FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

Olmesartán/Hidroclorotiazida Normon 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Olmesartán/Hidroclorotiazida Normon 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Olmesartán/Hidroclorotiazida Normon 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes con efecto conocido:
Olmesartán/Hidroclorotiazida Normon 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 144,64 mg de lactosa (como monohidrato).

Olmesartán/Hidroclorotiazida Normon 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 93,29 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Olmesartán/Hidroclorotiazida Normon 20 mg /12,5 mg: comprimidos recubiertos con película, amarillo-rojizo, redondos biconvexos y serigrafiados.

Olmesartán/Hidroclorotiazida Normon 20 mg /25 mg: comprimidos recubiertos con película, rosáceos, redondos biconvexos y serigrafiados.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.
La combinación a dosis fija de olmesartán/hidroclorotiazida está indicada en pacientes adultos cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con olmesartán medoxomilo en monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

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

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

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

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

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)
En pacientes de edad avanzada se recomienda la misma dosis de la combinación que en adultos.

Insuficiencia renal
Cuando olmesartán/hidroclorotiazida se utiliza en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min), se aconseja una monitorización

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

periódica de la función renal (ver sección 4.4). Olmesartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

Olmesartán/hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver secciones 4.4, 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día y la dosis máxima no debe superar los 20 mg diarios. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática que estén siendo tratados con diuréticos y/o otros medicamentos antihipertensivos. No se dispone de experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Olmesartán/hidroclorotiazida no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3, 5.2), colestasis y obstrucción biliar (ver sección 4.3).

Población pediátrica

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

Forma de administración:

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a otros fármacos derivados de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida).
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.
Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos obstructivos biliares.
Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
El uso concomitante de olmesartán/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén 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).

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

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/hidroclorotiazida.

Otras condiciones 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 (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, 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 funcionante, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón:
Olmesartán/hidroclorotiazida no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3). No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥30 ml/min < 60 ml/min). No obstante, en dichos pacientes Olmesartán/hidroclorotiazida se debe administrar con precaución y se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diurético. No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán/hidroclorotiazida a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente.

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, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.
No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

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

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

Aldosteronismo primario:

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

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

Efectos metabólicos y endocrinos:
El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales en pacientes diabéticos (ver sección 4.5). Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.
Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son efectos adversos asociados al tratamiento con diuréticos tiazídicos. El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes.

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

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

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH (ver sección 4.5). Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) a causa del componente olmesartán medoxomilo de olmesartán/hidroclorotiazida, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control adecuado de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de olmesartán/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 (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución (ver sección 4.5).

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

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

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

Litio:
Al igual que con otros medicamentos que contienen antagonistas de los receptores de la angiotensina II y tiazidas en combinación, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán/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, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea

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

no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (ej. un gastroenterólogo).

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

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

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).

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).

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 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 la hidroclorotiazida 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.

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

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

Otros:
En arteriosclerosis, en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica siempre hay un riesgo de que una disminución excesiva de la presión arterial pueda provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

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

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Advertencias sobre excipientes Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado

Litio:

Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima conversora 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/hidroclorotiazida y litio (ver sección 4.4). Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución

Baclofeno:

Puede potenciar el efecto antihipertensivo.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:

Los AINE (es decir, ácido acetilsalicilico (> 3g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o 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 ciclo-oxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con

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

precaución, especialmente en 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 antihipertensivo.

Otros agentes antihipertensivos:

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

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:

Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo:

Uso concomitante no recomendado

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén:

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

Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:

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

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

reduce el t1/2. 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).

Información adicional

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

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

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

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

Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:

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

Uso concomitante con precaución

Sales de calcio:

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

Resinas (Colestiramina y colestipol):

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

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

Glucósidos digitálicos:

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

Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:

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

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

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

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

Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperidino):

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:

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

Betabloqueantes y diazóxido:

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

Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina):

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

El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

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

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

Amantadina:

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

Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato):

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

Salicilatos:

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

Metildopa:

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

Ciclosporina:

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

Tetraciclinas:

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo (ver sección 4.3):

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

Olmesartán medoxomilo:

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

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

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

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

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

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

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

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base a los mecanismos de acción farmacológicos de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión

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

feto-placenta y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe usar en edema gestacional, hipertensión gestacional o preclampsia, 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 durante la lactancia, debido a que no se dispone de información relativa al uso de olmesartán/hidroclorotiazida durante la misma, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

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

En los ensayos clínicos con 1.155 pacientes tratados con la combinación de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida en dosis de 20 mg/12,5 mg o 20 mg/25 mg, y en 466 pacientes tratados con placebo hasta 21 meses, la frecuencia global de reacciones adversas con la terapia de combinación olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida fue similar a la del placebo. Las interrupciones debidas a

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

reacciones adversas también fueron similares para olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg (2%) y placebo (3%). La frecuencia global de reacciones adversas de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida frente a placebo pareció no estar relacionada con la edad (< 65 años frente a ≥ 65 años), sexo o raza, si bien la frecuencia de aparición de mareo fue algo superior en los pacientes con edad mayor o igual a 75 años.

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

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

Se ha utilizado la siguiente terminología para clasificar la aparición de reacciones adversas: muy frecuentes (≥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 Clasificación por órganos y sistemas	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**		
		Olmesartán/ Hidroclorotiazida	**Olmesartán**	**HCTZ**
Infecciones e infestaciones	Sialoadenitis			Rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia aplásica			Rara
	Depresión de médula ósea			Rara
	Anemia hemolítica			Rara
	Leucopenia			Rara
	Neutropenia/ Agranulocitosis			Rara
	Trombocitopenia		Poco frecuente	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas		Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia			Poco frecuente
	Glucosuria			Frecuente
	Hipercalcemia			Frecuente
	Hipercolesterolemia	Poco frecuente		Muy frecuente
	Hiperglicemia			Frecuente
	Hiperpotasemia		Rara	
	Hipertrigliceridemia	Poco frecuente	Frecuente	Muy frecuente
	Hiperuricemia	Poco frecuente	Frecuente	Muy frecuente
	Hipocloremia			Frecuente
	Alcalosis hipoclorémica			Muy rara
	Hipopotasemia			Frecuente
	Hipomagnesemia			Frecuente
	Hiponatremia			Frecuente

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

	Hiperamilasemia			Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Apatía			Rara
	Depresión			Rara
	Inquietud			Rara
	Alteraciones del sueño			Rara
Trastornos del sistema nervioso	Estado confusional			Frecuente
	Convulsiones			Rara
	Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia)	Rara		
	Mareo/aturdimiento	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Cefalea	Frecuente	Frecuente	Rara
	Pérdida de apetito			Poco frecuente
	Parestesia			Rara
	Mareo postural	Poco frecuente		
	Somnolencia	Poco frecuente		
	Síncope	Poco frecuente		
Trastornos oculares	Disminución de lagrimeo			Rara
	Visión borrosa transitoria			Rara
	Empeoramiento de la miopia existente			Poco frecuente
	Xantopsia			Rara
	Derrame coroideo			Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y laberinto	Vértigo	Poco frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos cardiacos	Angina de pecho		Poco frecuente	
	Arritmias cardiacas			Rara
	Palpitaciones	Poco frecuente		
Trastornos vasculares	Embolia			Rara
	Hipotensión	Poco frecuente	Rara	
	Angeítis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea)			Rara
	Hipotensión ortostática	Poco frecuente		Poco frecuente
	Trombosis			Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bronquitis		Frecuente	
	Tos	Poco frecuente	Frecuente	
	Disnea			Rara
	Neumonía intersticial			Rara
	Faringitis		Frecuente	
	Edema pulmonar			Rara
	Dificultad respiratoria			Poco frecuente

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

	Rinitis		Frecuente	
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)			Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Estreñimiento			Frecuente
	Diarrea	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente	Frecuente	
	Irritación gástrica			Frecuente
	Gastroenteritis		Frecuente	
	Meteorismo			Frecuente
	Náuseas	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Pancreatitis			Rara
	Ileo paralítico			Muy rara
	Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Enteropatía tipo esprúe (ver sección 4.4)		Muy rara	
Trastornos hepatobiliares	Colecistitis aguda			Rara
	Ictericia (ictericia colestática intrahepática)			Rara
	Hepatitis autoinmune*		Frecuencia no conocida	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica		Poco frecuente	
	Reacciones cutáneas anafilácticas			Rara
	Edema angioneurótico	Rara	Rara	
	Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo			Rara
	Eczema	Poco frecuente		
	Eritema			Poco frecuente
	Exantema		Poco frecuente	
	Reacciones de fotosensibilidad			Poco frecuente
	Prurito		Poco frecuente	Poco frecuente
	Púrpura			Poco frecuente
	Erupción	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Reactivación de lupus eritematoso cutáneo			Rara
	Necrolisis epidérmica tóxica			Rara
	Urticaria	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos	Artralgia	Poco frecuente		

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

musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artritis		Frecuente	
	Dolor de espalda	Poco frecuente	Frecuente	
	Espasmos musculares	Poco frecuente	Rara	
	Debilidad muscular			Rara
	Mialgia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Dolor de extremidades	Poco frecuente		
	Paresia			Rara
	Dolor óseo		Frecuente	
Trastornos renales y urinarios	Fallo renal agudo	Rara	Rara	
	Hematuria	Poco frecuente	Frecuente	
	Nefritis intersticial			Rara
	Insuficiencia renal		Rara	
	Disfunción renal			Rara
	Infección del tracto urinario		Frecuente	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente		Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente	Poco frecuente	
	Dolor de pecho	Frecuente	Frecuente	
	Edema facial		Poco frecuente	
	Fatiga	Frecuente	Frecuente	
	Fiebre			Rara
	Síntomas parecidos a los de la gripe		Frecuente	
	Letargia		Rara	
	Malestar	Rara	Poco frecuente	
	Dolor		Frecuente	
	Edema periférico	Frecuente	Frecuente	
	Debilidad	Poco frecuente		
Exploraciones complementarias	Aumento de alanina aminotransferasa	Poco frecuente		
	Aumento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente		
	Aumento de calcio en sangre	Poco frecuente		
	Aumento de creatinina en sangre	Poco frecuente	Rara	Frecuente
	Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre		Frecuente	
	Aumento de glucosa en sangre	Poco frecuente		

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

	Disminución del hematocrito en sangre	Rara		
	Disminución de hemoglobina en sangre	Rara		
	Aumento de lípidos en sangre	Poco frecuente		
	Disminución de potasio en sangre	Poco frecuente		
	Aumento de potasio en sangre	Poco frecuente		
	Aumento de urea en	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Aumento de nitrógeno ureico en sangre	Rara		
	Aumento de ácido úrico en sangre	Rara		
	Aumento de gamma glutamil transferasa	Poco frecuente		
	Aumento de enzimas hepáticas		Frecuente	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos).	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)			Frecuencia no conocida

*Se han notificado casos de heptatitis 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 rabdomiolisis en asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

Descripción de determinadas reacciones adversas
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.: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

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

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

creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrará rápidamente suplementos de sal y líquidos.

Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán medoxomilo serían hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia. La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación debido a la diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, 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: C09D A 08.

Mecanismo de acción/ Efectos farmacodinámicos

Olmesartán/hidroclorotiazida 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 antihipertensivo aditivo, disminuyendo la presión arterial en mayor grado que cada componente por separado.

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

Olmesartán medoxomilo es un antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1) activo por vía oral. La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel fundamental en la fisiopatología de la hipertensión. Los efectos de la angiotensina II incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. Olmesartán bloquea los efectos vasoconstrictor y secretor de aldosterona de la angiotensina II mediante el bloqueo de su unión al

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

receptor AT1 en los tejidos, incluyendo la musculatura lisa vascular y la glándula suprarrenal. La acción de olmesartán es independiente del origen o la ruta de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT1) produce aumento de los niveles plasmáticos de renina y de las concentraciones de angiotensina I y II, y disminución de las concentraciones plasmáticas de aldosterona.

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

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

Con el tratamiento continuado, las reducciones máximas de la presión arterial se alcanzaron tras 8 semanas de tratamiento, si bien el efecto reductor de la presión arterial ya fue evidente después de 2 semanas de tratamiento.
El efecto de olmesartán sobre la mortalidad y morbilidad no es todavía conocido.

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.

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

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.

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

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

por lo tanto, la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II tiende a contrarrestar la pérdida de potasio asociada a los diuréticos tiazídicos. Tras la administración de hidroclorotiazida la diuresis comienza a las 2 horas aproximadamente y el efecto máximo se alcanza en unas 4 horas, 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 cardiovascular de mortalidad y morbilidad.

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).

Eficacia clínica y seguridad

La combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida produce disminución aditiva de la presión arterial, que generalmente aumenta con la dosis de cada componente. En los datos agrupados de los estudios clínicos controlados con placebo, la administración de asociaciones de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida en dosis de 20 mg/12,5 mg y 20 mg/25 mg mostró reducciones medias de la presión arterial sistólica/diastólica de 12/7 mmHg y 16/9 mmHg, respectivamente, una vez sustraída la reducción del efecto placebo, y en concentraciones mínimas de fármaco. La edad y el sexo no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la respuesta al tratamiento con la terapia de combinación olmesartán medoxomilo/ hidroclorotiazida.

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

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 relación a los valores basales de la monoterapia con olmesartán medoxomilo. Las reducciones medias adicionales de la presión arterial sistólica/diastólica en concentraciones mínimas de fármaco, comparadas con los valores basales de la monoterapia, medidas de forma convencional, fueron11/10 mmHg y 16/11 mmHg, respectivamente.

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

Actualmente se desconocen los efectos de la combinación a dosis fija de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Otra información:

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.
ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, 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.

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

ALTITUDE (Aliskirén 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Olmesartán medoxomilo:

Olmesartán medoxomilo es un profármaco que 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 (Cmax) media de olmesartán se alcanza aproximadamente a las 2 horas tras la administración oral de olmesartán medoxomilo. Las concentraciones plasmáticas de olmesartán aumentan de forma lineal al aumentar las dosis orales únicas hasta aproximadamente 80 mg.

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

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

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 (lo cual se confirma por la ausencia de interacción clínicamente significativa entre olmesartán medoxomilo y warfarina). El grado de unión de olmesartán a las células sanguíneas es insignificante. El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa es bajo (16 – 29 L).

Hidroclorotiazida:

Tras la administración oral de la combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida, el tiempo medio 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 ^{14}C, se excretó en orina un 10 - 16% de la radioactividad administrada (en su mayor parte a las 24 horas de la administración de la dosis), y el resto de la radioactividad recuperada se excretó en heces. En función de la disponibilidad sistémica del 25,6%, se puede calcular que la cantidad absorbida de olmesartán, se depura tanto por excreción renal (aproximadamente el 40%) como por excreción hepatobiliar (aproximadamente el 60%). Toda la radioactividad recuperada correspondió a olmesartán. No se detectó ningún otro metabolito significativo. La recirculación enterohepática de olmesartán es mínima. Puesto que una gran proporción de olmesartán se excreta por vía biliar, el uso en pacientes con obstrucción biliar está contraindicado (ver sección 4.3).

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

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

Hidroclorotiazida:

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

Olmesartán/Hidroclorotiazida:

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Personas mayores (65 años o mayores):

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

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

Insuficiencia renal:

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

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

Insuficiencia hepática:

Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fueron un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción no unida de olmesartán a las 2 horas de la

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

administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada fue 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente.

Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán fue de nuevo un 65% superior al de los controles sanos.

Los valores medios de la Cmax de olmesartán fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 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 Cmax y del 39% en la AUC de olmesartán. Cuando se administró olmesartán 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro se observaron menores efectos, una reducción del 4% y 15% en la Cmax y el AUC, respectivamente. La vida media de eliminación de olmesartán se redujo en un 50 - 52%, independientemente de si se administró concomitantemente o 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) y una disminución del peso del corazón en ratas. Estos efectos también se han observado en otros antagonistas de los receptores AT1 e inhibidores de la ECA, y parecen haber sido inducidos por la acción farmacológica de dosis elevadas de olmesartán medoxomilo y parecen no ser relevantes en el hombre a las dosis terapéuticas recomendadas.

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

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Lactosa monohidrato
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido
Hipromelosa.
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol 6000
Talco

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

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Óxido de hierro rojo (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Olmesartán/Hidroclorotiazida Normon 20/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 21 meses.
Olmesartán/Hidroclorotiazida Normon 20/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 21 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio/Aluminio-Poliamida-PVC.

Envase de 28 comprimidos recubiertos.

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

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2022

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