FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka 40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka 40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo y 25 mg de hidroclorotiazida.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película, blancos a casi blancos, redondos, con bordes biselados, grabados con la marca C3 en una cara del comprimido; diámetro 12 mm.

40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película, blancos a casi blancos, ovalados, biconvexos con una ranura en ambas caras; dimensiones 15 mm x 8 mm. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Las combinaciones de dosis fija de Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg están indicada en pacientes adultos cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con 40 mg de olmesartán medoxomilo en monoterapia.

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 recomendada de Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka 40 mg/12,5 mg o 40 mg/25 mg es de un comprimido al día.

Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka 40 mg/12,5 mg se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con 40 mg de olmesartán medoxomilo en monoterapia.

Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka 40 mg/25 mg se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada con Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka 40 mg/12,5 mg en combinación a dosis fijas.

Para mayor comodidad, los pacientes que tomen olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida en comprimidos por separado, pueden cambiar a los comprimidos de Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg que contengan la misma dosis de cada componente.

Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg se puede tomar con o sin alimentos.

Personas de edad avanzada (65 años o más)
En personas de edad avanzada se recomienda la misma dosis de la combinación que en adultos.

Se debe controlar cuidadosamente la presión arterial.

Insuficiencia renal
Olmesartán /hidroclorotiazida Krka está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

La dosis máxima de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min) es de 20 mg una vez al día, dada la limitada experiencia con dosis superiores en este grupo de pacientes, y se aconseja una monitorización periódica.

Por lo tanto, olmesartán /hidroclorotiazida Krka 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg está contraindicado en todos los estadios de la insuficiencia renal (ver secciones 4.3, 4.4, 5.2).

Insuficiencia hepática
Olmesartán/hidroclorotiazida Krka 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver secciones 4.4, 5.2). Se recomienda una estrecha monitorización de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática que estén siendo tratados con diuréticos y/u otros medicamentos antihipertensivos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, y la dosis máxima no debe superar los 20 mg diarios. No se dispone de experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (ver secciones 4.3, 5.2), así como en colestasis y obstrucción biliar (ver sección 4.3).

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

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Olmesartán/hidroclorotiazida Krka 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración
El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (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 fármacos derivados de la sulfonamida (dado que hidroclorotiazida es un medicamento derivado de sulfonamida).

Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

Insuficiencia hepática moderada y grave, colestasis y trastornos obstructivos biliares (ver sección 5.2).

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

El uso concomitante Olmesartán/hidroclorotiazida Krka con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 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 tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona
En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

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

Insuficiencia renal y trasplante de riñón
La combinación olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

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

La dosis máxima de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min) es de 20 mg una vez al día. No obstante, en dichos pacientes olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 20 mg/12,5 mg y 20 mg/25 mg se debe administrar con precaución y se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe revaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diurético.

Por tanto, la combinación olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg está contraindicado en todos los estadios de insuficiencia renal (ver sección 4.3).

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

Angioedema intestinal
Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo olmesartán medoxomilo (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban 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 olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Insuficiencia hepática
Actualmente no hay experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima de olmesartán medoxomilo es de 20 mg. Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva.
Por lo tanto, el uso de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, colestasis y obstrucción biliar (ver secciones 4.3 y 5.2). Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 4.2).

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva
Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario
Los pacientes con aldosteronismo primario no responderán, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida en dichos pacientes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia por dilución en pacientes que presentan edemas.

Litio
Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda la administración concomitante de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 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

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

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.

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

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

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

Otros
Como con cualquier antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica podría causar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

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

Se ha notificado una exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos.

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 aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como 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 aliskireno (ver las secciones 4.5 y 5.1).
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo deberá llevarse 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.
Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no-melanoma

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

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).

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 Krka y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:
Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida , pueden provocar una reacción idiosincrática que resulta en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir el consumo del medicamento tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida

Uso concomitante no recomendado

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

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

Uso concomitante que requiere precaución

Baclofeno
Puede potenciar el efecto hipotensor.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
Los AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto hipotensor de los diuréticos tiazídicos y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
En algunos pacientes con la función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida) la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de fármacos que inhiben la ciclooxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente a los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente de forma periódica.

Uso concomitante a tener en cuenta

Amifostina
Puede potenciar el efecto hipotensor.

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

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos
Se puede potenciar la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo

Uso concomitante no recomendado

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

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 la $t_{1/2}$. 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).

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

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

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) media nte el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno, 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).

Información adicional
Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio).

Olmesartán medoxomilo no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética ni la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina.

La administración conjunta de olmesartán medoxomilo y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.

Olmesartán no produjo efectos inhibitorios *in vitro* clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y tuvo un efecto inductor nulo o mínimo sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas.

Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan a los niveles de potasio
El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida (ver sección 4.4) puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (p. ej., otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, amfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda dicho uso concomitante.

Uso concomitante que requiere precaución

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

Resinas colestiramina y colestipol
La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

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

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

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

- Antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (p. ej., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (p. ej., bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina IV).

Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (p. ej., tubocurarina)
El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.

Fármacos anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno)
Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

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

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

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

Aminas vasopresoras (p. ej., noradrenalina)
El efecto de las aminas vasopresoras puede ser disminuido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)
Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Amantadina
Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos ocasionados por amantadina.

Agentes citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato)
Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

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

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

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

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo (ver sección 4.3)

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

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

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

Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver también 5.3).

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

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

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

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. De acuerdo a los mecanismos de acción farmacológicos de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placentaria y causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

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

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

Lactancia

Olmesartán medoxomilo
No se recomienda Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka durante la lactancia, debido a que no se dispone de información relativa al uso de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida durante la misma, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad más conocidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve o moderada. Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar a veces mareos o fatiga, lo que puede alterar la capacidad de reacción.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con la combinación olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg son cefalea (2,9%), mareo (1,9%) y fatiga (1,0%).

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

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

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

Otras reacciones adversas notificadas con la combinación a dosis fija de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida en las dosis inferiores de 20 mg/12,5 mg y 20 mg/25 mg podrían ser posibles reacciones adversas de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg.

Las reacciones adversas de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida en los ensayos clínicos, estudios de seguridad tras la autorización y notificaciones espontáneas, así como las reacciones adversas de los componentes individuales olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida, se resumen en la siguiente tabla según el perfil de seguridad conocido de estas sustancias.

Se ha utilizado la siguiente terminología para clasificar la aparición de reacciones adversas: 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), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**		
		Olmesartán/ Hidroclorotiazida	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)[1]			No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia aplásica			Raras
	Depresión de 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	

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

	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
	Alteraciones del sueño			Raras
Trastornos del sistema nervioso central	Estado confusional			Frecuentes
	Convulsiones			Raras
	Alteraciones de la consciencia (como pérdida de consciencia)	Raras		
	Mareo/aturdimiento	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Cefalea	Frecuentes	Frecuentes	Raras
	Pérdida de apetito			Poco frecuentes
	Parestesia			Raras
	Mareo postural	Poco frecuentes		
	Somnolencia	Poco frecuentes		
	Síncope	Poco frecuentes		
Trastornos oculares	Disminución de lagrimeo			Raras
	Visión borrosa transitoria			Raras
	Empeoramiento de la miopía preexistente			Poco frecuentes
	Xantopsia			Raras
	Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado			No conocidas
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos cardiacos	Angina de pecho		Poco frecuentes	
	Arritmias cardíacas			Raras
	Palpitaciones	Poco frecuentes		
Trastornos vasculares	Embolia			Raras
	Hipotensión	Poco frecuentes	Raras	
	Vasculitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea)			Raras
	Hipotensión ortostática	Poco frecuentes		Poco frecuentes
	Trombosis			Raras

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bronquitis		Frecuentes	
	Tos	Poco frecuentes	Frecuentes	
	Disnea			Raras
	Neumonía intersticial			Raras
	Faringitis		Frecuentes	
	Edema pulmonar			Raras
	Distrés respiratorio			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	
	Angioedema intestinal		Raras	
	Meteorismo			Frecuentes
	Náuseas	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Pancreatitis			Raras
	Íleo paralítico			Muy raras
	Vómitos	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
	Enteropatía tipo esprúe (ver sección 4.4)		Muy raras	
Trastornos hepatobiliares	Colecistitis aguda			Raras
	Ictericia (ictericia colestática intrahepática)			Raras
	Hepatitis autoinmune[2]		Frecuencia no conocida	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica		Poco frecuentes	
	Reacciones cutáneas anafilácticas			Raras
	Edema angioneurótico	Raras	Raras	
	Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo			Raras
	Eczema	Poco frecuentes		
	Eritema			Poco frecuentes
	Exantema		Poco frecuentes	
	Reacciones de fotosensibilidad			Poco frecuentes

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

	Prurito		Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Púrpura			Poco frecuentes
	Erupción cutánea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Reactivación de 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 de pecho	Frecuentes	Frecuentes	
	Edema facial		Poco frecuentes	
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes	
	Fiebre			Raras
	Síntomas parecidos a los de la gripe		Frecuentes	
	Letargia		Raras	
	Malestar	Raras	Poco frecuentes	
	Dolor		Frecuentes	
	Edema periférico	Frecuentes	Frecuentes	
	Debilidad	Poco frecuentes		
Exploraciones complementarias	Aumento de alanina aminotransferasa	Poco frecuentes		

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

	Aumento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuentes		
	Aumento de calcio en sangre	Poco frecuentes		
	Aumento de creatinina en sangre	Poco frecuentes	Raras	Frecuentes
	Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre		Frecuentes	
	Aumento de glucosa en sangre	Poco frecuentes		
	Disminución del hematocrito en sangre	Raras		
	Disminución de hemoglobina en sangre	Raras		
	Aumento de lípidos en sangre	Poco frecuentes		
	Disminución de potasio en sangre	Poco frecuentes		
	Aumento de potasio en sangre	Poco frecuentes		
	Aumento de urea en sangre	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Aumento de nitrógeno ureico en sangre	Raras		
	Aumento de ácido úrico en sangre	Raras		
	Aumento de gamma glutamiltransferasa	Poco frecuentes		
	Aumento de enzimas hepáticas		Frecuentes	

[1] 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).
[2] 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 toma de antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre los efectos o tratamiento de la sobredosis con olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida. Se debe someter al paciente a una estrecha monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Las medidas sugeridas incluyen inducción del vómito y/o lavado gástrico. El carbón activo puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrolitos séricos. Si se produce hipotensión se debe colocar al paciente en decúbito supino y administrar rápidamente suplementos de sal y líquidos.

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II y diuréticos, código ATC: C09DA08

Mecanismo de acción/Efectos farmacodinámicos
Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka es una combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, olmesartán medoxomilo, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La combinación de estos componentes tiene un efecto hipotensor aditivo, disminuyendo la presión arterial en mayor grado que cada componente por separado.

Una dosis diaria de Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka proporciona una disminución gradual y eficaz de la presión arterial durante el intervalo de administración de 24 horas.

Olmesartán medoxomilo es un antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (tipo AT_1) activo por vía oral. La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la hipertensión. Los efectos de la angiotensina II incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardiaca y reabsorción renal de sodio. Olmesartán bloquea los efectos vasoconstrictor y secretor de aldosterona de la angiotensina II mediante el bloqueo de su unión al receptor AT_1 en los tejidos, incluyendo la musculatura lisa vascular y las glándulas suprarrenales. La acción de olmesartán es independiente del origen o la ruta de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT_1) produce aumento de los niveles plasmáticos de renina y de las concentraciones de angiotensina I y II, y cierta disminución de las concentraciones plasmáticas de aldosterona.

En hipertensión, olmesartán medoxomilo produce una disminución dosis-dependiente y de larga duración de la presión arterial. No hay indicios de hipotensión tras la primera dosis, de taquifilaxia durante el tratamiento prolongado, ni de hipertensión de rebote tras la interrupción del tratamiento.

La administración una vez al día de olmesartán medoxomilo proporciona una disminución eficaz y gradual de la presión arterial durante el intervalo de administración de 24 horas. La administración una vez al día produjo una disminución de la presión arterial similar a la de la administración dos veces al día con la misma dosis total diaria.

Con el tratamiento continuado, las reducciones máximas de la presión arterial se alcanzaron tras 8 semanas de tratamiento, si bien el efecto reductor de la presión arterial ya se observó después de 2 semanas de tratamiento.

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

Aún se desconoce el efecto de olmesartán medoxomilo sobre la mortalidad y 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 una mediana de seguimiento de 3,2 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo junto con otros agentes antihipertensivos, exceptuando 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 mortal (14 pacientes (0,6%) frente a 8 pacientes (0,4%)), infarto de miocardio no mortal (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 mortales.

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 una 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 (IC del 95%: 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.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. El mecanismo del efecto hipotensor de los diuréticos tiazídicos no se conoce completamente. Las tiazidas afectan al mecanismo de la reabsorción tubular renal de electrolitos, aumentando directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y la secreción de aldosterona, con los consecuentes aumentos de pérdidas de potasio y bicarbonato en orina, y disminución de potasio en suero. La unión renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II, por lo tanto, la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II tiende a contrarrestar la pérdida de potasio asociada a los diuréticos tiazídicos. Tras la administración de

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

hidroclorotiazida la diuresis comienza a las 2 horas aproximadamente y el efecto máximo se alcanza en unas 4 horas tras la administración, mientras que la acción dura de 6 a 12 horas aproximadamente.

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

Eficacia clínica y seguridad

La combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida produce una disminución aditiva de la presión arterial, que generalmente aumenta con la dosis de cada componente. En los datos agrupados de estudios controlados con placebo, la administración de combinaciones de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida en dosis de 20 mg/12,5 mg y 20 mg/25 mg produjo reducciones medias de la presión arterial sistólica/diastólica de 12/7 mmHg y 16/9 mmHg, respectivamente, una vez sustraída la reducción del efecto placebo, y en concentraciones mínimas de fármaco.

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

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

Las combinaciones fijas de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida 40 mg/12,5 mg y 40 mg/25 mg se investigaron en tres estudios clínicos que incluyeron a 1.482 pacientes hipertensos.

Un estudio doble ciego en hipertensión esencial evaluó la eficacia del tratamiento combinado olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 40 mg/12,5 mg frente a olmesartán medoxomilo 40 mg en monoterapia, siendo el parámetro principal de la eficacia la reducción media de la presión arterial diastólica en sedestación. La presión arterial sistólica/diastólica se redujo en 31,9/18,9 mmHg en el grupo tratado con la combinación, en comparación con 26,5/15,8 mmHg en el grupo que recibió la monoterapia ($p < 0,0001$) tras 8 semanas de tratamiento.

En una segunda fase doble ciego pero no controlada de este estudio, el ajuste ascendente de la dosis en los pacientes que no respondieron, de 40 mg de olmesartán medoxomilo en monoterapia a olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 40 mg/12,5 mg, así como de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 40 mg/12,5 mg a olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 40 mg/25 mg, produjo una disminución adicional relevante de la presión arterial sistólica/ diastólica, demostrando que un aumento en la dosis es un método clínicamente significativo para mejorar el control de la presión arterial.

Un segundo estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo evaluó la eficacia de la adición de hidroclorotiazida para el tratamiento de pacientes sin un control adecuado después de 8 semanas de tratamiento con 40 mg de olmesartán medoxomilo. Los pacientes siguieron recibiendo 40 mg de olmesartán medoxomilo o recibieron 12,5 mg o 25 mg de hidroclorotiazida adicional, respectivamente,

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

durante otras 8 semanas. Un cuarto grupo fue aleatorizado para recibir 20 mg/12,5 mg de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida.

La adición de 12,5 mg o 25 mg de hidroclorotiazida produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 5,2/3,4 mmHg ($p < 0,0001$) y 7,4/5,3 mmHg ($p < 0,0001$), respectivamente, en comparación con la monoterapia con 40 mg de olmesartán medoxomilo.

Una comparativa entre los pacientes que recibieron 20 mg/12,5 mg de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida y los que recibieron 40 mg/12,5 mg mostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la presión arterial sistólica de 2,6 mmHg a favor de la combinación de dosis más alta ($p = 0,0255$), mientras que en la reducción de la diastólica se observó una diferencia de 0,9 mmHg. La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) basándose en los cambios medios en datos de 24 horas de la presión arterial diastólica y sistólica diurna y nocturna confirmó los resultados de las medidas de la presión arterial convencionales.

Otro estudio doble ciego y aleatorizado comparó la eficacia de un tratamiento de combinación con olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 20 mg/25 mg y olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 40 mg/25 mg en pacientes con un control inadecuado de la presión arterial después de 8 semanas de tratamiento con olmesartán medoxomilo 40 mg.

Tras 8 semanas de tratamiento combinado, la presión arterial sistólica/diastólica se redujo significativamente en comparación con el valor basal en 17,1/10,5 mmHg en el grupo con 20 mg/25 mg de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida y en 17,4/11,2 mm Hg en el grupo con 40 mg/25 mg de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida. La diferencia entre ambos grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa cuando se utilizaron medidas convencionales de la presión arterial, lo que podría explicarse por el efecto dosis-respuesta plano de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, como olmesartán medoxomilo.

Sin embargo, se observó una diferencia clínicamente relevante y estadísticamente significativa a favor de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 40 mg/25 mg, en comparación con olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 20 mg/25 mg, en la presión arterial media en 24 horas, diurna y nocturna, tanto en la presión arterial sistólica como en la diastólica, medida mediante monitorización ambulatoria.

El efecto hipotensor de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida fue similar independientemente de la edad, el sexo o el estado de la diabetes.

<u>Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)</u>

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 a 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, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos

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

resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.
En consecuencia, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante 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 aliskireno 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 aliskireno 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 aliskireno 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 (≥ 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
Olmesartán medoxomilo es un profármaco. Se convierte rápidamente en un metabolito farmacológicamente activo, olmesartán, por acción de esterasas en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción por el tracto gastrointestinal. No se ha detectado olmesartán medoxomilo sin metabolizar ni ninguna fracción molecular de medoxomilo de cadena lateral sin metabolizar en plasma o en heces. La biodisponibilidad absoluta media de los comprimidos de olmesartán fue del 25,6%.

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

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

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

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

Olmesartán presenta un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas (99,7%), pero son escasas las potenciales interacciones clínicamente relevantes por desplazamiento de la fijación a proteínas entre olmesartán y otros principios activos administrados conjuntamente que presentan una elevada fijación a proteínas (tal y como confirma la ausencia de interacción clínicamente significativa entre olmesartán medoxomilo y warfarina). El grado de unión de olmesartán a las células sanguíneas es insignificante. El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa es bajo (16-29 l).

Hidroclorotiazida
Tras la administración oral de la combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida, la mediana del tiempo para alcanzar la concentración máxima de hidroclorotiazida fue de 1,5 a 2 horas. Hidroclorotiazida se une a las proteínas plasmáticas en un 68% y su volumen de distribución aparente es de 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformación y eliminación

Olmesartán medoxomilo
El aclaramiento plasmático total de olmesartán fue 1,3 l/h (CV, 19%), relativamente bajo comparado con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 l/h). Tras una dosis oral única de olmesartán medoxomilo marcado con 14C, se excretó en orina un 10-16% de la radiactividad administrada (en su mayor parte a las 24 horas de la administración de la dosis), y el resto de la radiactividad recuperada se excretó en heces. En función de la disponibilidad sistémica del 25,6%, se puede calcular que la cantidad absorbida de olmesartán se elimina tanto por excreción renal (aproximadamente el 40%) como por excreción hepatobiliar (aproximadamente el 60%). Toda la radiactividad recuperada correspondió a olmesartán. No se detectó ningún otro metabolito significativo. La recirculación enterohepática de olmesartán es mínima. Dado que una gran proporción de olmesartán se excreta por vía biliar, el uso en pacientes con obstrucción biliar está contraindicado (ver sección 4.3).

La semivida de eliminación terminal de olmesartán estuvo comprendida entre 10 y 15 horas tras la administración oral de dosis múltiples. El estado de equilibrio estacionario se alcanzó tras las primeras dosis y no se observó más acumulación tras 14 días de administración repetida. El aclaramiento renal fue aproximadamente de 0,5-0,7 l/h y fue independiente de la dosis.

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

La combinación Olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida
La biodisponibilidad sistémica de hidroclorotiazida se reduce alrededor de un 20% cuando se administra conjuntamente con olmesartán medoxomilo, pero esta leve reducción no comporta relevancia clínica. La cinética de olmesartán permanece inalterada por la administración conjunta de hidroclorotiazida.

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Personas de edad avanzada (65 años o más)
En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado estacionario aumentó aproximadamente un 35% en pacientes de edad avanzada (65-75 años) y aproximadamente un 44% en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) en comparación con el grupo de menor edad (ver sección 4.2).

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

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

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

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

Insuficiencia hepática:
Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fueron un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos correspondientes. La fracción no unida de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada fue 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán fue de nuevo un 65% superior al de los controles sanos correspondientes. Los valores medios de la $C_{máx}$ de olmesartán fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática y en sujetos sanos.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día y la dosis máxima no debe superar los 20 mg diarios. 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 significativamente la farmacocinética de 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 hidrocloruro en sujetos sanos, dio lugar a una reducción del 28% en la $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ y el AUC, respectivamente. La semivida 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).

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Como sucede con cada principio activo y con otros medicamentos de esta clase, el principal órgano diana toxicológico de la combinación fue el riñón. La combinación de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida indujo cambios renales funcionales (aumentos de nitrógeno ureico y de creatinina en suero). Dosis elevadas produjeron degeneración y regeneración tubular en riñones de rata y perro, probablemente por un cambio en la hemodinámica renal (reducción de la perfusión renal resultante de la hipotensión con hipoxia tubular y degeneración tubular celular). Además, la combinación olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida produjo una reducción de los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) y una disminución del peso del corazón en ratas.

Estos efectos también se han observado en otros antagonistas de los receptores AT_1 e inhibidores de la ECA, y parecen haber sido inducidos por la acción farmacológica de dosis elevadas de olmesartán medoxomilo y parecen no ser relevantes en el hombre a las dosis terapéuticas recomendadas.

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

El potencial carcinogénico de olmesartán medoxomilo no se ha investigado, ya que no hubo evidencia de efectos carcinogénicos relevantes con olmesartán medoxomilo en las condiciones de uso clínico.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución

Recubrimiento del comprimido:
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Alcohol polivinílico
Macrogol 3000

6.2. Incompatibilidades

No procede.

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

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters (OPA/Al/lámina PVC, lámina de Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película en un estuche.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka 40 mg/12,5 mg. Nº Reg.: 81.238
Olmesartán/Hidroclorotiazida Krka 40 mg/25 mg. Nº Reg.: 81.239

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

Diciembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2026

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

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