

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olmesartán Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Olmesartán Zentiva 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Olmesartán Zentiva 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Olmesartán medoxomilo

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg contiene 10 mg de olmesartán medoxomilo.

Cada comprimido recubierto con película de 20 mg contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo.

Cada comprimido recubierto con película de 40 mg contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo.

Excipiente con efecto conocido:

Olmesartán Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 58,5 mg de lactosa monohidrato.

Olmesartán Zentiva 20 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 116,9 mg de lactosa monohidrato.

Olmesartán Zentiva 40 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 233,9 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Olmesartán Zentiva 10 mg comprimidos: comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos, con 6,6 mm de diámetro.

Olmesartán Zentiva 20 mg comprimidos: comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos, con 8,6 mm de diámetro.

Olmesartán Zentiva 40 mg comprimidos: comprimidos recubiertos con película, blancos, ovalados, con 15 mm de largo y 7 mm de ancho.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Adultos

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

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

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de las dosis recomendadas. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día y la dosis máxima no debe superar los 20 mg diarios. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática que estén siendo tratados con diuréticos y/o otros medicamentos antihipertensivos. No se dispone de experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2). En pacientes con obstrucción biliar no debe utilizarse olmesartán medoxomilo (ver sección 4.3).

Población pediátrica

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

La dosis inicial recomendada de olmesartán medoxomilo en niños de 6 a menos de 18 años es de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día. En los niños en los que la presión arterial no pueda controlarse adecuadamente con esta dosis, la dosis de olmesartán medoxomilo puede aumentarse a 20 mg una vez al día. Si se necesita reducir aún más la presión arterial en niños con peso >35 kg, la dosis de olmesartán medoxomilo puede aumentarse a un máximo de 40 mg. En niños con peso <35 kg, la dosis diaria no debe exceder 20 mg.

Otra población pediátrica

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

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

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Obstrucción biliar (ver sección 5.2).

- El uso concomitante de Olmesartán Zentiva con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depleción de volumen intravascular

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar olmesartán medoxomilo.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda. No se pueden descartar efectos similares con los antagonistas del receptor de angiotensina II.

Hipertensión renovascular

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

Insuficiencia renal y trasplante de riñón

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

Insuficiencia hepática

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

Hiperpotasemia

El empleo de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia.

El riesgo, que puede ser fatal, está incrementado en pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con diabetes, en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio, y/o en pacientes con procesos intercurrentes.

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

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

- Diabetes, insuficiencia renal, edad (> 70 años).
- Combinación con uno o más medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Algunos medicamentos o grupos terapéuticos de medicamentos pueden provocar una hiperpotasemia: sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs; incluyendo inhibidores selectivos de COX-2), heparina, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima.

- Procesos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la función renal (por ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo, isquemia aguda de las extremidades, rabdomiólisis, traumatismo extenso).

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

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.

Litio

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

Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrófica obstructiva

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

Aldosteronismo primario

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

Enteropatía tipo esprúe

Con una frecuencia muy rara, se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán medoxomilo 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 medoxomilo, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán medoxomilo debe ser interrumpido inmediatamente y no se debe reiniciar. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (ej. un gastroenterólogo).

Diferencias étnicas

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

Embarazo

No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de la angiotensina II durante el embarazo. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con antagonistas de la angiotensina II. Cuando se diagnostique un embarazo, se

debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica (ver secciones 4.3 y 4.6).

Otros

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

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

Efectos de otros medicamentos sobre olmesartán medoxomilo

Otros medicamentos antihipertensivos

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

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

Los datos de ensayos clínicos han mostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente de acción SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio

En base a la experiencia con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutivos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina) puede producir un aumento de potasio en plasma (ver sección 4.4). Por lo tanto, no se recomienda dicho uso concomitante.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

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

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares

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

Otros medicamentos

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

Efectos de olmesartán medoxomilo sobre otros medicamentos

Litio

Se ha descrito aumento reversible de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán medoxomilo y litio (ver sección 4.4). Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Otros medicamentos

Los medicamentos investigados en estudios clínicos específicos en voluntarios sanos incluyen warfarina, digoxina, un antiácido (hidróxido de aluminio y magnesio), hidroclorotiazida y pravastatina. No se observaron interacciones clínicamente relevantes y, en particular, olmesartán medoxomilo no tuvo efecto significativo en la farmacocinética y farmacodinamia de warfarina ni en la farmacocinética de digoxina. Olmesartán no tuvo efectos inhibitorios clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450 *in vitro*: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y tuvo un mínimo o ningún efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. Por lo tanto, no se realizaron estudios de interacción *in vivo* con inhibidores e inductores del enzima citocromo P450 y no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriores.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

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

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

Lactancia

Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes, pero se desconoce si olmesartán se excreta en la leche materna. No se recomienda Olmesartán Zentiva durante la lactancia, debido a que no se dispone de información relativa al uso de Olmesartán Zentiva durante la misma, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas de olmesartán medoxomilo de los ensayos clínicos, de los estudios de seguridad tras la autorización y las notificadas de forma espontánea se resumen en la tabla de abajo.

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

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia
	Rara	Hiperpotasemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo, cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Vértigo
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Angina de pecho
Trastornos vasculares	Rara	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Bronquitis, faringitis, tos rinitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Gastroenteritis, diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia

	Poco frecuente	Vómitos
	Muy rara	Enteropatía tipo esprúe (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Exantema, dermatitis alérgica, urticaria, erupción, prurito
	Rara	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Artritis, dolor de espalda, dolor óseo
	Poco frecuente	Mialgia
	Rara	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Hematuria, infección del tracto urinario
	Rara	Fallo renal agudo, insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Dolor, dolor de pecho, edema periférico, síntomas parecidos a los de la gripe, fatiga
	Poco frecuente	Edema facial, astenia, malestar
	Rara	Letargia
Exploraciones complementarias	Frecuente	Aumento de enzimas hepáticas, aumento de la urea en sangre, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre
	Rara	Aumento de la creatinina en sangre

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

Información adicional en poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad de olmesartán fue monitorizada en 361 niños y adolescentes, con edades entre 1 - 17 años durante 2 ensayos clínicos. Mientras que la naturaleza y la gravedad de los acontecimientos adversos son similares a la de los adultos, la frecuencia de lo detallado a continuación es mayor en los niños:

- La epistaxis es un acontecimiento adverso frecuente en los niños (es decir $\geq 1/100$ a $<1/10$) que no ha sido notificada en adultos.

- Durante las 3 semanas del estudio doble ciego, la incidencia de mareos y dolor de cabeza que aparecieron en el tratamiento casi se duplicó en los niños de 6 - 17 años en el grupo de la dosis alta de olmesartán. El perfil de seguridad global de olmesartán en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

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

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

Sólo se dispone de información limitada con respecto a la sobredosificación en seres humanos. El efecto más probable de la sobredosificación es la hipotensión. En caso de sobredosis, se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de soporte. No hay información disponible sobre la dializabilidad de olmesartán.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II, código ATC: C09CA08.

Mecanismo de acción / Efectos farmacodinámicos

Olmesartán medoxomilo es un potente antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1) activo por vía oral. Es esperable el bloqueo de todas las acciones de la angiotensina II mediadas por los receptores AT1 independientemente del origen o la ruta de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT1) produce aumento de los niveles plasmáticos de renina y de las concentraciones de angiotensina I y II, así como disminución de las concentraciones plasmáticas de aldosterona.

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

Eficacia clínica y seguridad

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

El efecto de olmesartán medoxomilo 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 medoxomilo podría retrasar la aparición de microalbuminuria. Durante un seguimiento de una duración media de 3,2 años, los pacientes recibieron

olmesartán medoxomilo 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 medoxomilo. 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 medoxomilo 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 medoxomilo y en 94 pacientes (4,2%) con placebo. La incidencia de mortalidad cardiovascular fue mayor en el tratamiento con olmesartán medoxomilo 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 medoxomilo 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 medoxomilo 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 medoxomilo 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 medoxomilo (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 medoxomilo (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 medoxomilo frente a 3 (1,1%) que recibieron placebo, la mortalidad global en 19 (6,7%) frente a 20 (7,0%), el accidente cerebrovascular no letal en 8 (2,8%) frente a 11 (3,9%) y el infarto de miocardio no letal en 3 (1,1%) frente a 7 (2,5%), respectivamente.

Población pediátrica

Los efectos antihipertensivos de olmesartán en la población pediátrica se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 302 pacientes hipertensos con edades de 6 a 17 años. La población del estudio consistió en una cohorte de 112 pacientes de raza negra y una cohorte racial mixta de 190 pacientes, incluyendo 38 personas de raza negra. La etiología de la hipertensión fue predominantemente hipertensión esencial (87% de la cohorte de raza negra y el 67% de la cohorte mixta). Los pacientes que pesaban de 20 a <35 kg fueron asignados al azar a 2,5 mg (dosis baja) o 20 mg (dosis alta) de olmesartán una vez al día y los pacientes que pesaban ≥ 35 kg fueron asignados al azar a 5 mg (dosis baja) o 40 mg (dosis alta) de olmesartán una vez al día. Olmesartán redujo significativamente la presión arterial sistólica y diastólica de forma dosis dependiente ajustada al peso. Olmesartán en dosis bajas y altas redujo significativamente la presión arterial sistólica en 6,6 y 11,9 mmHg de base, respectivamente. Este efecto también se observó durante la fase aleatorizada de retirada de 2 semanas, con lo que las presiones arteriales sistólica y diastólica demostraron un rebote estadísticamente significativo en el grupo de placebo en comparación con el grupo de olmesartán.

El tratamiento fue eficaz en ambos, en pacientes pediátricos con hipertensión primaria y secundaria. Como se observa en las poblaciones adultas, las reducciones de la presión arterial fueron menores en pacientes de raza negra.

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

Otra información

Dos grandes ensayos controlados y aleatorizados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in

combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEFRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han examinado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA 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 de evidencia de daño de órgano. VA NEFRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún efecto beneficioso 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, en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para estudiar los beneficios en la adición de aliskiren a una terapia estándar de inhibidores de la ECA 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 terminó antes de tiempo debido a un mayor riesgo de resultados adversos. Muerte cardiovascular y accidente cerebrovascular fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo placebo y los efectos adversos y efectos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de aliskiren que en el grupo placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

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

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

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

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

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

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

Biotransformación y eliminación

El aclaramiento plasmático total fue 1,3 L/h (CV, 19%) y fue relativamente bajo comparado con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 L/h). Tras una dosis oral única de olmesartán medoxomilo marcado con ¹⁴C, se excretó en orina un 10 - 16% de la radioactividad administrada (en su mayor parte a las 24 horas de la administración de la dosis) y el resto de la radioactividad recuperada se excretó en las heces. A partir de la disponibilidad sistémica del 25,6%, se puede calcular que la cantidad absorbida de olmesartán se depura tanto por excreción renal (aproximadamente el 40%) como por excreción hepatobiliar (aproximadamente el 60%). Toda la radioactividad recuperada se identificó como olmesartán. No se

detectó ningún otro metabolito significativo. La recirculación enterohepática de olmesartán es mínima. Puesto que una gran proporción de olmesartán se excreta por vía biliar, el uso en pacientes con obstrucción biliar está contraindicado (ver sección 4.3).

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

La farmacocinética de olmesartán se estudió en pacientes pediátricos hipertensos de 1 a 16 años de edad. El aclaramiento de olmesartán en pacientes pediátricos fue similar al de los pacientes adultos cuando se ajustó por el peso corporal.

No hay información farmacocinética disponible en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes hipertensos, el AUC 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. Esta diferencia puede estar en parte relacionada con una disminución de la función renal en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fueron un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción libre de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada fue 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán fue de nuevo un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la C_{max} de olmesartán fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver secciones 4.2 y 4.4).

Interacciones con medicamentos

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad crónica realizados en ratas y perros, olmesartán medoxomilo demostró tener efectos similares a los de otros antagonistas de receptores AT₁ e inhibidores de la ECA: aumento de la urea en sangre (BUN) y de la creatinina (por cambios funcionales en los riñones debidos al bloqueo de los receptores AT₁); disminución del peso del corazón; reducción de los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito); indicios histológicos de daño renal (lesiones regenerativas del epitelio renal,

engrosamiento de la membrana basal, dilatación de los túbulos). Estas reacciones adversas provocadas por la acción farmacológica de olmesartán medoxomilo se han producido asimismo en los ensayos preclínicos de otros antagonistas de receptores AT1 e inhibidores de la ECA y pueden reducirse mediante la administración oral simultánea de cloruro sódico.

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina

Lactosa monohidrato

Hidroxipropilcelulosa

Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución-11

Estearato de magnesio

Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa

Talco

Dióxido de titanio (E 171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio (con poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo y láminas de aluminio).

Envases de 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 y 100 y 500 comprimidos recubiertos con película.

No todos los tamaños de envases están comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Olmesartán Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, nº de registro: 80537

Olmesartán Zentiva 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, nº de registro: 80538

Olmesartán Zentiva 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG, nº de registro: 80539

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

Mayo 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2018

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