

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olmesartán MEIJI 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Olmesartán MEIJI 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Olmesartán MEIJI 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Olmesartán medoxomilo

Olmesartán MEIJI 10 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de olmesartán medoxomilo.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 61,60 mg de lactosa monohidrato.

Olmesartán MEIJI 20 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 123,20 mg de lactosa monohidrato.

Olmesartán MEIJI 40 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 246,40 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Olmesartán MEIJI 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos y con borde biselado.

Olmesartán MEIJI 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos y con borde biselado, troquelados con un "14" en una cara y lisos en la otra.

Olmesartán MEIJI 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG: comprimidos recubiertos con película, blancos, ovalados, biconvexos, troquelados con un "15" en una cara y lisos en la otra

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de hipertensión esencial en adultos.

Tratamiento de hipertensión en niños y adolescentes entre 6 y 18 años de edad.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos*

La dosis inicial recomendada de olmesartan medoxomilo es de 10 mg una vez al día. En los pacientes en los que esta dosis no pueda controlar adecuadamente la presión sanguínea, la dosis de olmesartan medoxomilo puede aumentarse a 20 mg una vez al día como la dosis óptima. Si se requiere una reducción

adicional de la presión arterial, la dosis de olmesartan medoxomilo se puede aumentar hasta un máximo de 40 mg al día o puede añadirse hidroclorotiazida al tratamiento.

El efecto antihipertensivo de olmesartan 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 (mayores de 65 años)*

Por lo general no es necesario ajustar la dosis en las personas de edad avanzada (para la recomendación de dosis en pacientes con insuficiencia renal ver más adelante). En aquellos casos en los que se requiera un ajuste 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 leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 20 – 60 ml/min) es de 20 mg de olmesartan medoxomilo una vez al día, debido a la experiencia limitada con dosis superiores en este grupo de pacientes. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de < 20 ml/min), ya que solo se tiene una experiencia limitada en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4, 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere un ajuste de las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, y la dosis máxima no debe 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 por lo que no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

No debe utilizarse olmesartán medoxomilo en pacientes con obstrucción biliar (ver sección 4.3).

#### *Población pediátrica*

##### **Niños de 6 a 17 años de edad**

La dosis inicial recomendada de olmesartán medoxomilo en niños entre 6 y 18 años es de 10 mg 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  $\geq 35$  kg, la dosis de olmesartán medoxomilo puede aumentarse a un máximo de 40 mg. En niños con peso  $\leq 35$  kg, la dosis diaria no debe exceder 20 mg.

##### **Otra población pediátrica**

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

No debe utilizarse olmesartan medoxomilo en niños menores de 1 año de edad debido a cuestiones de seguridad y ausencia de datos en ese grupo de edad (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

Para favorecer el cumplimiento del tratamiento, se recomienda tomar Olmesartán MEIJI todos los días a la misma hora, con o sin alimentos, por ejemplo, con el 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 de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Obstrucción biliar (ver sección 5.2).

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

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### 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 los 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 arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda. No se puede excluir la posibilidad de efectos similares con los antagonistas de los receptores de angiotensina II.

#### Hipertensión renovascular

El riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis de la arterial renal bilateral o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcional, se tratan 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 creatinina en caso de administrar olmesartán medoxomilo a pacientes con función renal. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min) (ver secciones 4.2, 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 grave, y por tanto, no se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en este grupo de pacientes (para las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, ver sección 4.2).

#### Hiperpotasemia

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

El riesgo, que puede ser mortal, aumenta en los pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes diabéticos, en pacientes tratados con otros medicamentos concomitantes que aumenten los niveles de potasio, y/o en pacientes con procesos intercurrentes.

Antes de considerar el uso concomitante de medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, se debe evaluar la relación de beneficio/riesgo y considerar otras alternativas (**ver también la sección siguiente “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 el sistema renina-angiotensina- aldosterona y/o suplementos de potasio. Algunos medicamentos o grupos terapéuticos de medicamentos puede provocar hiperpotasemia: sustitutos de la sal que contengan potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, AINEs (incluyendo inhibidores selectivos de COX-2), heparina, inmunosupresores, tales como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim.
- Procesos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la condición renal (por ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo, isquemia aguda de las extremidades, rabdomiolisis, traumatismo extenso).

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

### **Litio**

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

### **Estenosis de válvula mitral o aórtica; miocardiopatía hipertrófica obstructiva**

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

### **Aldosteronismo primario**

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

### **Enteropatía tipo esprúe**

En muy raras ocasiones se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes tratados con olmesartán, tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente a causa de una reacción de hipersensibilidad retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, se deben descartar otras etiologías. En los casos en los que no se identifique ninguna etiología se debe considerar suspender el tratamiento con olmesartán medoxomilo. En los casos donde los síntomas desaparezcan y la enteropatía tipo esprúe se confirme mediante biopsia, no se debe reiniciar el tratamiento con olmesartán medoxomilo.

### **Diferencias étnicas**

Al igual que con otros antagonistas de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo es algo inferior en 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 el uso durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar 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).

### **Población pediátrica**

No se recomienda el uso de olmesartán en niños menores de 1 año de edad, ya que no se dispone de experiencia.

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

Existe evidencia de que el uso concomitantes de inhibidores de la ECA, 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). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

### **Otros:**

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

### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

### **Efectos de otros medicamentos sobre olmesartan medoxomilo**

#### *Otros medicamentos antihipertensivos*

El efecto reductor de la presión sanguínea de olmesartan medoxomilo puede aumentar con el uso concomitante de otros antihipertensivos.

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

Los datos de los ensayos 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 reacciones adversas 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).

#### *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, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina) puede producir un aumento del potasio en plasma (ver sección 4.4). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

#### *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*

Los AINE (incluyendo el ácido acetilsalicílico a dosis  $> 3\text{g/día}$  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 de los receptores de la angiotensina II, ocasionando pérdida parcial de su eficacia.

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

La administración concomitante de colesevelam hidrocloreto, agente secuestrador de ácidos biliares, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t<sub>1/2</sub>. La administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloreto disminuyó el efecto de 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 aluminio y magnesio), se observó una leve reducción de la biodisponibilidad de olmesartán. La administración conjunta de warfarina y digoxina no afectó a la farmacocinética de olmesartán.

### **Efectos de olmesartán medoxomilo sobre otros medicamentos:**

#### *Litio*

Se ha descrito aumento reversible en las concentraciones séricas de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA y antagonistas de angiotensina II. Por 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 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 magnesio y aluminio), hidroclorotiazida y pravastatina. No se observaron interacciones clínicas relevantes y, en especial, olmesartán medoxomilo no tuvo efecto significativo en la farmacocinética y farmacodinámica de warfarina ni en la farmacocinética de digoxina.

Olmesartán no tuvo efectos inhibitorios relevantes *in vitro* en las enzimas humanas 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450, y tuvo un mínimo o nulo 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 de enzimas del citocromo P450 conocidos, y no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriores.

### **Población pediátrica**

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

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

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

### **Embarazo**

No se recomienda el uso de antagonistas de la angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de antagonistas de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 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. Aunque no hay 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 también 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 también 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 durante la lactancia, debido a que no se dispone de información relativa al uso de olmesartán 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 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 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 de los ensayos clínicos, de los estudios de seguridad tras la autorización y las notificadas de forma espontánea se resumen en la tabla de más 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 ( $< 1/10.000$ ).

<b><i>MedDRA Clasificación por órganos y sistemas</i></b>	<b><i>Reacciones adversas</i></b>	<b><i>Frecuencia</i></b>
Trastornos de la sangre y del	Trombocitopenia	Poco frecuente

sistema linfático		
Trastornos del sistema inmológico	Reacciones anafilácticas	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia	Frecuente
	Hiperuricemia	Frecuente
	Hiperpotasemia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente
	Cefalea	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bronquitis	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Tos	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Gastroenteritis	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
	Náuseas	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente
	Enteropatía tipo esprúe (ver sección 4.4).	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Poco frecuente
	Dermatitis alérgica	Poco frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Erupción	Poco frecuente
	Prurito	Poco frecuente
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor de huesos	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente
	Espasmos musculares	Rara
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	Frecuente
	Infección en las vías urinarias	Frecuente
	Insuficiencia renal aguda	Rara
	Insuficiencia renal	Rara
Trastornos generales y alteraciones	Dolor	Frecuente



en el lugar de administración	Dolor de pecho	Frecuente
	Edema periférico	Frecuente
	Síntomas parecidos a la gripe	Frecuente
	Fatiga	Frecuente
	Edema facial	Poco frecuente
	Astenia	Poco frecuente
	Malestar	Poco frecuente
	Letargia	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de enzimas hepáticas	Frecuente
	Aumento de urea en sangre	Frecuente
	Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre	Frecuente
	Aumento de creatinina en sangre	Rara

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

#### **Información adicional en poblaciones especiales**

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

#### Población pediátrica

La seguridad de olmesartan se monitorizó en 361 niños y adolescentes de 1 a 17 años durante 2 ensayos clínicos. Si bien la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas fue similar a la de los adultos, la frecuencia de lo siguiente fue superior en los niños:

- Epistaxis es una reacción adversa frecuente en niños (es decir  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) *no se ha notificado en adultos*.
- Durante las 3 semanas del estudio a doble ciego, la incidencia de mareos y cefalea derivados del tratamiento casi se duplicó en niños de 6 a 17 años en el grupo con dosis alta de olmesartán.

El perfil de seguridad general en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en los adultos.

#### 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](http://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: C09C A 08.

#### Mecanismo de acción / Efectos farmacodinámicos

Olmesartán medoxomilo es un potente antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) activo por vía oral. Es esperable el bloqueo de todas las acciones de la angiotensina II mediadas por los receptores AT<sub>1</sub> independientemente del origen o la ruta de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT<sub>1</sub>) 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 (AT<sub>1</sub>).

#### 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 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 una mediana de seguimiento de 3,2 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo junto con otros agentes antihipertensivos, exceptuando los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II.

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

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

mayor numéricamente (26 pacientes (1,2%) frente a 15 pacientes (0,7%)), debida principalmente a un mayor número de acontecimientos cardiovasculares letales.

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

La variable principal compuesta (tiempo hasta aparición del primer evento de duplicación de los niveles de creatinina sérica, enfermedad renal terminal y muerte por cualquier causa) se produjo en 116 pacientes en el grupo de olmesartán (41,1%) y 129 pacientes en el grupo placebo (45,4%) (HR: 0,97 (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.

#### *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, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

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

ALTITUDE (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.

#### Población pediátrica

El efecto antihipertensivo de olmesartan en la población pediátrica se evaluó en un estudio aleatorizado, a doble ciego, con control de placebo en 302 pacientes hipertensos de 6 a 17 años. La población del estudio consistió en un cohorte totalmente de raza negra de 112 pacientes y un cohorte de raza mixta de 190 pacientes, incluyendo 38 de raza negra. La etiología de la hipertensión fue predominantemente hipertensión esencial (87% de cohorte de raza negra y 67% del de raza mixta). Los pacientes con peso de

20 a <35 kg se aleatorizaron para recibir 2,5 mg (dosis baja) o 20 mg (dosis alta) de olmesartán una vez al día, y los pacientes con peso  $\geq 35$  kg se aleatorizaron para recibir 5 mg (dosis baja) o 40 mg (dosis alta) de olmesartán una vez al día. Olmesartán redujo significativamente tanto la presión sistólica como la diastólica dependiendo de la dosis ajustada según el peso. Olmesartán, tanto con las dosis bajas como con las altas, redujo la presión sistólica en 6,6 y 11,9 mmHg a partir de la línea basal, respectivamente. Este efecto también se observó durante la fase de abstinencia aleatorizada de 2 semanas, durante la cual tanto las presiones sistólicas medias como las diastólicas demostraron un rebote estadísticamente significativo en el grupo con placebo en comparación con el grupo con olmetec. El tratamiento fue eficaz en los pacientes pediátricos tanto con hipertensión primaria como secundaria. Tal como se observó en las poblaciones adultas, las reducciones en la presión sanguínea fueron inferiores en los pacientes de raza negra.

En el mismo estudio, 59 pacientes de 1 a 5 años de edad y peso  $\geq 5$  kg recibieron 0,3 mg/kg de olmesartán una vez al día durante 3 semanas en una fase abierta, y luego se aleatorizaron para recibir olmesartán o placebo en una fase a doble ciego. Al finalizar la segunda semana de abstinencia, la presión sistólica/diastólica a la concentración mínima fue 3/3 mmHg inferior en el grupo aleatorizado con olmesartán; esta diferencia en la presión sanguínea no fue estadísticamente significativa (I.C. 95% -2 a 7/-1 a 7).

## 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 aproximadamente 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  $^{14}C$ , 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 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**

#### *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 ( $\geq 75$  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.

#### *Población pediátrica*

Se estudió la farmacocinética de olmesartán en pacientes hipertensos pediátricos de 1 a 16 años. El aclaramiento de olmesartán en los pacientes pediátricos fue similar al de los adultos con ajuste al peso corporal.

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes pediátricos con deficiencia renal.

#### *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, 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, 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto (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  $AT_1$  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  $AT_1$ ); 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 AT<sub>1</sub> 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 e 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 AT<sub>1</sub>, no parecen tener relevancia clínica.

Como sucede con otros antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub>, 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:

Lactosa monohidrato  
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución  
Hidroxipropil celulosa  
Celulosa microcristalina  
Estearato de magnesio (E-572)

#### Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa (E-464)  
Dióxido de titanio (E-171)  
Polietilenglicol (Macrogol E-1521)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

24 meses

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blister de Aluminio/Aluminio.  
Tamaño de envase: 28 comprimidos.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

TEDEC-MEIJİ FARMA, S.A.  
Carretera M-300, Km. 30,500.  
28802, Alcalá de Henares, Madrid.

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

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

Diciembre 2016

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

Diciembre 2016