que estén recibiendo diuréticos u otros antihipertensores. No existen datos sobre olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave.

El uso de Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2), colestasis y obstrucción biliar (ver sección 4.3).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (p. ej., un vaso de agua). El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a otros principios activos derivados de la sulfonamida (ya que la hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida).

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Hipopotasemia resistente, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos producidos por una obstrucción biliar.

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

El uso concomitante de Olmesartán/Hidroclorotiazida Vir con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén 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 aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta solo 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 la angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

##### **Disminución del volumen intravascular**

En pacientes con disminución del volumen o de la concentración de sodio, ocasionada por un tratamiento diurético intensivo, una dieta hiposódica, diarrea o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, en especial, después de la primera dosis. Estas situaciones deberán corregirse antes de la administración de Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir.

##### **Otras situaciones en las que se dé la estimulación del sistema renino-angiotensínico-aldosterónico**

El tratamiento con medicamentos que afectan al sistema renino-angiotensínico-aldosterónico se ha relacionado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en casos raros, con fallo renal agudo en pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad de este sistema (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o una nefropatía subyacente, inclusive la estenosis de la arteria renal).

##### **Hipertensión renovascular**

En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renino-angiotensínico-aldosterónico, existe un aumento del riesgo de padecer hipotensión e insuficiencia renal graves.

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

No se debe administrar Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

En el caso de pacientes con una insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq$  30 ml/min y < 60 ml/min) no es necesario el ajuste de la pauta posológica. No obstante, la administración de Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir a estos pacientes se deberá efectuar con precaución y se recomienda realizar una supervisión periódica de las concentraciones séricas de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con insuficiencia renal puede aparecer una azotemia asociada a diuréticos tiacídicos. Si la insuficiencia renal progresiva es evidente, es necesario evaluar de nuevo el tratamiento y considerar la

posibilidad de interrumpir el tratamiento diurético. No se dispone de datos respecto a la administración de Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir en pacientes sometidos a un trasplante de riñón reciente.

### **Insuficiencia hepática**

Actualmente no existen datos sobre olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Además, las pequeñas alteraciones del equilibrio hídrico y electrolítico pueden acelerar la aparición de un coma hepático en pacientes con una función hepática deficiente o hepatopatía progresiva, por lo que se debe extremar la precaución en pacientes con una insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 4.2). El uso de Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis y obstrucción biliar (ver secciones 4.3 y 5.2).

### **Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva**

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

### **Hiperaldosteronismo primario**

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no suelen responder a los medicamentos antihipertensores que actúan a través de la inhibición del sistema renino-angiotensínico-aldosterónico. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir en esta población de pacientes.

### **Efectos metabólicos y endocrinos**

El tratamiento con tiacidas puede afectar a la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos en tratamiento con insulina o hipoglucémicos orales puede ser necesario un ajuste de la pauta posológica (ver sección 4.5). Durante el tratamiento con tiacidas puede manifestarse una diabetes sacarosa latente.

Se ha asociado el aumento de las concentraciones de colesterol y triglicéridos con el tratamiento diurético con tiacidas.

En algunos pacientes tratados con tiacidas puede aparecer hiperuricemia o gota de forma manifiesta.

### **Desequilibrio electrolítico**

Al igual que con cualquier paciente que esté siendo tratado con diuréticos, se deberán realizar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiacidas, inclusive la hidroclorotiazida, pueden provocar desequilibrios hídricos o electrolíticos (entre ellos, hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos indicativos de un desequilibrio hídrico o electrolítico son: sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y molestias gastrointestinales como náuseas o vómitos (ver sección 4.8).

El riesgo de padecer hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, diuresis activa, en pacientes que estén recibiendo una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados con corticoesteroides o ACTH de forma simultánea (ver sección 4.5).

Por el contrario, puede darse una hiperpotasemia como consecuencia del antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) por el olmesartán medoxomilo de la asociación Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir, en especial en presencia de insuficiencia renal o cardíaca y diabetes mellitus. Se recomienda realizar una supervisión adecuada de la concentración sérica de potasio en los pacientes en riesgo. Se deberá tener precaución al administrar conjuntamente Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir y diuréticos ahorradores de

potasio, complementos de potasio o sustitutos de la sal con contenido de potasio y otros medicamentos que puedan aumentar las concentraciones séricas de potasio (o. ej., heparina) (ver sección 4.5).

No existen datos que evidencien que el olmesartán medoxomilo reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por los diuréticos. La carencia de cloruro suele ser leve y no suele precisar tratamiento.

Las tiacidas pueden disminuir la excreción urinaria del calcio y provocar un aumento intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. La hipercalcemia puede ser un indicio de un hiperparatiroidismo encubierto. El tratamiento con tiacidas se deberá interrumpir antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiacidas aumentan la excreción urinaria del magnesio, lo que puede provocar una hipomagnesemia.

En pacientes edematosos se puede producir una hiponatremia por hemodilución en épocas de mucho calor.

### **Litio**

Al igual que con otros medicamentos que contengan una combinación de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y tiacida, no se recomienda la administración conjunta de Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir y litio (ver sección 4.5).

### **Enteropatía tipo esprúe**

Con una frecuencia muy rara 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, se deben descartar otras etiologías. En los casos en los que no se identifique ninguna otra etiología se debe considerar suspender el tratamiento con olmesartán medoxomilo. En los casos donde los síntomas desaparezcan y la enteropatía tipo esprúe se confirme mediante biopsia, no se debe reiniciar el tratamiento con olmesartán medoxomilo.

### **Cáncer de piel no-melanoma**

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

### **Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado**

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una agudeza visual disminuida o dolor ocular y ocurre normalmente entre unas horas hasta unas semanas después del comienzo del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado puede no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario es suspender la ingesta lo más rápido posible. Es

posible que se deban considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o la penicilina.

### **Diferencias étnicas**

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, el efecto hipotensor de olmesartán medoxomilo es menor en la población afroamericana que en las demás, posiblemente debido a una mayor prevalencia de las concentraciones bajas de renina entre la población hipertensa de raza negra.

### **Pruebas antidopaje**

La hidroclorotiazida que contiene este medicamento podría dar un resultado positivo de las pruebas analíticas en las pruebas antidopaje.

### **Embarazo**

No se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere fundamental continuar el tratamiento con el antagonista de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que tengan la intención de quedarse embarazadas deberán cambiar a otro tratamiento antihipertensor que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, si procede, iniciar otro tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

### **Toxicidad respiratoria aguda**

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA se debe retirar Olmesartán-Hidroclorotiazida Vir y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

### **Angiodema intestinal**

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, [incluyendo losartán] (ver sección 4.8). Estos pacientes presentan dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con losartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

### **Otras**

En la arteriosclerosis general, siempre existe el riesgo de que un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica pueda provocar un infarto de miocardio o un ictus.

Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, aunque son más probables en pacientes con antecedentes de este tipo.

Se han notificado casos de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiacídicos.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

##### **Posibles interacciones relacionadas con olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida:**

###### **Uso simultáneo no recomendado**

###### *Litio:*

Se han notificado casos de aumentos reversibles y toxicidad de las concentraciones del litio sérico durante la administración simultánea de litio e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y, en casos raros, con los antagonistas de la angiotensina II. Además, las tiazidas disminuyen la eliminación renal del litio y, como consecuencia de ello, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda el uso combinado de Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir y litio (ver sección 4.4). Si se considera que el uso de esta combinación es imprescindible, se recomienda llevar un control minucioso de las concentraciones séricas de litio.

###### **Uso simultáneo que precisa precaución**

###### *Baclofeno:*

Puede producirse un aumento del efecto antihipertensor.

###### *Antinflamatorios no esteroideos:*

Los AINE (es decir, el ácido acetilsalicílico [ $> 3$  g/día], los inhibidores de la COX 2 y los AINE no selectivos) pueden disminuir el efecto antihipertensor de los diuréticos tiazídicos y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con la función renal alterada (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede provocar un deterioro mayor de la función renal, inclusive un posible fallo renal agudo, que suele ser reversible. Por lo tanto, la combinación deberá administrarse con precaución, en especial, en los pacientes de edad avanzada. Se deberá hidratar adecuadamente a los pacientes y se deberá considerar el control de la función renal tras el inicio del tratamiento simultáneo y de forma periódica, a partir de entonces.

###### **Uso simultáneo que se debe tener en cuenta**

###### *Amifostina:*

Puede producirse un aumento del efecto antihipertensor.

###### *Otros antihipertensores:*

El efecto hipotensor de Olmesartán/Hidroclorotiazida Vir puede aumentar con el uso simultáneo de otros medicamentos antihipertensores.

###### *Alcohol, barbitúricos, opioides o antidepresivos*

Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

## **Posibles interacciones relacionadas con olmesartán medoxomilo:**

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 aliskirén 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).

### ***Uso simultáneo no recomendado***

#### *Medicamentos que afectan a las concentraciones de potasio:*

Según la experiencia obtenida con el uso de otros medicamentos que afectan al sistema renino-angiotensínico, el uso simultáneo de diuréticos ahorradores de potasio, complementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar las concentraciones séricas de potasio (p. ej., heparina, IECA) puede provocar un aumento del potasio sérico (ver sección 4.4). Si se tiene que prescribir un medicamento que afecte a las concentraciones de potasio en combinación con Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir, se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de potasio.

#### *Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:*

La administración concomitante con colesevelam hidrocloreto, 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 hidrocloreto, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloreto (ver sección 5.2).

### ***Información adicional***

Después del tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio) se ha observado una disminución modesta de la biodisponibilidad del olmesartán.

El olmesartán medoxomilo no tiene ningún efecto significativo en la farmacocinética o la farmacodinámica de la warfarina o en la farmacocinética de la digoxina.

La administración conjunta de olmesartán medoxomilo y pravastatina no ha mostrado efectos significativos en la farmacocinética de ninguno de ellos en sujetos sanos.

El olmesartán no mostró efectos inhibidores clínicamente significativos en las enzimas humanas del citocromo P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 *in vitro* y los efectos inductores en las actividades del citocromo P450 en ratas fueron mínimos o ninguno. No se prevé ninguna interacción clínicamente significativa entre el olmesartán y los medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 citadas anteriormente.

## **Posibles interacciones relacionadas con la hidroclorotiazida:**

### ***Uso simultáneo no recomendado***

#### *Medicamentos que afectan a las concentraciones de potasio:*

El efecto reductor de las concentraciones de potasio de la hidroclorotiazida (ver sección 4.4) puede verse potenciado con el uso simultáneo de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (p. ej., otros diuréticos caluréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo que no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos.

## Uso simultáneo que precisa precaución

### *Sales de calcio:*

Los diuréticos tiacídicos pueden aumentar las concentraciones de calcio en suero, debido a la disminución de la excreción. Si es necesario prescribir complementos de calcio, se deberán controlar las concentraciones del calcio sérico y ajustar la dosis de calcio como corresponda.

### *Colestiramina y resinas de colestipol:*

La absorción de la hidroclorotiazida se ve disminuida en presencia de resinas de intercambio aniónico.

### *Glucósidos digitálicos:*

La hipopotasemia o hipomagnesemia inducidas por las tiacidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por los digitálicos.

### *Medicamentos que se ven afectados por las alteraciones del potasio en suero:*

Se recomienda el control periódico del potasio en suero y la realización de ECG cuando se administre Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir con medicamentos que se vean afectados por las alteraciones del potasio sérico (p. ej., glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y los siguientes medicamentos inductores de taquicardias ventriculares en entorchado (taquicardia ventricular) (inclusive algunos antiarrítmicos), ya que la hipopotasemia es un factor de predisposición de taquicardias ventriculares en entorchado (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (p. ej., tioridacina, clorpromacina, levomepromacina, trifluoperacina, ciamemacina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimocida, haloperidol, droperidol).
- Otros (p. ej., bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina i.v.).

### *Miorrelajantes no despolarizantes (p. ej., tubocurarina):*

La hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los miorrelajantes no despolarizantes.

### *Anticolinérgicos (p. ej., atropina, biperideno):*

Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiacidas mediante la disminución de la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciamiento gástrico.

### *Antidiabéticos (orales e insulina):*

El tratamiento con una tiacida puede afectar a la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidiabético (ver sección 4.4).

### *Metformina:*

La metformina se deberá emplear con precaución, ya que existe el riesgo de una acidosis láctica inducida por un posible fallo de la función renal asociado a la hidroclorotiazida.

#### *Betabloqueantes y diazóxido:*

El efecto hiperglucemiante de los betabloqueantes y el diazóxido puede verse potenciado por las tiacidas.

#### *Aminas vasotensoras (p. ej., norepinefrina):*

El efecto de las aminas vasotensoras puede verse disminuido.

#### *Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecida, sulfinpirazona y alopurinol):*

Puede ser necesario el ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede aumentar la concentración de ácido úrico en suero. Puede ser necesario un aumento de la dosis de la probenecida o de la sulfinpirazona. La administración conjunta de una tiacida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

#### *Amantadina:*

Las tiacidas pueden aumentar el riesgo de padecer efectos adversos provocados por la amantadina.

#### *Citotóxicos (p. ej., ciclofosfamida, metotrexato):*

Las tiacidas pueden disminuir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielodepresores.

#### *Salicilatos:*

En el caso de dosis elevadas de salicilatos, la hidroclorotiazida podría potenciar el efecto tóxico de los salicilatos en el sistema nervioso central.

#### *Metildopa:*

Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso simultáneo de hidroclorotiazida y metildopa.

#### *Ciclosporina:*

El tratamiento simultáneo con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones gotosas.

#### *Tetraciclinas:*

La administración simultánea de tetraciclinas y tiacidas aumenta el riesgo de que se produzca un aumento de la urea inducido por la tetraciclina. Probablemente esta interacción no es aplicable a la doxiciclina.

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

### Embarazo

(ver sección 4.3.)

Teniendo en cuenta los efectos en el embarazo de cada uno de los principios activos de esta combinación, no se recomienda utilizar Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

### Olmesartán medoxomilo:

No se recomienda utilizar antagonistas de la angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Los antagonistas de la angiotensina II están contraindicados durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3 y 4.4).

Los datos epidemiológicos sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no son concluyentes; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo que conlleva la administración de antagonistas de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere fundamental continuar el tratamiento con el antagonista de los receptores de la angiotensina, las pacientes que tengan la intención de quedarse embarazadas deberán cambiar a otro tratamiento antihipertensor que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento con los antagonistas de la angiotensina II y, si procede, iniciar otro tratamiento alternativo.

La exposición al tratamiento con antagonistas de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver también la sección 5.3).

Si se produce una exposición a antagonistas de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía para comprobar la función renal y el cráneo.

Se deberá realizar un seguimiento estrecho de los lactantes cuyas madres hayan tomado antagonistas de la angiotensina II por si se produce hipotensión (ver también las secciones 4.3 y 4.4).

#### Hidroclorotiazida:

La experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, en especial, durante el primer trimestre. Los estudios realizados en animales son insuficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede provocar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe emplear para tratar el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preeclampsia, por el riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin ningún efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no se debe usar para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, salvo en situaciones excepcionales en las que no se pueda utilizar ningún otro tratamiento.

#### Lactancia

##### Olmesartán medoxomilo:

Puesto que no existe información referente al uso de Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir durante la lactancia, no se recomienda el uso de este medicamento y es preferible usar otros tratamientos cuyos perfiles de seguridad en el período de lactancia sean más conocidos, en especial, durante la lactancia de recién nacidos o prematuros.

#### Hidroclorotiazida:

La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna. Las tiazidas, administradas en dosis elevadas, provocan una diuresis intensa que puede inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir durante la lactancia. En el caso de que se utilice Olmesartán/Hidroclorotiazida Vir durante la lactancia, se deberán emplear las dosis más bajas posibles.

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

Es poco probable que Olmesartán/Hidroclorotiazida Vir afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga, lo que puede alterar la capacidad de reacción.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Olmesartán/Hidroclorotiazida Vir son cefalea (2,9 %), mareo (1,9 %) y fatiga (1,0 %).

La hidroclorotiazida puede provocar o exacerbar la hipovolemia, lo que puede conducir a un desequilibrio electrolítico (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos en los que participaron 1155 pacientes que fueron tratados con combinaciones de olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida, con unas dosis de 20/12,5 mg o 20/25 mg y 466 pacientes que fueron tratados con placebo durante períodos de un máximo de 21 meses, la frecuencia global de las reacciones adversas del tratamiento combinado con olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida fue semejante a las del tratamiento con placebo. Las retiradas del tratamiento debidas a reacciones adversas también fueron similares en el tratamiento con olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida 20/12,5 mg-20/25 mg (2 %) y el placebo (3 %). En general, la frecuencia de las reacciones adversas de olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida respecto al placebo no pareció estar relacionada con la edad (< 65 años, en comparación con ≥ 65 años), el sexo o el origen étnico, aunque la frecuencia de los mareos fue ligeramente superior en los pacientes con una edad igual o de más de (≥) 75 años.

Además, la seguridad de Olmesartán/Hidroclorotiazida Vir a dosis elevadas se investigó en ensayos clínicos en 3709 pacientes que recibieron una combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida con una concentración de la dosis de 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg.

En la tabla siguiente se resumen las reacciones adversas de Olmesartán/Hidroclorotiazida Vir observadas en los ensayos clínicos, los estudios de farmacovigilancia poscomercialización y las notificadas de forma espontánea, así como las reacciones adversas de cada uno de los principios activos por separado (olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida), según sus perfiles de seguridad conocidos.

Para clasificar la incidencia de las reacciones adversas se ha empleado la terminología siguiente: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000);muy raras (<1/10.000).

MedDRA Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Olmesartán/Hidroclorotiazida Vir	Olmesartán	HCTZ
Infecciones e infestaciones	Sialoadenitis			Raras
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)			No conocida

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia aplásica			Raras
	Supresión de la médula ósea			Raras
	Anemia hemolítica			Raras
	Leucopenia			Raras
	Neutropenia/Agranulocitosis			Raras
	Trombocitopenia		Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas		Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia			Poco frecuentes
	Glucosuria			Frecuentes
	Hipercalcemia			Frecuentes
	Hipercolesterolemia	Poco frecuentes		Muy frecuentes
	Hiperglucemia			Frecuentes
	Hiperpotasemia		Raras	
	Hipertrigliceridemia	Poco frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
	Hiperuricemia	Poco frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
	Hipocloremia			Frecuentes
	Alcalosis hipoclorémica			Muy raras
	Hipopotasemia			Frecuentes
	Hipomagnesemia			Frecuentes
	Hiponatremia			Frecuentes
Hiperamilasemia			Frecuentes	
Trastornos psiquiátricos	Apatía			Raras
	Depresión			Raras
	Inquietud			Raras
	Trastornos del sueño			Raras
Trastornos del sistema nervioso	Estado confusional			Frecuentes
	Convulsiones			Raras
	Alteraciones del nivel de consciencia (como pérdida de consciencia)	Raras		
	Mareo/sensación de mareo	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Cefalea	Frecuentes	Frecuentes	Raras
	Pérdida del apetito			Poco frecuente
	Parestesia			Raras
	Mareo ortostático	Poco frecuentes		
Somnolencia	Poco frecuentes			

	Síncope	Poco frecuentes		
Trastornos oculares	Lagrimeo aumentado			Raras
	Visión borrosa pasajera			Raras
	Empeoramiento de una miopía preexistente			Poco frecuentes
	Xantopsia			Raras
	Derame coroideo			Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos cardíacos	Angina de pecho		Poco frecuentes	
	Arritmias cardíacas			Raras
	Palpitaciones	Poco frecuentes		
Trastornos vasculares	Embolia			Raras
	Hipotensión	Poco frecuentes	Raras	
	Angitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea)			Raras
	Hipotensión ortostática	Poco frecuentes		Poco frecuentes
	Trombosis			Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bronquitis		Frecuentes	
	Tos	Poco frecuentes	Frecuentes	
	Disnea			Raras
	Neumonía intersticial			Raras
	Faringitis		Frecuentes	
	Edema pulmonar			Raras
	Dificultad respiratoria			Poco frecuentes
	Rinitis		Frecuentes	
Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)			Muy raras	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Estreñimiento			Frecuentes
	Diarrea	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Poco frecuentes	Frecuentes	
	Irritación gástrica			Frecuentes
	Gastroenteritis		Frecuentes	
	Meteorismo			Frecuentes
	Náuseas	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Pancreatitis			Raras
	Íleo paralítico			Muy raras
	Vómitos	Poco frecuentes	Poco	Frecuentes

			frecuentes	
	Angioedema intestinal		Raras	
Trastornos hepatobiliares	Colecistitis aguda			Raras
	Ictericia (ictericia colestásica intrahepática)			Raras
	Hepatitis autoinmune*		No conocida	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica		Poco frecuentes	
	Reacciones cutáneas anafilácticas			Raras
	Edema angioneurótico	Raras	Raras	
	Reacciones cutáneas parecidas al lupus eritematoso			Raras
	Eccema	Poco frecuentes		
	Eritema			Poco frecuentes
	Exantema		Poco frecuentes	
	Fotosensibilidad			Poco frecuentes
	Prurito		Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Púrpura			Poco frecuentes
	Erupción	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Reactivación del lupus eritematoso cutáneo			Raras
	Necrólisis epidérmica tóxica			Raras
	Urticaria	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Poco frecuentes		
	Artritis		Frecuentes	
	Dolor de espalda	Poco frecuentes	Frecuentes	
	Espasmos musculares	Poco frecuentes	Raras	
	Debilidad muscular			Raras
	Mialgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	
	Dolor en las extremidades	Poco frecuentes		
	Paresia			Raras
	Dolor óseo		Frecuentes	
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda	Raras	Raras	
	Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	
	Nefritis intersticial			Raras
	Insuficiencia renal		Raras	
	Disfunción renal			Raras

	Infección del tracto urinario		Frecuentes	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuentes		Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuentes	Poco frecuentes	
	Dolor torácico	Frecuentes	Frecuentes	
	Edema facial		Poco frecuentes	
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes	
	Fiebre			Raras
	Síntomas pseudogripales		Frecuentes	
	Letargo		Raras	
	Malestar general	Raras	Poco frecuentes	
	Dolor		Frecuentes	
	Edema periférico	Frecuentes	Frecuentes	
	Debilidad	Poco frecuentes		
Exploraciones complementarias	Aumento de la concentración de alanina-aminotransferasa	Poco frecuentes		
	Aumento de la concentración de aspartato-aminotransferasa	Poco frecuentes		
	Aumento de la concentración de calcio en sangre	Poco frecuentes		
	Aumento de la concentración de creatinina en sangre	Poco frecuentes	Raras	Frecuentes
	Aumento de la concentración de creatinina-cinasa en sangre		Frecuentes	
	Aumento de de la concentración de glucosa en sangre	Poco frecuentes		
	Disminución del hematocrito	Raras		
	Disminución de la concentración de hemoglobina en sangre	Raras		
	Aumento de la concentración de lípidos en sangre	Poco frecuentes		
	Disminución de la concentración de potasio en sangre	Poco frecuentes		
	Aumento de la	Poco frecuentes		

	concentración de potasio en sangre			
	Aumento de la concentración de urea en sangre	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Aumento de la concentración de nitrógeno ureico en sangre	Raras		
	Aumento de la concentración de ácido úrico en sangre	Raras		
	Aumento de la concentración de $\gamma$ -glutamyl-transferasa	Poco frecuentes		
	Aumento de la concentración de enzimas hepáticas		Frecuentes	

Se han notificado casos raros de rabdomiólisis en la asociación temporal con la ingesta de inhibidores de los receptores de la angiotensina II.

\*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.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo 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**

No existe información específica referente a los efectos o al tratamiento de la sobredosis de Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir. Se ha de someter al paciente a un control estrecho, y el tratamiento deberá ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Se deberán controlar con frecuencia la creatinina y los electrolitos séricos. En el caso de que aparezca hipotensión, se deberá colocar al paciente en decúbito supino y administrarle sales y reponer la volemia rápidamente.

Se prevé que las manifestaciones clínicas más probables en caso de sobredosis por olmesartán medoxomilo sean hipotensión y taquicardia; también se puede producir bradicardia. La sobredosis por hidroclorotiazida está asociada a la disminución de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y los síntomas más frecuentes de sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar como resultado espasmos musculares o arritmias cardíacas acentuadas asociadas al uso simultáneo de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

No se dispone de información acerca de la eliminación de olmesartán o la hidroclorotiazida mediante diálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir es una combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II —el olmesartán medoxomilo— y un diurético tiazídico —la hidroclorotiazida. La combinación de estos principios activos tiene un efecto antihipertensor aditivo y reduce la presión arterial en mayor grado que la administración de cada uno de los principios activos en monoterapia.

La administración única diaria de Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir proporciona una reducción eficaz y suave de la presión arterial durante el intervalo de la dosis de 24 horas.

El **olmesartán medoxomilo** es un antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1) activo por vía oral. La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renino-angiotensínico-aldosterónico y desempeña una función muy importante en la fisiopatología de la hipertensión. Los efectos de la angiotensina II incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y la liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción de sodio en los riñones. El olmesartán bloquea la vasoconstricción y los efectos secretores de aldosterona de la angiotensina II mediante la inhibición de los receptores AT1 de los tejidos, lo que incluye el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. La acción de olmesartán es independiente del origen o de la vía de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo del olmesartán de los receptores de la angiotensina II (AT1) da como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de renina y de las concentraciones de angiotensina I y II, así como cierta disminución de las concentraciones plasmáticas de aldosterona.

En la hipertensión, el olmesartán medoxomilo provoca una disminución prolongada dependiente de la dosis de la presión arterial. No se dispone de datos de hipotensión de primera dosis, taquifilaxia durante tratamientos prolongados ni de hipertensión recidivante después de la interrupción brusca del tratamiento.

La administración única diaria de olmesartán medoxomilo proporciona una reducción eficaz y suave de la presión arterial durante el intervalo de la dosis de 24 horas. La administración única diaria produce disminuciones de la presión arterial semejantes a las de la administración de dos veces al día con la misma dosis total diaria.

Con el tratamiento continuo, las disminuciones máximas de la presión arterial se obtienen a las 8 semanas del inicio del tratamiento, aunque un porcentaje importante del efecto hipotensor ya se observa a las 2 semanas de tratamiento.

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

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 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 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 un seguimiento medio 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.

La hidroclorotiazida es un diurético tiacídico. No se conoce por completo el mecanismo del efecto antihipertensor de los diuréticos tiacídicos. Las tiacidas afectan a los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrolitos y aumentan directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de la hidroclorotiazida disminuye el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina en plasma y aumenta la secreción de aldosterona, con el consiguiente aumento de la pérdida de bicarbonato y potasio urinarios, y disminuye la concentración del potasio en suero. La unión de la renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II, por lo que la administración conjunta de un antagonista de los receptores de angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada a estos diuréticos tiacídicos. Con la hidroclorotiazida, la diuresis aparece aproximadamente a las 2 horas y el efecto máximo se alcanza al cabo de unas 4 horas tras la administración de la dosis, mientras que la acción tiene una duración aproximada de 6-12 horas.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida en monoterapia disminuye el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovasculares.

### Mecanismo de acción

### Eficacia clínica y seguridad

La combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida produce una reducción aditiva de la presión arterial, que suele aumentar con la dosis de cada uno de los principios activos. En los estudios agrupados controlados con placebo, la administración de las combinaciones de 20/12,5 mg y 20/25 mg de olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida produjo unas reducciones medias (corregidas con la resta del grupo placebo) de la presión arterial sistólica/diastólica en equilibrio de 12/7 mm Hg y 16/9 mm Hg, respectivamente. La edad y el sexo no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo en la respuesta al tratamiento combinado con olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida.

La administración de 12,5 mg y 25 mg de hidroclorotiazida a pacientes que no estaban controlados adecuadamente con 20 mg de olmesartán medoxomilo en monoterapia proporcionó unas disminuciones adicionales de las tensiones sistólica/diastólica en 24 horas, medidas con una supervisión ambulatoria de la presión arterial, de 7/5 mm Hg y 12/7 mm Hg, respectivamente, en comparación con la monoterapia basal de olmesartán medoxomilo. Las disminuciones medias adicionales de la presión arterial sistólica/diastólica en equilibrio, en comparación con el valor basal y medidas de la forma habitual, fueron de 11/10 mm Hg y 16/11 mm Hg, respectivamente.

La eficacia del tratamiento combinado de olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida se mantuvo durante el tratamiento prolongado (un año). La retirada del tratamiento con olmesartán medoxomilo, en tratamiento simultáneo con o sin hidroclorotiazida, no produjo una hipertensión recidivante.

En la actualidad se desconocen los efectos de la combinación a dosis fijas de olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida en la mortalidad y la morbilidad cardiovascular.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [(*ON*going *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, en cuanto 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 Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén 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 aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Cáncer de piel no-melanoma:

con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ ( $\geq 50.000$  mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada

de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción y distribución

#### *Olmesartán medoxomilo:*

El olmesartán medoxomilo es un profármaco. Se convierte rápidamente en el metabolito activo farmacológicamente olmesartán por la acción de las esterasas de la mucosa intestinal y en la sangre portal, durante la absorción del tubo digestivo. No se ha detectado olmesartán medoxomilo intacto ni fragmentos de la cadena lateral del medoxomilo en el plasma o en las excreciones. La biodisponibilidad media absoluta de un comprimido de olmesartán fue del 25,6 %.

La concentración plasmática máxima media ( $C_{máx}$ ) de olmesartán se alcanza a las 2 horas aproximadamente tras la administración por vía oral de olmesartán medoxomilo, y las concentraciones plasmáticas de olmesartán aumentan prácticamente linealmente con las dosis orales únicas ascendentes hasta un máximo de 80 mg.

Los alimentos mostraron un efecto mínimo en la biodisponibilidad de olmesartán y, por tanto, olmesartán medoxomilo se puede administrar independientemente de las comidas.

No se han observado diferencias relacionadas con el sexo clínicamente significativas en la farmacocinética de olmesartán.

El olmesartán presenta gran afinidad por las proteínas plasmáticas (99,7 %), pero la probabilidad de que se produzcan interacciones clínicamente significativas por el desplazamiento de la unión a proteínas entre el olmesartán y otros principios activos con gran afinidad de unión, administrados de forma conjunta, es baja (confirmado mediante la ausencia de interacción clínicamente significativa entre el olmesartán medoxomilo y la warfarina). La unión del olmesartán a las células sanguíneas es insignificante. El volumen de distribución medio tras la administración por vía intravenosa es bajo (16-29 l).

#### *Hidroclorotiazida:*

Tras la administración por vía oral de la combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida, el tiempo medio transcurrido hasta alcanzar las concentraciones máximas de hidroclorotiazida fue de 1,5-2 horas. La unión de la hidroclorotiazida a las proteínas plasmáticas es del 68 % y su volumen aparente de distribución es de 0,83–1,14 l/kg.

### Biotransformación y eliminación

#### *Olmesartán medoxomilo:*

La eliminación plasmática total del olmesartán fue característicamente de 1,3 l/h (CV = 19 %) y fue relativamente baja en comparación con el riego sanguíneo hepático (aprox. 90 l/h). Después de una administración única por vía oral de olmesartán medoxomilo radiomarcado con  $^{14}C$ , el 10-16 % de la radioactividad administrada se excretó a través de la orina (la mayor parte en el plazo de 24 horas tras la administración de la dosis) y el resto de la radioactividad recuperada se excretó a través de la heces. Según la disponibilidad sistémica del 25,6 %, se puede calcular que el olmesartán absorbido se elimina tanto por la vía renal (aprox. 40%) como por la hepatobiliar (aprox. 60 %). Toda la radioactividad recuperada se identificó como olmesartán. No se detectó otro metabolito importante. La reutilización enterohepática de olmesartán es mínima. Puesto que un gran porcentaje del olmesartán se excreta a través de la vía biliar, su uso está contraindicado en pacientes con obstrucción biliar (ver sección 4.3).

La semivida de eliminación terminal del olmesartán osciló entre 10 y 15 horas después de la administración de dosis múltiples por vía oral. El estado de equilibrio se alcanzó después de las primeras dosis y no se observó acumulación a los 14 días de la administración repetida. La eliminación renal fue aproximadamente de 0,5-0,7 l/h y fue independiente de la dosis.

#### *Hidroclorotiazida:*

Los humanos no metabolizan la hidroclorotiazida y se excreta prácticamente por completo en la orina en forma del principio activo intacto. Aproximadamente el 60 % de la dosis oral se elimina en el plazo de 48 horas en forma del principio activo intacto. La eliminación renal es de unos 250-300 ml/min. La semivida terminal de eliminación de la hidroclorotiazida es de 10-15 horas.

#### *Olmesartán /Hidroclorotiazida Vir*

La biodisponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida disminuye un 20 % cuando se administra conjuntamente con olmesartán medoxomilo, pero este aumento mínimo no tiene importancia desde el punto de vista clínico. La cinética de olmesartán no se ve afectada por la administración conjunta con hidroclorotiazida.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada (de 65 años en adelante):*

En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en estado de equilibrio aumentó aproximadamente un 35 % en los pacientes de edad avanzada (65-75 años) y aproximadamente un 44 % en los pacientes más ancianos ( $\geq 75$  años), en comparación con la población más joven (ver sección 4.2).

Los pocos datos de los que se dispone indican que la eliminación sistémica de hidroclorotiazida disminuye en los sujetos sanos de edad avanzada y en los pacientes hipertensos de edad avanzada, en comparación con los voluntarios sanos jóvenes.

##### *Insuficiencia renal*

En los pacientes con insuficiencia renal, el AUC de olmesartán en estado de equilibrio aumentó un 62 % (insuficiencia renal leve), un 82 % (insuficiencia renal moderada) y un 179 % (insuficiencia renal grave), en comparación con los controles sanos (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

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

La semivida de la hidroclorotiazida se prolonga en los pacientes con insuficiencia renal.

##### *Insuficiencia hepática:*

Después de la administración por vía oral, los valores del AUC de olmesartán fueron un 6 % y un 65 % más elevados en los pacientes con una insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, que en sus controles sanos correspondientes. La fracción libre de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, pacientes con una insuficiencia hepática leve y en pacientes con una insuficiencia hepática moderada fue del 0,26 %, el 0,34 % y el 0,41 %, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con una insuficiencia hepática moderada, el AUC media de olmesartán fue de nuevo aproximadamente un 65 % mayor que en los controles sanos correspondientes. Los valores medios de la  $C_{\text{máx}}$  de olmesartán fueron semejantes a los de los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia hepática.

En el caso de los pacientes que padezcan una insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo, administrada una vez al día, y la dosis máxima no debe sobrepasar los 20 mg al día en una sola toma. El olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

La insuficiencia hepática no afecta de forma significativa a la farmacocinética de la hidroclorotiazida.

### **Interacciones con medicamentos**

#### *Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares*

La administración concomitante de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3.750 mg de colesevelam hidrocloreuro en sujetos sanos, dio lugar a una reducción del 28% en la  $C_{max}$  y del 39% en la AUC de olmesartán. Cuando se administró olmesartán 4 horas antes de colesevelam hidrocloreuro se observaron menores efectos, una reducción del 4% y 15% en la  $C_{max}$  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 hidrocloreuro (ver sección 4.5).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

El potencial tóxico de las combinaciones de olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida se han evaluado en estudios de toxicidad oral con dosis repetidas de hasta seis meses en ratas y perros.

Al igual que cada uno de los principios activos por separado y que otros medicamentos de esta clase, el órgano principalmente afectado por la toxicidad de la combinación fue el riñón. La combinación de olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida produjo variaciones de la actividad renal (aumento de las concentraciones de nitrógeno ureico en suero y de creatinina en suero). La administración de dosis elevadas provocó degeneración y regeneración tubular en ratones de ratas y perros, probablemente a través de una variación de la hemodinámica renal (disminución de la perfusión renal provocada por hipotensión, acompañada de hipoxia tubular y degeneración celular tubular). Además, la combinación de olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida provocó una disminución de los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) y una disminución del peso del corazón de las ratas.

Estos efectos también se han observado en otros antagonistas de los receptores AT1 y en IECA y parecen haber sido inducidos por la acción farmacológica de las dosis elevadas de olmesartán medoxomilo. Estos efectos no parecen ser relevantes en humanos a las dosis terapéuticas recomendadas.

Los estudios de genotoxicidad en los que se emplearon combinaciones de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida, así como cada uno de los principios activos individualmente, no han mostrado ningún signo de una actividad genotóxica clínicamente significativa.

No se ha estudiado la capacidad carcinógena de una combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida, ya que no existen datos de efectos carcinógenos importantes de los dos principios activos por separado con su uso clínico.

No hubo indicios de teratogenicidad en ratones o ratas tratados con combinaciones de olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida. Tal como es de esperar para esta clase de medicamentos, se observó toxicidad fetal en ratas, por una reducción significativa de los pesos corporales fetales, cuando fueron tratadas con combinaciones de olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida durante la gestación (ver secciones 4.3 y 4.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Celulosa monocristalina

Hidroxipropilcelulosa bajo grado de sustitución

Hidroxipropilcelulosa

Estearato de magnesio

Recubrimiento de los comprimidos: Opadry amarillo 03F82788

Composición del material de recubrimiento: hipromelosa (E-464), dióxido de titanio (E-171), polietilenglicol (E-1521) y óxido de hierro amarillo (E-172).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años (Para envase blísterde Al-Al)

3 años (Para envase blísterde Al-PVC/PVDC)

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Los comprimidos están envasados en blísters con soporte de aluminio sin imprimir y lámina formada en frío sin imprimir.

Blísters con 10 y 14 comprimidos por tira.

«Presentaciones: caja de 14, 20, 28, 30, 56, 84, 90 y 98 comprimidos.»

Los comprimidos están envasados en blísters con soporte de aluminio sin imprimir y lámina transparente de PVC/PVDC. Blíster de 10 y 14 comprimidos por tira.

«Presentaciones: caja de 14, 20, 28, 30, 56, 84, 90 y 98 comprimidos.»

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**

Industria Química y Farmacéutica VIR, S.A.

C/ Laguna 66-70, Polígono Industrial URTINSA II  
28923 Alcorcón (Madrid)  
España

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

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

Septiembre 2016

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

Marzo 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>