

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartan medoxomilo y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido de Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene 111 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido de Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene 98 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Para 20/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película rojizos-amarillo, redondos, con la inscripción “OH1” en una cara y lisa por la otra.

Dimesiones: diámetro aproximado de 8,6 mm.

Para 20/25 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película rosáceos, redondos, con la inscripción “OH4” en una cara y lisa por la otra.

Dimesiones: diámetro aproximado de 8,6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

La combinación a dosis fija de Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord está indicada en pacientes adultos cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con olmesartan medoxomilo en monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord no está indicado como terapia inicial, debe utilizarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con 20 mg de olmesartan medoxomilo en monoterapia. Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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 olmesartan medoxomilo a la combinación de dosis fija, teniendo en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo de olmesartan 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 olmesartan medoxomilo, pueden administrarse 20 mg de olmesartan medoxomilo / 12,5 mg de hidroclorotiazida.

En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por la dosis de 20 mg de olmesartan / 12,5 mg de hidroclorotiazida, pueden administrarse 20 mg de olmesartan / 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord se utiliza en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min), se aconseja una monitorización periódica de la función renal (ver sección 4.4). Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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 olmesartan medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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 hiperuricemias 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depleción de volumen intravascular:

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

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:

Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$) (ver sección 4.3). No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina $\geq 30 \text{ ml/min} < 60 \text{ ml/min}$). No obstante, en dichos pacientes Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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 olmesartan 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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:

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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord, 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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 Olmesartan Medoxomilo /Hidroclorotiazida Accord 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 olmesartan debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (ej. un gastroenterólogo).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo-cerrado:

Hidroclorotiazida, sulfonamida, pueden causar una reacción idiosincrásica, dando lugar a derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria aguda y al glaucoma agudo del ángulo-cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de la agudeza visual o el dolor ocular y típicamente ocurren dentro de horas a semanas de la iniciación del fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a pérdida permanente de la visión.

El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Pueden ser necesarios tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos si la presión intraocular permanece incontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes alergia a sulfonamida o a la penicilina.

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.

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).

Cáncer de piel no melanoma:

Se ha observado que una exposición a un aumento acumulativo de la dosis de hidroclorotiazida (HCTZ) está relacionada con un riesgo de aumento de cáncer de piel no melanoma (CPNM) [el carcinoma de

células basales (CBC) y el carcinoma de células escamosas (CCE)] en dos estudios epidemiológicos basados en el Registro Nacional Danés del Cáncer.

Las acciones fotosensibilizantes de HCTZ pueden actuar como un posible mecanismo para el CPNM.

Los pacientes que toman HCTZ deberán ser informados del riesgo de CPNM y se les aconsejará una monitorización regular de su piel para cualquier lesión nueva e inmediatamente informe de cualquier lesión cutánea sospechosa. Se aconseja a los pacientes posibles medidas preventivas tales como exposición limitada a la luz solar y rayos UV y, en caso de exposición, protección adecuada para así minimizar el riesgo de cancer de piel. Las lesiones cutáneas sospechosas deberán ser inmediatamente examinadas potencialmente incluyendo estudios histológicos de biopsias.

El uso de HCTZ puede necesitar también una reconsideración en pacientes que han experimentado CPNMT previas. (ver también sección 4.8).

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 exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a 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

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartan 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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 acetilsalicílico (> 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 precaución, especialmente en las 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:

Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartan 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 ahorreadores 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord, 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 olmesartan y reduce el t_{1/2}. La administración de olmesartan medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartan medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro (ver sección 5.2).

Información adicional

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

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

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

Olmesartan 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 olmesartan 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):

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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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, ciamicemazina, 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):

El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfpirazona 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 sulfpirazona. 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Olmesartan medoxomilo:

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de 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 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”).

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 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

Olmesartan medoxomilo:

No se recomienda Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord durante la lactancia, debido a que no se dispone de información relativa al uso de Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord durante la lactancia. Si se toma Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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 Olmesartan 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 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 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), frecuencia desconocida (no puede estimarse con los datos existentes).

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia	Olmesartan	HCTZ
		Olmesartan/Hidroclorotiazida Accord		
Infecciones e infestaciones	Sialoadenitis			Rara
Neoplasmas benignos, malignos y inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas)			No conocida
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
Trastornos psiquiátricos	Hiponatremia			Frecuente
	Hiperamilasemia			Frecuente
	Apatía			Rara
	Depresión			Rara
Trastornos del sistema nervioso	Inquietud			Rara
	Alteraciones del sueño			Rara
	Estado confusional			Frecuente
	Convulsiones			Rara
	Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia)	Rara		

	Mareo/aturdimiento	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Cefalea	Frecuente	Frecuente	Rara
	Pérdida del apetito			Poco frecuente
	Paraesthesia			Rara
	Mareo postural	Poco frecuente		
	Somnolencia	Poco frecuente		
	Síncope	Poco frecuente		
Trastornos oculares	Disminución del lagrimeo			Rara
	Visión borrosa transitoria			Rara
	Empeoramiento de la miopia existente			Poco frecuente
	Miopia aguda, Glaucoma de ángulo cerrado			Frecuencia desconocida
	Xantopsia			Rara
	Derrame coroideo			Frecuencia desconocida
Trastornos del oído y laberinto	Vértigo	Poco frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos cardíacos	Angina de pecho		Poco frecuente	
	Arritmias cardíacas			Rara
	Palpitaciones	Poco frecuente		
Trastornos vasculares	Embolismo			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
	Rinitis		Frecuente	
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
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		

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			Rare
	Insuficiencia renal		Rare	
	Disfunción renal			Rare
	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	
Exploraciones complementarias	Debilidad	Poco frecuente		
	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		
	Disminución del	Rara		

	hematócrito en sangre			
	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 sangre	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	

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cáncer de piel no melanoma: Basado en la información disponible de los estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación acumulativa dosis-dependiente entre HCTZ y CPNM (ver también 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V*.

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre los efectos o tratamiento de la sobredosis con Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord. 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 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

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

Mecanismo de acción/ Efectos farmacodinámicos

Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord es una combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, olmesartan 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 Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord proporciona una disminución gradual y eficaz de la presión arterial durante el intervalo de dosis de 24 horas.

Olmesartan 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. Olmesartan bloquea los efectos vasoconstrictor y secretor de aldosterona de la angiotensina II mediante el bloqueo de su unión al 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 olmesartan podría retrasar la aparición de microalbuminuria. Durante un seguimiento de una duración media de 3,2 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo junto con otros agentes antihipertensivos, exceptuando los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II.

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

pacientes en el grupo olmesartán y el 9,8% (210 de 2.139) en el grupo placebo desarrollaron microalbuminuria.

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

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

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 olmesartan (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 olmesartan 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, 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.

Eficacia clínica y seguridad

La combinación de olmesartan 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 olmesartan 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 olmesartan medoxomilo/ hidroclorotiazida.

La administración de 12,5 mg y 25 mg de hidroclorotiazida en pacientes insuficientemente controlados con la monoterapia de olmesartan 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, fueron 11/10 mmHg y 16/11 mmHg, respectivamente.

La eficacia de la terapia de combinación de olmesartan 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 olmesartan 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.

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.

Cancer de piel no melanoma: Basado en la información disponible de los estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación acumulativa dosis-dependiente asociada entre HCTZ y CPNM. Un estudio incluye una población comprendida entre 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE combinados con 1.430.833 y 172.462 población control, respectivamente. Un alto uso de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) está asociado con un odds ratio ajustado de 1,29 (95% IC:1,23-1,35) para el CBC y 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) para CCE. Una clara relación en la respuesta de la dosis acumulativa fue observada para ambos CBC y CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cancer de labio se asociaron con una población control de 63.067, usando una estrategia de muestreo de riesgo fijo. Una relación en la respuesta de dosis acumulativa fue demostrado con un ajuste de odds ratio 2,1 (95% IC:1,7-2,6) aumentando el odds ratio 3,9 (3,0-4,9) para un alto uso (~25,000 mg) y un odds ratio 7,7 (5,7-10,5) para la dosis acumulativa superior (~100,000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Olmesartan medoxomilo:

Olmesartan medoxomilo es un profármaco que se convierte rápidamente en un metabolito farmacológicamente activo, olmesartan, por acción de esterasas en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción por el tracto gastrointestinal. No se ha detectado olmesartán medoxomilo sin metabolizar ni ninguna fracción molecular de medoxomilo de cadena lateral sin metabolizar en plasma o en heces. La biodisponibilidad absoluta media de los comprimidos de olmesartán fue del 25,6%.

La concentración plasmática máxima (C_{max}) media de olmesartan 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 olmesartan, 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.

Olmesartan 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

Olmesartan medoxomilo:

El aclaramiento plasmático total de olmesartán fue 1,3 l/h (CV, 19%), relativamente bajo comparado con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 l/h). Tras una dosis oral única de olmesartán medoxomilo marcado con ¹⁴C, se excretó en orina un 10 - 16% de la 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.

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.

Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord

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

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumentó aproximadamente un 35% en los pacientes de edad avanzada (65 – 75 años) y aproximadamente un 44% en los pacientes de edad muy avanzada (≥ 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 sanas de edad avanzada como en pacientes hipertensos de edad avanzada, 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 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 olmesartan 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 olmesartan 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 olmesartan. Cuando se administró olmesartan 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 olmesartan 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 olmesartan 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 gato 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 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 olmesartan medoxomilo y parecen no ser relevantes en el hombre a las dosis terapéuticas recomendadas.

Los estudios de genotoxicidad realizados con la combinación de olmesartan 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 olmesartan 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 olmesartan medoxomilo/hidroclorotiazida (ver secciones 4.3, 4.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Hidroxipropilcelulosa
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución
Esterato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3000
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Olmesartan Medoxomilo/Hidroclorotiazida Accord 20 mg/25 mg y 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG están envasados en blister Alu-Alu en packs de 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 280 o 300 comprimidos o en blisters Alu-Alu unidosis de 10, 28, 50 o 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare, S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6^a planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020

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