

ATENCIÓN PRIMARIA

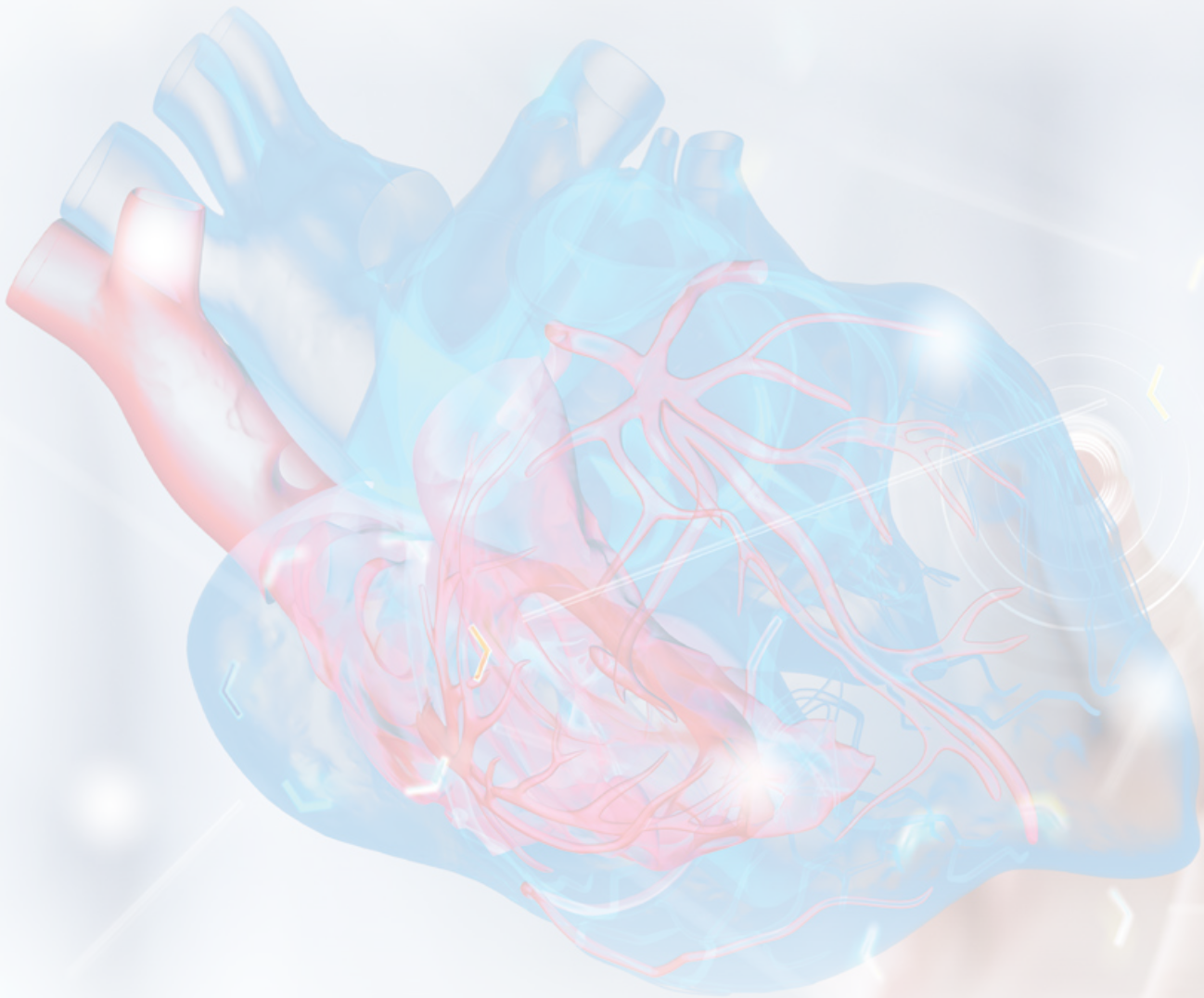
COMORBILIDADES Y CONTROVERSIAS EN HTA

Papel del Olmesartan

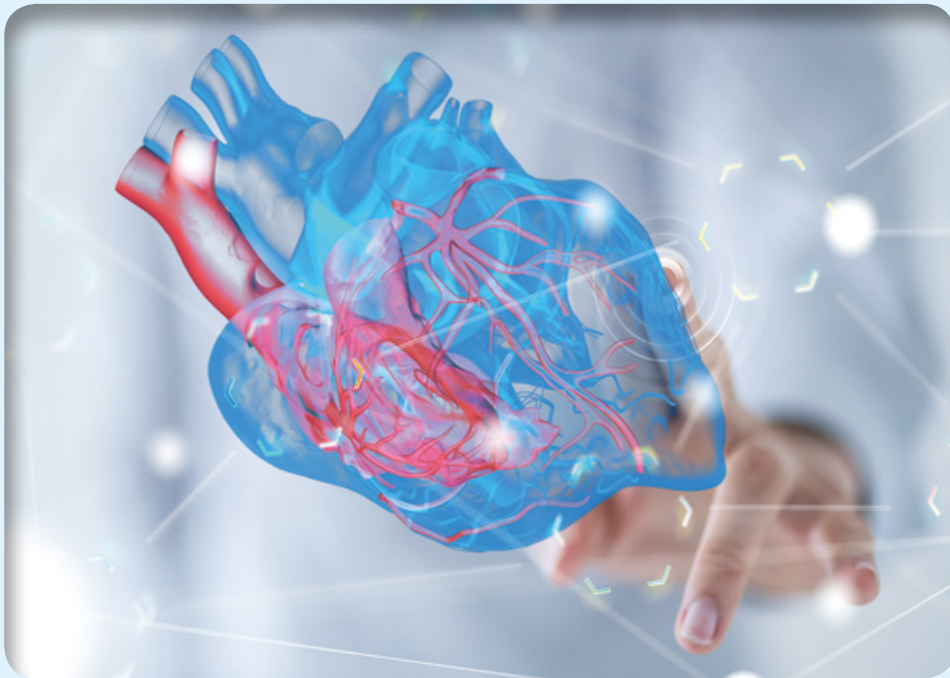
Dr. José A. García Donaire

Especialista en Nefrología.
Especialista Europeo en Hipertensión.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

ALTER  **MÉDICA**[®]
Garantía de Marca



Comorbilidades y Controversias
en el tratamiento actual
de la **Hipertensión Arterial.**
Papel del Olmesartan



INTRODUCCIÓN Y MARCO CLÍNICO

La Organización Mundial de la Salud describe la hipertensión arterial (HTA) como el factor de riesgo de mortalidad número 1, de tal forma que, anualmente, 7,7 millones de muertes (14% del total) a nivel mundial son directamente atribuibles a patologías relacionadas con la HTA, especialmente las enfermedades cardiovasculares (CV)¹. De hecho, la HTA también es la patología más prevalente en relación al desarrollo de discapacidad grave y gasto sanitario. Por esta razón, las guías internacionales de tratamiento del paciente hipertenso hacen especial énfasis en la reducción de la morbilidad y mortalidad a largo plazo en aras de mejorar el pronóstico de esta población. Continúa siendo un reto para la comunidad científica el desarrollo de fármacos antihipertensivos que logren una reducción eficaz y segura de las cifras de presión arterial (PA) y que demuestren una mejoría significativa en la mortalidad del paciente hipertenso.

A pesar del amplio desarrollo de la investigación en el plano de la HTA y el desarrollo de enfermedades CV desde hace más de 70 años, el conocimiento exacto de la etiopatogenia no se ha traducido en herramientas diagnósticas objetivas que permitan conducir a la elección del tratamiento más adecuado salvo de forma empírica. Los sistemas fisiológicos que se ven involucrados en el desarrollo de HTA son el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el sistema simpático-parasimpático y el sistema de sensibilidad-resistencia al manejo renal de la sal.

En este sentido, el bloqueo del SRAA es una de las dianas terapéuticas más importantes en el paciente hipertenso, ya que es ampliamente conocido que una sobreactivación de este sistema se relaciona de forma directa con una elevación mantenida de la PA y un deterioro de la función vascular sistémica. El SRAA controla el volumen circulante y el balance de electrolitos en el organismo y por tanto juega un papel clave en la estabilidad hemodinámica.

Actualmente, los fármacos que inhiben el SRAA son los más ampliamente prescritos como tratamiento antihipertensivo, siendo los más importantes los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARAII).

Existen varias controversias derivadas de la elevada **morbilidad y mortalidad** que padecen los pacientes hipertensos. En esta revisión vamos a tratar **la principal en la actualidad**, que **es marcar el objetivo de PA que debe alcanzar la población que sufre HTA**. En este sentido, se abordan **otras controversias** como la modificación del pronóstico de estos pacientes, la mejor opción terapéutica, la necesidad de un correcto diagnóstico o la imprescindible individualización de cada caso.

Las opciones terapéuticas actuales permiten un tratamiento “a la carta”, en función de las características del individuo, de la etiología de la elevación de la PA, de la necesidad de cobertura de 24 horas evaluado en la monitorización ambulatoria de 24 horas (MAPA), etc.

Por otro lado, las **comorbilidades** que desarrollan los hipertensos vienen derivadas de la propia fisiopatología de la enfermedad, es decir, el **daño vascular directo e indirecto relacionado con la elevación de la PA**. Si bien existe la posibilidad de desarrollar cualquier tipo de evento isquémico o hemorrágico en cualquier lugar anatómico vascular, la mayor parte de hipertensos están en riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular, un evento isquémico miocárdico o enfermedad renal crónica por nefropatía vascular.

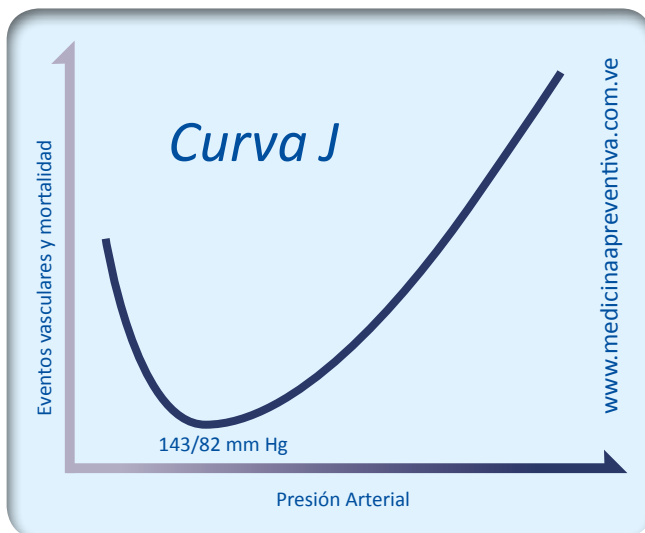
En este sentido, en este texto se realiza una **completa revisión de las principales controversias en el campo de la HTA junto a una valoración de las principales comorbilidades vasculares de la misma**, concluyendo con un ilustrativo caso clínico que permita trasladar esta información a la práctica clínica habitual.

CONTROVERSIAS

El riesgo debido al aumento de la PA comienza en tan solo 115/75 mmHg, doblándose por cada 20 mmHg de subida de la PA sistólica (PAS) y/o 10 de la diastólica (PAD). Es fácil suponer que de un control adecuado de la HTA se derivará un enorme beneficio para los pacientes en términos de morbimortalidad CV al tiempo que el beneficio económico para el sistema de salud de cualquier país sería igualmente enorme ⁽²⁾.

El concepto basado en que **cuanto más bajas** sean las cifras de PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD), **mejor es el pronóstico** CV del paciente hipertenso se basa en un gran *metanálisis* que incluía a 1 millón de sujetos sin enfermedad CV de base, características excepcionales entre la población hipertensa ⁽³⁾. Esta teoría asume que la relación entre el nivel de PA/incidencia de eventos CV con los valores más bajos también se observa cuando las diferencias en la PA son inducidas por tratamiento médico, y que la relación en pacientes con enfermedad CV se puede inferir a raíz de los datos observados en pacientes libres de complicaciones CV. Ante la ausencia de estudios que hayan investigado específicamente intervalos de PAS bajos, los únicos datos disponibles a favor del concepto «cuanto más baja mejor» derivan de un meta-análisis de ensayos aleatorizados que muestra que la reducción de la PAS a una media de 126 mmHg, comparada con una de 131 mmHg, tiene los mismos beneficios pronósticos que la reducción a una media de 140 mmHg, comparada con 145 mmHg ⁽⁴⁾. Por lo tanto, al tratarse de un análisis a posteriori, en el que se perdió la aleatorización, resulta difícil demostrar la hipótesis «cuanto más baja mejor» porque la curva que relaciona la PA y las complicaciones CV graves puede allanarse en los valores bajos de PA. Esta conclusión requiere estudios mucho más grandes y prolongados que los disponibles en la actualidad.

Una alternativa al concepto «cuanto más baja mejor» es la hipótesis de la **relación en J**, por la cual **los beneficios de la reducción de la PAS o PAD a valores muy bajos son más pequeños que los obtenidos con reducciones a valores moderados**.



Esta hipótesis sigue siendo muy popular por las siguientes razones:

a) el sentido común indica que debe existir un umbral para la PA por debajo del cual la supervivencia está afectada.

b) la fisiología ha demostrado que existe un umbral bajo de PA (y también un umbral alto) para la autorregulación del flujo sanguíneo a los órganos y que este umbral puede estar aumentado cuando hay enfermedad vascular.

c) persiste la idea clásica de que la PA alta es un mecanismo compensatorio para preservar la función de los órganos, razón de la llamada naturaleza «esencial» de la HTA.

Debido a la falta de evidencia directa, se ha recurrido a una estrategia observacional indirecta para relacionar resultados y valores alcanzados de PA. De esta forma, se han analizado varios estudios con resultados muy controvertidos; algunos llegaron a la conclusión de que la curva en J no existe, mientras otros afirmaron lo contrario, aunque en algunos estudios también se observó en pacientes asignados a placebo ⁽⁵⁾.

La estrategia empleada para investigar la curva en J plantea importantes hipótesis, aunque no están exentas de limitaciones obvias:

a) convierte los estudios aleatorizados en estudios observacionales.

b) el número de pacientes y complicaciones en los grupos de PA más baja es normalmente muy pequeño.

c) los pacientes de los grupos de PA más baja normalmente tienen un riesgo basal más alto, y a pesar de los ajustes estadísticos, no se puede descartar la causalidad inversa.

d) los valores nadir de PAS y PAD (en los que el riesgo empieza a aumentar) son muy diferentes entre distintos estudios, incluso cuando el riesgo CV basal es similar.

En algunos análisis se ha planteado la cuestión de que posiblemente la curva en J exista para complicaciones coronarias y no para el ictus, aunque este hallazgo no concuerda en varios estudios.

Habría que considerar también si el alto riesgo subyacente para los pacientes es más importante que una reducción excesiva de la PA. Las limitaciones de la actual estrategia para investigar la curva en J aplican también a los metanálisis. A pesar de todo lo expuesto, la hipótesis de **la curva en J** es un tema importante: **tiene fundamentos fisiopatológicos y merece estudios con un diseño adecuado.**

Ante esta situación, la controversia salta a la vista, y la pregunta es ¿Cuál es el objetivo de control necesario para alcanzar beneficio **CV**? Ha quedado claro que ni los metaanálisis concluían de forma análoga las cifras por debajo de las cuales existe un claro beneficio CV. Hasta la publicación del **estudio SPRINT** ⁽⁶⁾. Este estudio ha marcado un hito en los últimos meses hasta el punto de sugerir diversas opiniones expertas la necesidad de una revisión de las guías internacionales de tratamiento.

El estudio SPRINT incluyó un total de 9.361 pacientes, de edad superior a 50 años, con una PAS de 130 mmHg o mayor, con un riesgo CV elevado y sin diabetes, y que fueron aleatorizados a un descenso de la PAS por debajo de 120 mmHg o a un objetivo de menos de 140 mmHg, y que no debía bajar de 135 mmHg (de hecho, si era necesario retiraban parte de la medicación para mantener este objetivo). El riesgo CV elevado se definió como una edad superior a 75 años (n = 2.636), la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) con proteinuria < 1 g/día y un filtrado glomerular estimado entre 20-60 ml/min/1,73 m² (n = 2.646), enfermedad CV excepto ictus (n = 1.877) o riesgo calculado por la escala de Framingham mayor del 15% a 10 años (n = 5.737). La PA basal era menor o igual a 132 mmHg en un tercio de pacientes, mayor de 132 y menor de 145 mmHg en un segundo tercio, e igual o superior a 145 mmHg en el tercio restante. El 90% recibía tratamiento con un promedio de 1,8 fármacos por paciente. El grupo de tratamiento intensivo alcanzó un PAS de 121,4 mmHg y el control de 136,2 mmHg

(diferencia de 15 mmHg). El grupo con tratamiento intensivo terminó recibiendo un promedio de 3,0 fármacos por paciente. El estudio se detuvo después de 3,26 años de seguimiento por un descenso claramente significativo en el objetivo primario compuesto en el grupo con tratamiento intensivo (1,65 por año versus 2,19%; HR: 0,75; CI 95%: 0,64-0,89; $p < 0,001$). Asimismo la mortalidad total descendió significativamente en el grupo con tratamiento intensivo (HR: 0,73; CI 95%: 0,60-0,90; $p = 0,003$). Es interesante considerar que la mejoría se produjo a expensas de la disminución de la mortalidad CV y total, y la prevención en la hospitalización por insuficiencia cardiaca. El infarto de miocardio y el accidente vascular cerebral no fatales no disminuyeron de forma significativa. Tampoco se observó mejoría sobre la función renal, ni sobre la albuminuria.

Comparando los datos de los metaanálisis previos con los del estudio SPRINT, este último mostró una clara ventaja sobre la mortalidad total y sobre la insuficiencia cardiaca, en tanto que los previos lo hacían sobre los eventos no fatales, albuminuria y retinopatía, y uno de ellos sobre la mortalidad CV. ¿Porque no descendieron los eventos no fatales en el estudio SPRINT? En primer lugar, el porcentaje de pacientes presentando infarto de miocardio o accidente cerebral no fatales fue relativamente pequeño, aunque mostró una tendencia a ser menor con el tratamiento intensivo. Es probable que un seguimiento mayor hubiese mostrado datos significativos. Por otra parte, la clara mejoría sobre el desarrollo de insuficiencia cardiaca viene a recalcar de forma novedosa la importancia de la PA en niveles de pre-hipertensión (120-139/80-89 mmHg) y su control intensivo, evitando la aparición del fallo cardiaco. Además, datos previos sobre el uso de fármacos antihipertensivos en personas no hipertensas (PA < 140/90 mmHg) en prevención secundaria mostraron una disminución significativa del accidente vascular cerebral, de la insuficiencia cardiaca, del compuesto de eventos CV y de la mortalidad total en concordancia con los datos del estudio SPRINT.




Respecto al riñón, el objetivo compuesto renal, la disminución del filtrado estimado igual o superior al 50%, y el desarrollo de albuminuria, fue similar en ambos grupos para los pacientes con ERC al inicio. Sin embargo, en los que no la presentaban, la disminución del filtrado estimado en un 30% o más, fue más frecuente de forma significativa en los que recibieron tratamiento intensivo (3,8 vs. 1,1%; $p < 0,001$). Este descenso probablemente tiene poca trascendencia clínica, y necesitamos conocer su evolución y si su origen guarda relación con un aumento del bloqueo del sistema renina-angiotensina o del tratamiento antihipertensivo de otra índole, principalmente los diuréticos. De hecho, la clortalidona fue el diurético más utilizado en el estudio SPRINT. No podemos descartar que la presencia de nefroangioesclerosis en pacientes de este tipo sea frecuente, y el descenso de la presión de perfusión renal a valores tan bajos pueda promover una caída de la filtración glomerular por disminución de la presión intra-glomerular, por pérdida de respuesta vasoconstrictora aferente y ausencia de un balance glomérulo-tubular adecuado. También fueron más frecuentes con el tratamiento intensivo los episodios de insuficiencia renal aguda (IRA) (4,4 vs. 2,6%; $p < 0,001$). Los motivos son similares a los anteriormente explicados, si bien, dado que los episodios de IRA facilitan la evolución a la enfermedad renal crónica, los datos de seguimiento de estos pacientes son muy importantes. Estos datos, al igual que los de deterioro cognitivo y demencia, aparecerán en un futuro cercano.

Las controversias más importantes que surgen a la hora de valorar las consecuencias del estudio SPRINT son:

- 1) ¿Podemos decir que los datos del estudio son aplicables a la población hipertensa en general y a la población diabética en particular?
- 2) ¿Sus beneficios son solo aplicables cuando el riesgo CV es tan elevado?

Respecto a la primera pregunta, se ha comentado en diversos editoriales el hecho de que los resultados del estudio SPRINT no son aplicables a una parte importante de la población hipertensa, en primer lugar a la diabetes, que no se incluyó dado que el estudio ACCORD ⁽⁷⁾ estaba realizándose de forma simultánea y los datos de este estudio fueron negativos para el objetivo compuesto CV, si bien de forma aislada fueron positivos para el accidente vascular cerebral no fatal. Tampoco fueron positivos para el riñón, coincidiendo con el SPRINT.



Tampoco se incluyó la HTA de difícil control. La PA inicial en el estudio SPRINT era 139,7/78,2 mmHg en el grupo que siguió tratamiento intensivo y 139,7/78,0 mmHg en los que siguieron tratamiento estándar, tomando 1,8 fármacos de promedio. Eran, por tanto, respondedores al tratamiento antihipertensivo y la elevación del número de fármacos a 2,8 de promedio permitió al primer grupo alcanzar 121,4/68,7 mmHg, es decir la mayoría bajó su PA a valores menores de la PA normal-alta. La diferencia con el grupo estándar fue de 15/8 mmHg y se obtuvo prácticamente con una triple asociación, en la mayor parte de los casos constituida por un inhibidor del sistema renina-angiotensina, un calcio antagonista y la clortalidona.

El objetivo de control en la población de pacientes excluidos del SPRINT debería también ser discutido y, si es posible, investigado en estudios adecuados. Realmente, los resultados de revisiones sistemáticas y metaanálisis no tienen por qué aplicarse directamente al tipo de pacientes de cada uno de los estudios individuales que los conforman. Por ello, hay que ser cauto. Por ejemplo, la situación de los objetivos terapéuticos en los pacientes con diabetes, como ya se ha comentado anteriormente, en los muy mayores, sobre todo si son frágiles, y en aquellos con ictus previo continúa siendo dudosa o insuficiente, cuestiones tampoco resueltas con SPRINT.

Lo que queda claro es que **la controversia sigue viva**, manteniendo la necesidad de individualizar el tratamiento en cada caso, siendo más estrictos en el control de pacientes que cumplan criterios incluidos en el SPRINT.

No obstante, también es importante tener en cuenta que la farmacológica de los fármacos antihipertensivos empleados en los pacientes es altamente relevante, algo basado en la experiencia clínica. Es crucial la cobertura de 24 horas de la PA del paciente hipertenso, independientemente de su riesgo CV y reducir la variabilidad de la misma.

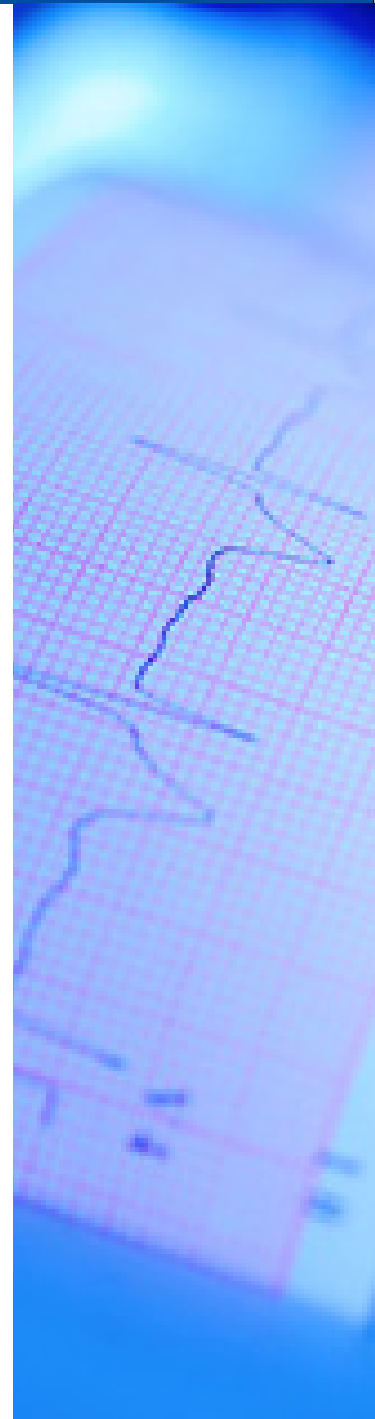
COMORBILIDADES

Las comorbilidades del paciente hipertenso quedan resumidas en los 3 grandes sistemas vasculares orgánicos, **corazón, cerebro y riñón**. La mejor forma de prevenir su daño es el control más adecuado de la PA con la estrategia terapéutica más adecuada.

Dada la importancia del daño orgánico asintomático como fase intermedia del proceso continuo de la enfermedad vascular y como determinante del riesgo CV total, se deben buscar con especial atención los signos de afección orgánica mediante las técnicas más adecuadas. La observación de que cualquiera de los marcadores de daño orgánico — riñón, corazón y árbol arterial— puede predecir la mortalidad CV independientemente de la estratificación de riesgo del SCORE, es un argumento relevante a favor de la evaluación del daño orgánico en la práctica clínica diaria. La presencia de lesión de órgano diana (LOD) debe modificar el planteamiento terapéutico del paciente, pues la cercanía al desarrollo del evento CV es mayor. Asimismo, es una potente ayuda en consulta para la monitorización y seguimiento del hipertenso.

La LOD debe definirse como la detección de un resultado patológico en una variable orgánica susceptible de ser objetivo de la hipertensión arterial. Aunque el árbol arterial es el máximo exponente, nos debemos fijar en variables renales, cardiacas y cerebrovasculares por su relación con la morbi-mortalidad asociada al hipertenso al desarrollar enfermedad renal crónica avanzada, enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca y enfermedad cerebrovascular.

Esa es la ventaja fundamental de la detección de LOD en pacientes asintomáticos, al ser marcador de riesgo del avance de la patología vascular subyacente y el empeoramiento del pronóstico al considerarse en la misma categoría de riesgo que la presencia de diabetes mellitus o ERC estadio 3.



Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	PAS normal elevada PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FR		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo elevado
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado elevado	Riesgo elevado
≥ 3 FR	Riesgo bajo a moderado	Riesgo moderado elevado	Riesgo elevado	Riesgo elevado
Lesión OD, ERC fase 3 o diabetes	Riesgo moderado elevado	Riesgo elevado	Riesgo elevado	Riesgo elevado muy elevado
ECV sintomática, ERC fase ≥4 ó diabetes con DO/FR	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado

CV= cardiovascular; ECV= enfermedades cardiovasculares; ERC= enfermedad renal crónica; PAD= presión arterial diastólica; HTA= hipertensión; DO= daño orgánico; FR= factor de riesgo; PAS= presión sistólica ⁽⁸⁾

La evaluación de LOD en pacientes hipertensos debe realizarse tanto en sintomáticos como en asintomáticos, pues permite realizar una estratificación actualizada del riesgo CV así como modular el tratamiento; éste debe ser un proceso dinámico en relación al estilo de vida del paciente, la respuesta al tratamiento y la respuesta de LOD.

Por órganos:

Corazón:

- **ECG a TODOS los pacientes hipertensos** para detectar Hipertrofia del VI (HVI), dilatación auricular izquierda, arritmias o enfermedad cardíaca concomitante.
- **Ecocardiograma** para confirmar diagnóstico del ECG y definir el riesgo CV *en casos de alto riesgo CV* o cuando de ello dependa el manejo terapéutico.
- *En caso de historia clínica compatible con enfermedad coronaria, ECG de estrés y si positiva, prueba de imagen de estrés (Eco-estrés, RMN-estrés o gammagrafía)*

Arterias:

- Cálculo de índice tobillo-brazo *en pacientes con sospecha clínica de arteriopatía periférica, velocidad de onda en pulso (VOP)* en sospecha de rigidez arterial extensa y **ecografía de arterias carotídeas** en ancianos con riesgo de hipertrofia severa.

Riñón:

- Determinar **cociente albúmina/creatinina** y **tasa de filtrado glomerular** estimado en TODOS los pacientes hipertensos.

Cerebro:

- **RMN cerebral** en pacientes hipertensos con deterioro cognitivo, para descartar infartos lacunares, infartos silentes, microsangrados y lesiones de sustancia blanca, en función del tiempo de instauración del deterioro.

La optimización del tratamiento antihipertensivo tiene unas características muy concisas:

1. El mayor beneficio del tratamiento antihipertensivo es la reducción de la presión arterial *per se*.
2. Los efectos de los diferentes fármacos en los resultados por causas específicas, son similares o solo difieren discretamente.
3. Los resultados en cada paciente individual son impredecibles.
4. Todas las clases de fármacos antihipertensivos tienen sus ventajas, pero también contraindicaciones.

A la hora de valorar el tratamiento de pacientes hipertensos con LOD, **la utilización de ARAII ó IECA son la primera elección**, con dosis óptimas y teniendo en cuenta la necesidad de combinación farmacológica y empleo de combinaciones en la mayoría de pacientes con LOD.

Condición	Fármaco
<i>Daño orgánico asintomático:</i>	
HVI	ARA-II, IECA, AC
Aterosclerosis asintomática	AC, IECA
Microalbuminuria	ARA II, IECA
Disfunción renal	ARA II, IECA

CASO CLÍNICO

Controversia

Tratamiento con combinaciones farmacológicas a dosis moderadas-altas

Comorbilidades

Paciente hipertenso, diabético de alto riesgo cardiovascular



Varón de 67, años hipertenso con cefalea

Se trata de un paciente varón de 67 años, jubilado, natural de Santander, que acude a la consulta del médico de Atención Primaria para consulta periódica refiriendo mareo sin giro de objetos y cefalea.



Antecedentes familiares

- Padre y tío paterno hipertenso, 1 de 2 hermanos hipertenso y diabético tipo 2.



Antecedentes personales

- No alergias medicamentosas conocidas.
- Fumador de 365 paquetes/año desde los 16 años
- Bebedor de 1 vaso de vino en las comidas
- Diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina y sitagliptina. Diagnosticado a los 63 años. No datos de retinopatía
- Enfermedad renal crónica (ERC) estadio 2-A1 (*figura 1*) secundaria a nefroangiosclerosis con tasa de filtrado glomerular (TFG) basal de 68 ml/min/1,73m² y albuminuria 18 mg/g. No alteraciones en el sedimento urinario. Ecografía renal con riñones de ecoestructura conservada, simétricos con buena diferenciación cortico-medular.
- Gastritis crónica antral en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones

Categorías pronósticas de enfermedad renal crónica por filtrado y albuminuria: KDIGO 2012

				Categoría de albúmina persistente		
				A1	A2	A3
				Aumento ligero	Aumento moderado	Aumento severo
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Categorías por filtrado glomerular (ml/mn/1,73m ²)	G1	Normal alto	≥90			
	G2	Descenso leve	60-80			
	G3	Descenso leve a moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado a severo	30-44			
	G4	Descenso severo	15-29			
	G5	Fallo renal	<15			

Bajo riesgo: no ERC
 Aumento moderado de riesgo
 Alto riesgo ERC
 Muy alto riesgo

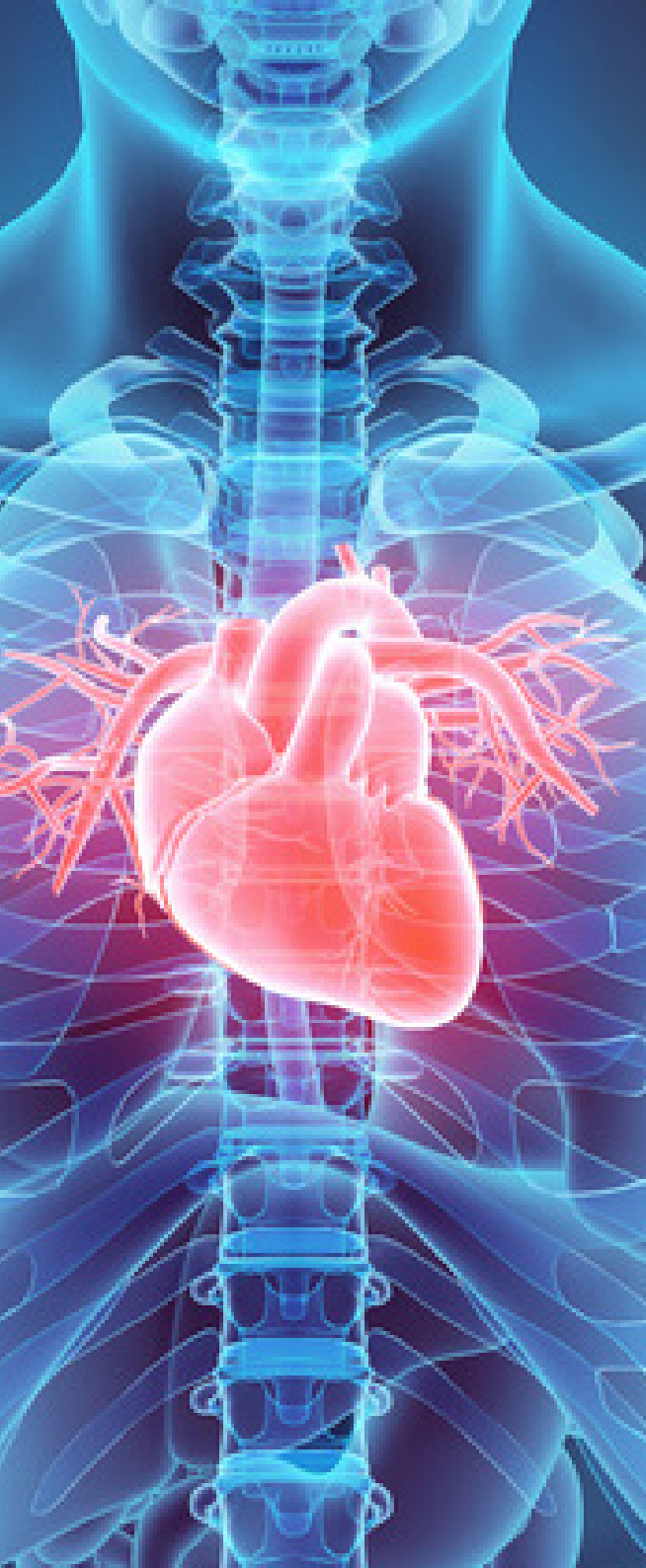
Figura 1. Tabla de estratificación del riesgo de progresión renal ⁽⁹⁾



La historia de su hipertensión arterial

Indica que el debut ocurrió a los 58 años en el seno de un chequeo laboral, estando asintomático. Recibe tratamiento desde entonces con lisinopril 20 mg/d. Las auto-mediciones realizadas por el paciente tras recibir tratamiento por enfermería del centro de salud demuestra una media de 150-155/90-95 mmHg. Ha tenido buena adherencia terapéutica durante los últimos años, con episodios ocasionales de crisis hipertensivas en el seno de transgresiones dietéticas (consumo excesivo de sal) y ganancia de peso. Refiere haber presentado ortostatismo tras el inicio de tratamiento con doxazosina y edemas tras iniciar tratamiento con amlodipino.

El estudio cardiaco presenta una leve hipertrofia del ventrículo izquierdo (septo IV 11 mms), con disfunción diastólica, sin patología valvular relevante ni dilatación de cámaras cardiacas. Pericardio normal.



La historia de su ERC

Se inicia a los 61 años con deterioro lento y progresivo de la función renal, estable durante los últimos año en relación a la TFG secundario a daño crónico vascular.

- No presenta evidencia de daño vascular periférico significativo, con un ITB > 1 y sin clínica de claudicación intermitente.

Su tratamiento actual cardiovascular

En la actualidad toma:

- Lisinopril/Hidroclorotiazida 20/12,5mg 1-0-0
- Sitagliptina/Metformina 50/850mg 1-0-1

Enfermedad actual

Consiste en cefalea frontal progresiva sin relación con el ejercicio físico, ni con las comidas y sin aura. También refiere astenia y debilidad progresiva. No refiere ninguna focalidad neurológica a otros niveles. No dolor torácico ni edemas. No alteraciones en el aspecto exterior de la orina o las heces. No cambios del tránsito intestinal.

No toma AINEs.



Exploración física

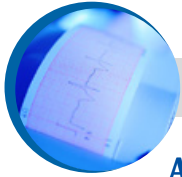
Se procede a realizar una **exploración física** detallada en la que se observa:

- **Cifras de presión arterial** (tras 5 minutos de sedestación, con vejiga vacía, en sala acondicionada sin ruidos ni exceso de luminosidad, sin toma reciente de ningún tipo de fármacos ni tóxicos ni excitantes, medida con aparato semiautomático validado con manguito adecuado al perímetro braquial del paciente):

PAS/ PAD (mmHg)	FC (lpm)
163/93	78
166/92	79
158/91	76

- Peso 91 kg / Talla 177 cm / IMC 29,05 / Perímetro abdominal 110 cm
- Cabeza y cuello: sin alteraciones significativas, no soplos carotídeos, adenomegalias ni bocio palpables.
- Auscultación cardiaca: tonos rítmicos sin soplos.
- Auscultación pulmonar: buena ventilación bilateral, sin ruidos patológicos añadidos.
- Abdomen: blando y depresible, no masas ni megalias palpables. No soplo abdominal
- Miembros inferiores: pulsos periféricos presentes y simétricos. No cambios tróficos ni edemas palpables.
- Fondo de ojo: leve afilamiento arterial, sin signos de cruce, ni exudados, ni hemorragias ni papiledema.

Ante esta situación clínica, se solicita **analítica completa de sangre y orina**, monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas (**MAPA**) y **electrocardiograma**.



Resultados más relevantes

ANALÍTICA:

Sangre: Hemograma normal, Glucemia :114 mg/dl, Hb A1C: 6,8%; Colesterol total: 151 mg/dl; c-HDL: 52 mg/dl; c-LDL: 61 mg/dl; Triglicéridos: 189 mg/dl, Creatinina 1,2 mg/dl, Tasa de filtrado glomerular (TFG) por CKD-EPI: 62,2 ml/min/1,73m², Ac. Úrico 7,7 mg/dl, perfil hepático (GOT, GPT, GGT, F. Alcalina, LDH, bilirrubina total): Sin alteraciones significativas. Sodio: 140 mEq/l; Potasio: 4,1 mEq/l; Calcio 9,5 mg, Fósforo 3,7 mg/dl, perfil tiroideo: normal.

Orina: Sistemático y sedimento normales. Cociente albúmina/creatinina (x2): 19 mg/g, natriuresis 24h: 254 mEq; kaliuresis: 43 mEq, resto normal.

MAPA:

MAPA 24h	PAS/PAD (mmHg)	FC(lpm)
Día	162 /92	65
Noche	149/ 94	69
24 horas	150/ 93	66

ECG:

ELECTROCARDIOGRAMA:

Ritmo sinusal normal. Sin datos de hipertrofia de cavidades izquierdas.





Riesgo cardiovascular

Al realizar la estratificación de su **riesgo cardiovascular** según las guías internacionales de la European Society of Hypertension 2013 en relación a sus hallazgos y diagnósticos sería **RIESGO ELEVADO** (Hipertensión arterial grado 2 en paciente diabético).

Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FR		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto
≥ 3 FR	Riesgo bajo a moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto
Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	RIESGO ALTO	Riesgo alto a muy alto
ECV sintomática, ERC de grado ≥ 4 o diabetes con daño orgánico/FR	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

CV= cardiovascular; ECV= enfermedades cardiovascular; ERC= enfermedad renal crónica; PAD= presión arterial diastólica; HTA= hipertensión; DO= daño orgánico; FR= factor de riesgo; PAS= presión sistólica

Figura 2. Estratificación del riesgo cardiovascular del paciente ⁽⁸⁾

Ante esta situación, se explicó la situación al paciente en relación a la necesidad de llegar a determinados objetivos de los factores de riesgo cardiovascular, no sólo para mejorar su sintomatología sino para plantear una optimización de su morbilidad.

A la hora de plantearse objetivos y lograr mejoras basadas en la evidencia para lograr una mayor cantidad y calidad de vida a corto y medio plazo, **se deben plantear modificaciones del tratamiento** tanto **farmacológico** como **no farmacológico** en el paciente hipertenso diabético de alto riesgo cardiovascular, donde la eficacia y la seguridad deben ser condiciones principales en la elección terapéutica.

El objetivo debe ser lograr una PA < 140/85 mmHg.

Recomendaciones	Case	Nivel
Un objetivo de PAS <140 mmHg:		
a) recomendado para pacientes con riesgo CV bajo-moderado;	I	B
b) recomendado en pacientes con diabetes;	I	A
c) debería considerarse en pacientes con ictus o AIT previo;	IIa	B
d) debería considerarse en pacientes con ECC;	IIa	B
e) debería considerarse en pacientes con ERC diabética o no diabética.	IIa	B
En hipertensos ancianos de menos de 80 años con PAS ≥160 mmHg, existe sólida evidencia que recomienda la reducción de la PAS entre 150 y 140 mmHg.	I	A
En pacientes ancianos que están en forma y tienen menos de 80 años , se pueden considerar valores de PAS <140 mmHg , mientras que en la población anciana más delicada , los objetivos de PAS deberían adaptarse a la tolerabilidad individual	IIb	C
En individuos mayores de 80 años con una PAS inicial ≥160 mmHg , se recomienda reducir la PAS entre 150-140 mmHg siempre que estén en buenas condiciones físicas y mentales.	I	B
El objetivo de PAD de <90 mmHg siempre es recomendable , excepto en pacientes con diabetes, en los que se recomiendan valores <85 mmHg. Sin embargo, debería considerarse que valores de la PAD entre 80 y 85 mmHg son seguros y bien tolerados.	I	A

Figura 3. Objetivos de PA según categorías de pacientes hipertensos⁽⁸⁾

Los grandes **estudios observacionales** han demostrado que la **relación entre la PA y la progresión de la enfermedad renal crónica**, (tanto diabética como no diabética) y la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS) (hemodiálisis, diálisis peritoneal), trasplante renal, **es directa y progresiva** ⁽¹⁰⁾.

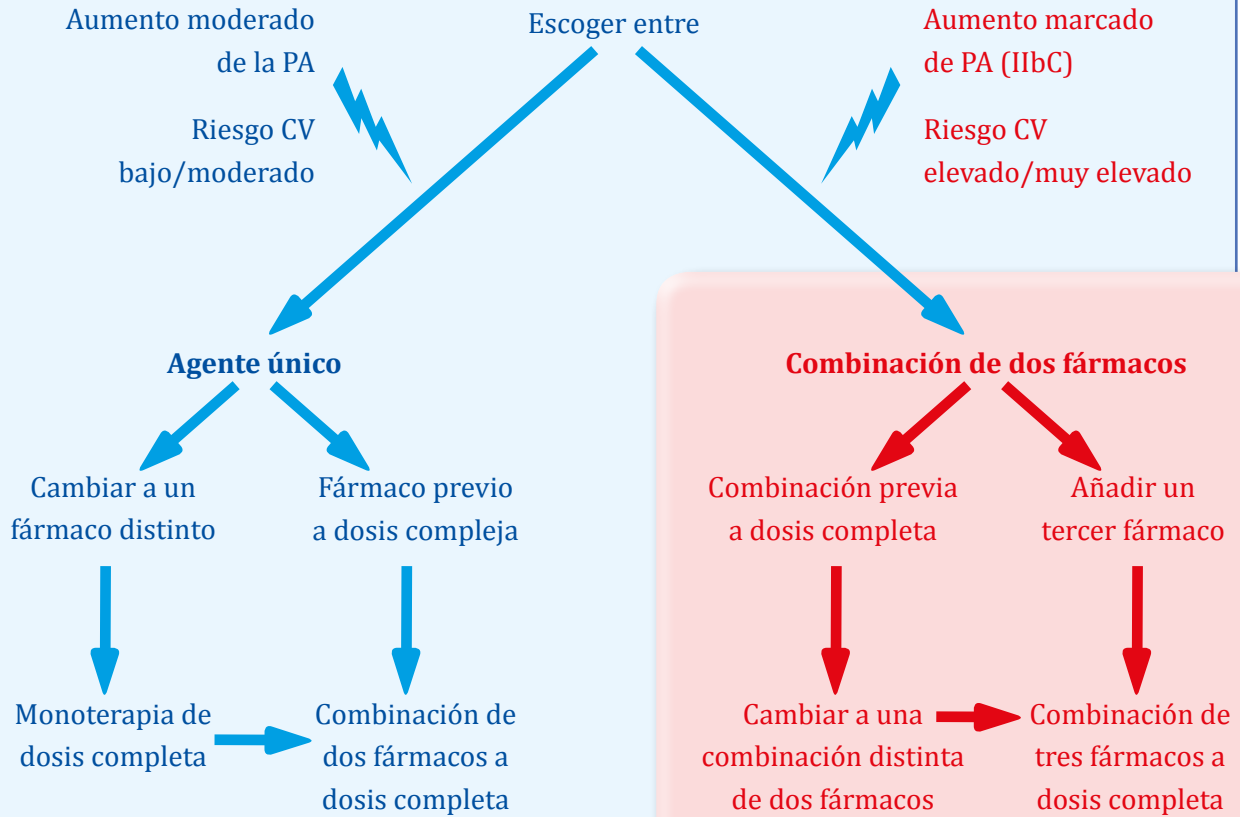
Las **recomendaciones de las guías** mantiene un control objetivo de las cifras de PA similar a los pacientes con cardiopatía o enfermedad cerebrovascular.

Es especialmente relevante que el médico que atienda a los pacientes hipertensos nefrópatas, ajusten los fármacos, incluidos los antihipertensivos, en relación a la tasa de filtrado glomerular y el grado de albuminuria ^(11,12). En cualquier caso, la estrategia es similar a otras circunstancias de alto riesgo cardiovascular, en las que la combinación de 2 y 3 fármacos de forma escalonada debe ser la norma (*figura 4*). Es crucial que la vida media de los fármacos cubra las 24 horas del día del hipertenso y que la elección de fármacos ayude al paciente a cumplir el tratamiento.

En el caso actual, se realizaron los siguientes cambios en el tratamiento a la luz de las evidencias existentes y la experiencia clínica basada en datos de eficacia y seguridad para lograr objetivos de PA y estabilización o mejora de la función renal:

- **se sustituyó el IECA por una combinación doble a dosis fija de Olmesartan/Hidroclorotiazida (40/25mg) en toma única matutina.**
- se mantuvo el tratamiento antidiabético sin cambios
- se insistió en la dieta pobre en sal y la realización de ejercicio físico moderado para reducción peso corporal.

Monoterapia frente a estrategias de combinación de fármacos para alcanzar el objetivo de PA



Cuando no se alcanza el objetivo de PA, se deberá aplicar la estrategia terapéutica menos intensiva a la más intensiva

Figura 4. Estrategias de tratamiento según riesgo cardiovascular ⁽⁸⁾

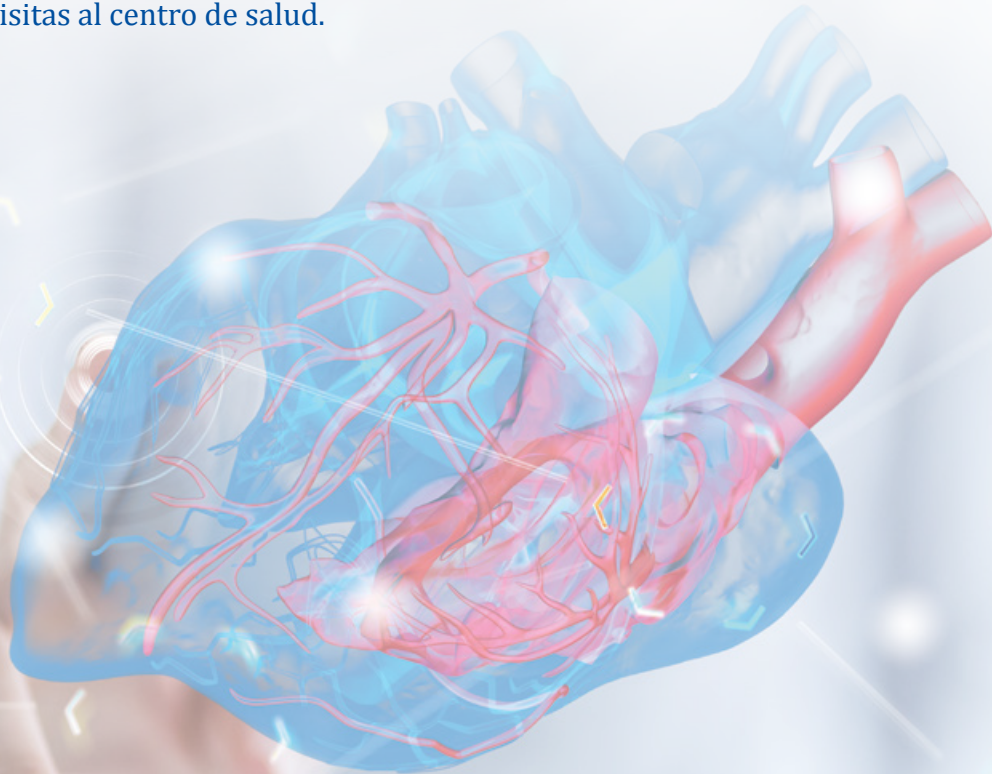


Evolución

La **evolución del paciente** fue la siguiente **a las 12 semanas**:

- El paciente acudió a la cita con **mejoría significativa de los síntomas previos**, tanto de la mareo-debilidad como de las cefaleas, que habían desaparecido.
- Las automediciones que aportó, arrojaron una cifra media de presión arterial de 123/78 mmHg con buena tolerabilidad de la medicación. Adherencia al tratamiento, confirmado en MAPA (media 24h: 131/81 mmHg).
- Logró bajar 3 kgs de peso y en la analítica se observó TFG (CKD-EPI) 65 ml/min/1,73m², natriuresis 156 mEq/24h y cociente albúmina/creatinina (x2): 17 mg/g.

Ante esta situación se propuso **mantenimiento del tratamiento** y del resto de medidas terapéuticas, insistiendo en la adherencia, las automediciones de presión arterial y visitas al centro de salud.



CONCLUSIONES

La conclusión es que en **los pacientes de riesgo cardiovascular elevado, la consecución de los objetivos de PA es la mejor estrategia para evitar el progresivo deterioro de la función renal.** Para ello es crucial la **elección adecuada del tratamiento, en ocasiones será necesaria una combinación de fármacos de inicio a dosis moderadas-altas junto a las modificaciones del estilo de vida.** De esta forma se logra una mejoría significativa del pronóstico; el seguimiento estrecho tras cambio de tratamiento es crucial para mantener la seguridad y eficacia.

ATOLME comprimidos recubiertos con película EFG

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Olesartán medoxomilo. Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg, 20 mg o 40 mg de olesartán medoxomilo. Excipiente(s) con efecto conocido: Atolme 10 mg: Cada comprimido contiene 65,075 mg de lactosa monohidrato y 0,125 mg de lecitina de soja. Atolme 20 mg: Cada comprimido contiene 130,15 mg de lactosa monohidrato y 0,250 mg de lecitina de soja. Atolme 40 mg: Cada comprimido contiene 260,3 mg de lactosa monohidrato y 0,500 mg de lecitina de soja. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la hipertensión esencial. **Posología y forma de administración. Posología. Adultos.** La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. En pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente con la dosis anterior, se podrá incrementar la dosis a 20 mg al día, como dosis óptima. Si se requiere una reducción adicional de la presión arterial, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 40 mg al día o puede añadirse hidrocortizol a la terapia. El efecto antihipertensivo de olesartán medoxomilo se evidencia a las 2 semanas de iniciar el tratamiento y alcanza su punto máximo aproximadamente a las 8 semanas. Esto se debe tener en cuenta si se plantea un cambio del régimen de dosis en cualquier paciente. **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)** En general no se requiere un ajuste de la dosis. En aquellos casos en los que se requiera una titulación hasta la dosis máxima de 40 mg al día, se debe monitorizar minuciosamente la presión arterial. **Insuficiencia renal.** La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Clcr 20 - 60 ml/min) es de 20 mg de olesartán medoxomilo una vez al día. No se recomienda el uso de olesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal severa (Clcr < 20 ml/min). **Insuficiencia hepática.** En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de las dosis recomendadas. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg 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 olesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo que no se recomienda su uso. En pacientes con obstrucción biliar no debe utilizarse olesartán medoxomilo. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de olesartán en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. Olesartán medoxomilo no se debe utilizar en niños menores de 1 año de edad por motivos de seguridad y ausencia de datos en este grupo de edad. Forma de administración. Se recomienda tomar los comprimidos de Atolme aproximadamente a la misma hora del día, con o sin alimentos, por ejemplo a la hora del desayuno. El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (ej., un vaso de agua). El comprimido no se debe masticar. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Segundo y tercer trimestre del embarazo. Obstrucción biliar. El uso concomitante de Atolme con medicamentos con aliskirán está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²). Este medicamento contiene lecitina de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** 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 aliskirán 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 aliskirán. 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. **Depleción de volumen intravascular.** Puede producirse insuficiencia 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 olesartán medoxomilo. **Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.** En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipertensión 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 la angiotensina II. **Hipertensión renovascular.** El riesgo de hipertensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcional, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona. **Insuficiencia renal y trasplante de riñón.** Se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina en caso de administrar olesartán medoxomilo a pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de olesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min). No se dispone de experiencia en la administración de olesartán medoxomilo a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (es decir, aclaramiento de creatinina < 12 ml/min). **Insuficiencia hepática.** No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa, y por tanto, el uso de olesartán medoxomilo no se recomienda en este grupo de pacientes (para las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada). **Hiperpotasemia.** El empleo de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia. 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 afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Algunos medicamentos o grupos terapéuticos de medicamentos pueden provocar una hiperpotasemia: sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroides, heparina, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. Procesos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la función renal (ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (ej., isquemia aguda de las extremidades, rabdomiolisis, traumatismo extenso). Se recomienda realizar una estrecha monitorización del potasio sérico en pacientes de riesgo. **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 aliskirán 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 aliskirán. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. **Litio.** Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda la combinación de litio y olesartán medoxomilo. **Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrofica obstructiva.** Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrofica obstructiva. **Aldosteronismo primario.** Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olesartán medoxomilo en dichos pacientes. Enteropatía tipo espúrie. Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olesartán 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 olesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción del tratamiento, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (ej. un gastroenterólogo). **Diferencias étnicas.** El efecto reductor de la presión arterial de olesartán medoxomilo es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otras razas, posiblemente a causa de una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra. **Embarazo.** No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de la angiotensina II durante el embarazo. **Otra.** Una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. **Efectos de otros medicamentos sobre olesartán medoxomilo.** **Otros medicamentos antihipertensivos.** El uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos puede aumentar el efecto reductor de la presión arterial de olesartán medoxomilo. **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirán.** 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 aliskirán, 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. **Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio.** 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 de potasio en plasma. Por lo tanto, no se recomienda dicho uso concomitante. **Otros medicamentos antihipertensivos.** El uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos puede aumentar el efecto reductor de la presión arterial de olesartán medoxomilo. **Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE).** Los AINE y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II pueden actuar sinérgicamente disminuyendo la filtración glomerular. El riesgo del uso concomitante de AINE y antagonistas de la angiotensina II es la aparición de insuficiencia renal aguda. Se recomienda la monitorización de la función renal al comienzo del tratamiento, así como la hidratación regular del paciente. Además, el tratamiento concomitante puede reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, ocasionando pérdida parcial de su eficacia. **Colestevalem, agente secuestrador de ácidos biliares.** La administración concomitante con colestevalem hidrocloruro, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olesartán y reduce la 1/2. Se debe considerar la administración de olesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colestevalem hidrocloruro. **Otros medicamentos.** Después del tratamiento con un antiácido (hidróxido de magnesio y aluminio) se observó una leve reducción de la biodisponibilidad de olesartán. La administración conjunta de warfarina y de digoxina no afectó a la farmacocinética de olesartán. **Efectos de olesartán medoxomilo sobre otros medicamentos.** **Litio.** Se ha descrito aumento reversible de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olesartán medoxomilo y litio. **Otros medicamentos.** Olesartán medoxomilo no tuvo efecto significativo en la farmacocinética y farmacodinamia de warfarina ni en la farmacocinética de digoxina. Olesartán no tuvo efectos inhibitorios clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450 *in vitro*: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y tuvo un mínimo o ningún efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. Por lo tanto, no se realizaron estudios de interacción *in vivo* con inhibidores e inductores del enzima citocromo P450 y no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriores. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No se recomienda el uso de antagonistas de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de los antagonistas de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de 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 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). 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. **Lactancia.** Olesartán se excreta en la leche de ratas lactantes, pero se desconoce si olesartán se excreta en la leche materna. No se recomienda Atolme durante la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga, lo que puede alterar la capacidad de reacción. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con olesartán 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 olesartán medoxomilo y del 0,9% en placebo). La incidencia fue también algo superior en olesartán medoxomilo en comparación con placebo para la hipertrigliceridemia (2,0% frente a 1,1%) y para el aumento de la creatinina fosfoquinasa (1,3% frente a 0,7%). Las reacciones adversas de olesartán según su frecuencia son: 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). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Trombocitopenia. Poco frecuente. **Trastornos del sistema inmunológico.** Reacciones anafilácticas. Poco frecuente. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Hipertrigliceridemia. Frecuente. Hiperuricemia. Frecuente. Hipercalcemia. Rara. **Trastornos del sistema nervioso.** Mareo. 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, tóxicos 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 espúrie. 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.** Artrosis. Frecuente. Dolor de espalda. Frecuente. Dolor óseo. Frecuente. Migraja. Poco frecuente. Espasmos musculares. Rara. **Trastornos renales y urinarios.** Hematuria. Frecuente. Infección del tracto urinario. Frecuente. Fallo renal agudo. Rara. Insuficiencia renal. Rara. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Dolor. Frecuente. Dolor de pecho. Frecuente. Edema periférico. Frecuente. Síntomas parecidos a los de 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 la urea en sangre. Frecuente. Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre. Frecuente. Aumento de la 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. Población pediátrica.** Se monitorizó la seguridad de olesartán en 361 niños y adolescentes, de edades comprendidas entre 1-17 años durante 2 ensayos clínicos. Si bien la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos, la frecuencia de las siguientes reacciones adversas es mayor en niños: La epistaxis es una reacción adversa frecuente en niños (es decir ≥ 1/100 a < 1/10) que no ha sido notificada en adultos. Durante las 3 semanas de estudio doble ciego, la incidencia de mareos y dolor de cabeza asociados con el tratamiento cae si se duplicó en los niños de 6-17 años de edad en el grupo de dosis alta de olesartán medoxomilo. El perfil de seguridad global de olesartán medoxomilo en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos. Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores). En pacientes de edad avanzada, la frecuencia de casos de hipotensión se incrementa ligeramente. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** 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: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** 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 olesartán. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** **Núcleo del comprimido:** Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hidroxipropil celulosa de baja sustitución, Estearato de calcio. **Recubrimiento del comprimido:** Sepiocol blanco, Almidón de maíz, Talco (E553b), Manitol (E421), Lecitina de soja (E322), Dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisteres de Poliamida/Aluminio/PVC-Aluminio. Tamaños de envase: Atolme 10 mg: 14, 28 y 56 comprimidos. Atolme 20 mg: 14, 28, 30, 56 y 90 comprimidos. Atolme 40 mg: 14, 28 y 56 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE**

COMERCIALIZACIÓN. Laboratorios Alter, S.A. C/ Mateo Inurria 30-28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. CÍCERO: Aportación reducida. **PRESENTACIÓN Y PVP:** Atolme 10 mg envase de 28 comprimidos (PVP IVA 13,36 €). Atolme 20 mg envase de 28 comprimidos (PVP IVA 14,89 €). Atolme 40 mg envase de 28 comprimidos (PVP IVA 20,18 €). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tfno. 913 592 000. Abril 2017 (V1). La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.

ATOLME PLUS 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

ATOLME PLUS 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Atolme Plus 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Atolme Plus 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo y 25 mg de hidroclorotiazida. **Excipientes** con efecto conocido: Atolme Plus 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Cada comprimido recubierto con película contiene 238,1 mg de lactosa monohidrato y 0,7925 mg de lecitina de soja. Atolme Plus 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Cada comprimido recubierto con película contiene 496,2 mg de lactosa monohidrato y 1,585 mg de lecitina de soja. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película.

DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con olmesartán medoxomilo en monoterapia. **Posología y forma de administración.** *Posología. Adultos.* Atolme Plus no está indicado como terapia inicial. Atolme Plus se administra una vez al día con o sin alimentos. Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia con 20 mg de olmesartán medoxomilo a la combinación de dosis fija, teniendo en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo de olmesartán medoxomilo se alcanza a las 8 semanas del inicio de la terapia. Se recomienda la titulación de los componentes individuales. En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por la dosis óptima de 20 mg de la monoterapia con olmesartán medoxomilo, pueden administrarse 20 mg de olmesartán medoxomilo/12,5 mg de hidroclorotiazida. En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por la dosis de 20 mg de olmesartán/12,5 mg de hidroclorotiazida, pueden administrarse 20 mg de olmesartán/25 mg de hidroclorotiazida. *Personas de edad avanzada (65 años o mayores).* En personas de edad avanzada se recomienda la misma dosis de la combinación que en adultos. **Insuficiencia renal.** Cuando Atolme Plus se utiliza en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Cl_{cr} de 30 – 60 ml/min), se aconseja una monitorización periódica de la función renal. Atolme Plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl_{cr} < 30 ml/min), **Insuficiencia hepática.** Atolme Plus debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. 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. Atolme Plus no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis y obstrucción biliar. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Olmesartán/Hidroclorotiazida en niños y adolescentes menores de 18 años. **Forma de administración.** El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido. El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a otros fármacos derivados de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida), insuficiencia renal grave (Cl_{cr} < 30 ml/min), hipopotasemia refractoria, hipercalcemia, hiponatremia e hipercinemia sintomática, insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos obstructivos biliares. Segundo y tercer trimestre del embarazo. El uso concomitante de Atolme Plus con medicamentos con alicirán está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²). Este medicamento contiene lecitina de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja. **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 Atolme Plus. **Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (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 funcional, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona. **Insuficiencia renal y trasplante de riñón:** Atolme Plus no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl_{cr} < 30 ml/min). No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Cl_{cr} ≥ 30 ml/min, < 60 ml/min). No obstante, en dichos pacientes Atolme Plus 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 Atolme Plus 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 alicirán aumenta el riesgo de hipotensión, hipopotasemia 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 alicirán. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. **Insuficiencia hepática:** Actualmente no hay experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El uso de Atolme Plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis y obstrucción biliar. **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 Atolme Plus 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. 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 hipernuremia 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 hipocloremica). 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. 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. Por el contrario, se puede producir hipopotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) a causa del componente olmesartán medoxomilo de Atolme Plus, 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 Atolme Plus y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución. No hay evidencia de que olmesartán medoxomilo reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruro generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento. Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroides. 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 Atolme Plus y litio. **Enteropatía tipo espúrie:** 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 otros etiologías, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con olmesartán y no debe reiniciarse. Si la diarrea no mejora en la semana siguiente a la suspensión del tratamiento, debe considerarse asistencia médica especializada (por ej.: gastroenterólogo). **Miopia aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:** Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en miopia aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comezón agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas. **Diferencias étnicas:** 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. 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. **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. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida. Uso concomitante no recomendado. Litio:** No se recomienda la combinación de Atolme Plus y litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio. **Uso concomitante con precaución. Badoleno:** Puede potenciar el efecto antihipertensivo. **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:** Los ANE (es decir, ácido acetilsalicílico (> 3 g/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 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 personas mayores. 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 Atolme Plus puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos. **Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepressivos:** Pueden potenciar la hipotensión ortostática. **Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo. Uso concomitante no recomendado. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o alicirán:** 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 alicirán, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hipopotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA. **Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:** El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta a los niveles de potasio tiene que prescribirse en combinación con Atolme Plus, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. **Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:** La administración concomitante con colesvelam hidrocloruro reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t½. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesvelam hidrocloruro. **Información adicional:** Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio). Olmesartán medoxomilo no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina. La administración conjunta de olmesartán medoxomilo y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por el citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. **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 puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kalluréicos, laxantes, corticosteroides, 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 ajustarse convenientemente la dosis. **Resinas (Colestiramina y colestipol):** La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico. **Glucosídeos 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 Atolme Plus con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucosídeos 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, disopiramide), Antiarrítmicos de Clase II (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), Agentes antihipotéticos (por ejemplo, tirozidazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluopromazina, ciamemazina, supridina, amitulprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol), Otros (por ejemplo, bepridil, cisaprida, difenamil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamida, esparfloxacino, terfenadina, vincamina IV), **Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):** El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida. **Fármacos antioligoméricos (por ejemplo, atropina, biperidina):** 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. **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, norepinefrina):** El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido. **Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona 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 allopurinol. **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 alterar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central. **Melidopa** Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metidopa. **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. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo:** No se recomienda el uso de Atolme Plus durante el primer trimestre de embarazo. El uso de Atolme Plus está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del 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 bloqueantes de los receptores de la angiotensina. **Lactancia:** **Olmesartán medoxomilo:** No se recomienda Atolme Plus durante la lactancia. La 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 Atolme Plus durante la lactancia. Si se toma Atolme Plus durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible. **Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Olmesartán/Olmesartán Medoxomilo Plus 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. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Olmesartán/Hidroclorotiazida son cefalea (2,9%), mareo (1,9%) y fatiga (1, 0%). Hidroclorotiazida puede causar o exacerbar depleción del volumen, lo que puede dar lugar a un desequilibrio electrolítico. Las reacciones adversas de Olmesartán/Hidroclorotiazida de los ensayos clínicos, de los estudios de seguridad tras la autorización y las notificadas de forma espontánea se resumen a continuación, 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); muy raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). **Infecciones e infestaciones. HCTZ** Rara: Sialoadenitis. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático. Olmesartán:** Poco frecuente: Trombocitopenia. **HCTZ** Rara: Anemia aplásica, Depresión de médula ósea, Anemia hemolítica, Leucopenia, Neutropenia/Agranulocitosis, Trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico. Olmesartán:** Poco frecuente: Reacciones anafilácticas. **HCTZ** Rara: Reacciones anafilácticas. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición. Olmesartán/HCTZ** Poco frecuente: Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, Hiperuricemia. **Olmesartán:** Rara: Hiperpotasemia. Frecuente: Hipertrigliceridemia, Hiperuricemia. **HCTZ** Poco frecuente: Anorexia. Frecuente: Glucosuria, Hipercalemia, Hiperiglicemia, Hipocloremia, Hipopotasemia, Hipomagnesemia, Hipofosfatemia, Hiponatremia, Hiperamilasemia. Muy frecuente: Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, Hiperuricemia. Muy raras: Alcalosis hipoclorémica. **Trastornos psiquiátricos. HCTZ** Rara: Apatía, Depresión, Inquietud, Alteraciones del sueño. **Trastornos del sistema nervioso. Olmesartán/HCTZ** Rara: Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia). Frecuente: Mareo/aturdimiento. Cefalea. Poco frecuente: Mareo postural, Somnolencia, Síncope. **Olmesartán:** Frecuente: Mareo/aturdimiento, Cefalea. HCTZ: Estado confusional, Mareo/aturdimiento. Rara: Convulsiones, Cefalea. Poco frecuente: Pérdida de apetito. **Trastornos oculares. HCTZ** Rara: Disminución de lagrimeo, Visión borrosa transitoria, Xantopsia. No conocida: Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado. Poco frecuente: Empeoramiento de la miopía existente. **Trastornos del oído y del laberinto. Olmesartán/HCTZ** Rara: Vértigo. **Trastornos cardíacos. Olmesartán/HCTZ** Poco frecuente: Palpitaciones. **Olmesartán:** Poco frecuente: Angina de pecho. Rara: Arritmias cardíacas. **Trastornos vasculares. Olmesartán/HCTZ** Poco frecuente: Hipotensión, Hipotensión ortostática. **Olmesartán:** Rara: Hipotensión. **HCTZ** Rara: Embolia, Angitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea), Trombosis. Poco frecuente: Hipotensión ortostática. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Olmesartán/HCTZ** Poco frecuente: Tos. **Olmesartán:** Frecuente: Bronquitis, Tos, Faringitis, Rinitis. **HCTZ** Rara: Disnea, Neumonía intersticial, Edema pulmonar. Poco frecuente: Dificultad respiratoria. **Trastornos gastrointestinales. Olmesartán/HCTZ** Poco frecuente: Dolor abdominal, Diarrea, Dispepsia, Náuseas, Vómitos. **Olmesartán:** Frecuente: Dolor abdominal, Diarrea, Dispepsia, Gastroenteritis, Náuseas. Poco frecuente: Vómitos. Muy rara: Enteropatía tipo espuje. **HCTZ** Frecuente: Dolor abdominal, Estreñimiento, Diarrea, Irritación gástrica, Meteorismo, Náuseas, Vómitos. Rara: Pancreatitis. Muy rara: Ileo paralítico. **Trastornos hepatoliliares. HCTZ** Rara: Colelitiasis aguda, Ictericia (ictericia colestásica intrahepática). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Olmesartán/HCTZ** Rara: Edema angioneurótico, Urticaria. Poco frecuente: Eczema, Erupción. **Olmesartán:** Poco frecuente: Dermatitis alérgica, Exantema, Prurito, Erupción, Urticaria. Rara: Edema angioneurótico. Poco frecuente: Erupción, Urticaria. **HCTZ** Rara: Reacciones cutáneas anafilácticas. Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo. Reactivación de lupus eritematoso cutáneo, Necrosis epidérmica tóxica. Poco frecuente: Eritema, Reacciones de fotosensibilización, Prurito, Púrpura, Erupción, Urticaria. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Olmesartán/HCTZ** Poco frecuente: Artralgia, Dolor de espalda, Espasmos musculares, Mialgia, Dolor de extremidades. **Olmesartán:** Frecuente: Artritis, Dolor de espalda, Dolor óseo. Rara: Espasmos musculares. Poco frecuente: Mialgia. **HCTZ** Rara: Debilidad muscular, Paresia. **Trastornos renales y urinarios. Olmesartán/HCTZ** Rara: Fallo renal agudo. Poco frecuente: Hematuria. **Olmesartán:** Rara: Fallo renal agudo, Insuficiencia renal. Frecuente: Hematuria. Infección del tracto urinario. **HCTZ** Rara: Neftritis intersticial, Disfunción renal. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama. Olmesartán/HCTZ** HCTZ Poco frecuente: Disfunción eréctil. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Olmesartán/HCTZ** Frecuente: Astenia, Dolor de pecho, Fatiga, Edema periférico. Rara: Malesstar. Poco frecuente: Debilidad. **Olmesartán:** Poco frecuente: Astenia, Edema facial, Malesstar. Frecuente: Dolor de pecho, Fatiga. Síntomas parecidos a los de la gripe, Dolor, Edema periférico. **Olmesartán:** Rara: Letargia. **HCTZ** Rara: Fiebre. **Exploraciones complementarias. Olmesartán/HCTZ** Poco frecuente: Aumento de alamina aminotransferasa, Aumento de aspartato aminotransferasa, Aumento de calcio en sangre, Aumento de creatinina en sangre, Aumento de glucosa en sangre, Aumento de lípidos en sangre, Disminución de potasio en sangre, Aumento de potasio en sangre, Aumento de urea en sangre, Aumento de gámatra glutamyl transferasa, Aumento de creatinina en sangre, Disminución del hematocrito en sangre, Disminución de hemoglobina en sangre, Aumento de nitrógeno ureico en sangre, Aumento de ácido úrico en sangre. **Olmesartán:** Rara: Aumento de creatinina en sangre. Frecuente: Aumento de creatinina fosfoquinasa en sangre, Aumento de urea en sangre, Aumento de enzimas hepáticas. **HCTZ** Frecuente: Aumento de creatinina en sangre, Aumento de urea en sangre. Se han notificado casos aislados de radmiolisis en asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** 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: <https://www.notificar.em.es>. **Sobredosis.** No se dispone de información específica sobre los efectos o tratamiento de la sobredosis con Olmesartán/Hidroclorotiazida. En caso de sobredosis se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas se sugiere inducción de emesis y/o lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la 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 glucosídicos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos. No hay información disponible sobre la dializabilidad de olmesartán o hidroclorotiazida. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes:** Núcleo del comprimido. Lactosa monohidratada. Celulosa microcristalina. Hiprosela de baja sustitución, Estearato cálcico. Recubrimiento del comprimido. Sepicoat blanco: Almidón de maíz modificado, Talco, Manitol (E421), Lecitina de soja (E322), Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro rojo (E172) (solo en los comprimidos de 20 mg/25 mg). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisters de poliamid/aluminio/cloruro de polivinilo - aluminio. Atolme Plus 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 14, 28 y 56 comprimidos. Atolme Plus 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 14, 28 y 56 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A. C/Mateo Inurria 30-28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. **PRESENTACIONES Y PVP:** Atolme Plus 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 14,89 €), Atolme Plus 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 14,89). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tfn. 91359 20 00. Julio 2017 (V2).

ATOLME PLUS 40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

ATOLME PLUS 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Atolme Plus 40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Atolme Plus 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo y 25 mg de hidroclorotiazida. **Excipientes con efecto conocido:** Atolme Plus 40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Cada comprimido recubierto con película contiene 488,7 mg de lactosa monohidratada y 1,585 mg de lecitina de soja. Atolme Plus 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Cada comprimido recubierto con película contiene 476,2 mg de lactosa monohidratada y 1,585 mg de lecitina de soja. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con 40 mg de olmesartán medoxomilo en monoterapia. **Posología y forma de administración.** Posología. **Adultos.** La dosis recomendada es de un comprimido al día. Para mayor comodidad, los pacientes que tomen olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida en comprimidos por separado, pueden cambiar a los comprimidos de Atolme Plus 40 mg/12,5 mg y Atolme Plus 40 mg/25 mg que contengan la misma dosis de cada componente. Atolme Plus se puede tomar con o sin alimentos. **Personas de edad avanzada (65 años o mayores).** En personas de edad avanzada se recomienda la misma dosis de la combinación que en adultos. La presión arterial deberá ser controlada cuidadosamente. **Insuficiencia renal.** Atolme Plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). La dosis máxima de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es de 20 mg una vez al día, dada la limitada experiencia con dosis superiores en este grupo de pacientes, y se aconseja una monitorización periódica. Por lo tanto, Atolme Plus 40 mg/12,5 mg y Atolme Plus 40 mg/25 mg está contraindicado en todos los estadios de la insuficiencia renal. **Insuficiencia hepática.** Atolme Plus debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Se recomienda un control cuidadoso 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. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, y la dosis máxima no debe superar los 20 mg diarios. No se dispone de experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, Atolme Plus no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, así como en colestasis y obstrucción biliar. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Atolme Plus 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. El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a otros fármacos derivados de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida). Insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min). Hipopotasemia refractoria, hipercalemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática. Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos obstructivos biliares. Segundo y tercer trimestre del embarazo. El uso concomitante de Atolme Plus con medicamentos con aliskirán está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²). Este medicamento contiene lecitina de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja. **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 Atolme Plus. **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 (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 funcional, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona. **Insuficiencia renal y trasplante de riñón:** Atolme Plus no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min). No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Clcr ≥ 30 ml/min, < 60 ml/min). No obstante, en dichos pacientes Atolme Plus 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. Por lo tanto, Atolme Plus 40 mg/12,5 mg y Atolme Plus 40 mg/25 mg están contraindicados en todos los estadios de la insuficiencia renal. No se dispone de experiencia en la administración de Atolme Plus 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 aliskirán aumenta el riesgo de hipotensión, hipopotasemia 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 aliskirán. **Insuficiencia hepática:** Actualmente no hay experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El uso de Atolme Plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis y obstrucción biliar. **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 Atolme Plus 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. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente. Los incrementos de los niveles de colestero 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. 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. 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 Atolme Plus, 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 Atolme Plus y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución. 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 Atoleme Plus y litio. **Enteropatía tipo espina:** 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, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con olmesartán y no debe reiniciarse. Si la diarrea no mejora en la semana siguiente a la suspensión del tratamiento debe considerarse asistencia especializada (por ej.: gastroenterólogo). **Miopia aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:** Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en miopia aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas. **Diferencias étnicas:** 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. 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. **Otros:** En arterioesclerosis, en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica siempre hay un riesgo de que una disminución excesiva de la presión arterial puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia a asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos. Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban a 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. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida. *Uso concomitante no recomendado.* Litio:** No se recomienda la combinación de Atoleme Plus y litio. 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 (> 3 g/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 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 personas mayores. 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 Atoleme Plus puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos. **Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepressivos:** Pueden potenciar la hipotensión ortostática. **Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo. *Uso concomitante no recomendado.* Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirán:** 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 aliskirán, 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. **Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:** El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta a los niveles de potasio tiene que prescribirse en combinación con Atoleme Plus, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. **Colesevelam, agente sequestrador de ácidos biliares:** La administración concomitante con colesvelam hidrocloruro reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el 1%. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesvelam hidrocloruro. **Información adicional.** Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio). Olmesartán medoxomilo no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina. La administración conjunta de olmesartán medoxomilo y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por el citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2E1, 2D6, 2E1 y 3A4. **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 puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kalluréicos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbonoxolona, 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 ajustarse convenientemente la dosis. **Resinas (Colestiramina y colestipol):** La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico. **Glucosidos digitales:** 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 Atoleme Plus con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucosidos digitales 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): Antiaritmicos de Clase la (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramina), Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), Algunos antiácidos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, antipiridina, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol). Otros (por ejemplo, bepridilo, cispripa, difenamil, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamida, esparfloxacino, tertenadina, vincamina i.v.), **Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):** El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida. **Fármacos anticónclicos (por ejemplo, atropina, biperidina):** 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 anti-diabético. **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, norendralina):** El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido. **Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona 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 sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a allopurinol. **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. **Metidopa:** Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metidopa. **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. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo:** No se recomienda el uso de Atoleme Plus durante el primer trimestre de embarazo. El uso de Atoleme Plus está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del 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 bloqueantes de los receptores de la angiotensina. **Lactancia: Olmesartán medoxomilo.** No se recomienda Atoleme Plus durante la lactancia. La 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 Atoleme Plus durante la lactancia. Si se toma Atoleme Plus durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Atoleme Plus 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. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Olmesartán/Hidroclorotiazida son cefalea (2,9%), mareo (1,9%) y fatiga (1,0%). Hidroclorotiazida puede causar o exacerbar depleción del volumen, lo que puede dar lugar a un desequilibrio electrolítico. Las reacciones adversas de Olmesartán/Hidroclorotiazida de los ensayos clínicos, de los estudios de seguridad tras la autorización y las notificadas de forma espontánea se resumen a continuación, 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); muy raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). **Infecciones e infestaciones:** HCTZ. Rara: Saldadenitis. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Olmesartán. Poco frecuente: Trombocitopenia. HCTZ. Rara: Anemia aplásica, Depresión de médula ósea, Anemia hemolítica, Leucopenia, Neutropenia/Agranulocitosis, Trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico.** Olmesartán. Poco frecuente: Reacciones anafilácticas. HCTZ. Rara: Reacciones anafilácticas. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, Hiperuricemia. Olmesartán. Rara: Hiperpotasemia. Frecuente: Hipertrigliceridemia, Hiperuricemia. HCTZ. Poco frecuente: Anorexia. Frecuente: Glucosuria, Hipercalcemia, Hiperglicemia, Hipocloremia, Hipopotasemia, Hipomagnesemia, Hiponatremia, Hiperamilasemia. Muy frecuente: Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, Hiperuricemia. Muy raras: Alcalosis hipoclorémica. **Trastornos psiquiátricos.** HCTZ. Rara: Apatía, Depresión, inquietud, Alteraciones del sueño. **Trastornos del sistema nervioso.** Olmesartán/HCTZ. Rara: Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia). Frecuente: Mareo/aturdimiento, Cefalea. Poco frecuente: Mareo postural, Somnolencia, Síncope. Olmesartán. Frecuente: Mareo/aturdimiento, Cefalea. HCTZ. Frecuente: Estado confusional, Mareo/aturdimiento, Rara: Convulsiones, Cefalea, Parestesia. Poco frecuente: Pérdida de apetito. **Trastornos oculares.** HCTZ. Rara: Disminución de lagrimeo, Visión borrosa transitoria, Xantopsia. No conocida: Miopia aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado. Poco frecuente: Empeoramiento de la miopia existente. **Trastornos del oído y del laberinto.** Olmesartán/HCTZ. Olmesartán- HCTZ. Rara: Vertigo. **Trastornos cardíacos.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Palpitaciones. Olmesartán. Poco frecuente: Angina de pecho. Rara: Arritmias cardíacas. **Trastornos vasculares.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Hipotensión, Hipertensión ortostática. Olmesartán. HCTZ. Rara: Embolia, Angitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea), Trombosis. Poco frecuente: Hipotensión ortostática. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Tos. Olmesartán. Frecuente: Bronquitis, Tos, Faringitis, Rinitis. HCTZ. Rara: Disnea, Neumonía intersticial, Edema pulmonar. Poco frecuente: Dificultad respiratoria. **Trastornos gastrointestinales.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Dolor abdominal, Diarrea, Dispepsia, Náuseas, Vómitos. Olmesartán. Frecuente: Dolor abdominal, Diarrea, Dispepsia, Gastroenteritis, Náuseas. Poco frecuente: Vómitos. Muy rara: Enteropatía tipo espina. HCTZ. Frecuente: Dolor abdominal, Estreñimiento, Diarrea, Irritación gástrica, Meteorismo, Náuseas, Vómitos, Rara: Pancreatitis. Muy rara: Ileo parafilítico. **Trastornos hepatobiliares.** HCTZ. Rara: Colestitis aguda, ictericia (ictericia colestática intrahepática). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Olmesartán/HCTZ. Rara: Edema angioneurótico, Urticaria. Poco frecuente: Eczema, Erupción. Olmesartán. Poco frecuente: Dermatitis alérgica, Exantema, Prurito, Erupción, Urticaria. Rara: Edema angioneurótico. Poco frecuente: Erupción, Urticaria. HCTZ. Rara: Reacciones cutáneas anafilácticas, Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, Reactivación de lupus eritematoso cutáneo, Necrosis epidérmica tóxica. Poco frecuente: Eritema, Reacciones de fotosensibilización, Prurito, Púrpura, Erupción, Urticaria. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Atralgia, Dolor de espalda, Espasmos musculares, Migraja, Dolor de extremidades. Olmesartán. Frecuente: Artritis, Dolor de espalda, Dolor óseo. Rara: Espasmos musculares. Poco frecuente: Migraja. HCTZ. Rara: Debilidad muscular, Paresia. **Trastornos renales y urinarios.** Olmesartán/HCTZ. Rara: Fallo renal agudo. Poco frecuente: Hematuria. Olmesartán. Rara: Fallo renal agudo, Insuficiencia renal. Frecuente: Hematuria. Infección del tracto urinario. HCTZ. Rara: Nefritis intersticial. Disfunción renal. **Trastornos del aparato reproductor y de la vida.** Olmesartán/HCTZ. HCTZ. Poco frecuente: Disfunción eréctil. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Olmesartán/HCTZ. Frecuente: Astenia, Dolor de pecho, Fatiga, Edema periférico. HCTZ. Rara: Malestar. Poco frecuente: Debilidad. Olmesartán. Poco frecuente: Astenia, Edema facial, Malestar. Frecuente: Dolor de pecho, Fatiga, Síntomas parecidos a los de la gripe, Dolor, Edema periférico. Olmesartán. Rara: Letargia. HCTZ. Rara: Fiebre. **Exploraciones complementarias.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Aumento de alanina aminotransferasa, Aumento de aspartato aminotransferasa, Aumento de calcio en sangre, Aumento de creatinina en sangre, Aumento de glucosa en sangre, Aumento de lípidos en sangre, Disminución de potasio en sangre, Aumento de potasio en sangre, Aumento de urea en sangre, Aumento de gamma glutamil transferasa. Rara: Disminución del hematocrito en sangre, Disminución de hemoglobina en sangre, Aumento de nitrógeno ureico en sangre, Aumento de ácido úrico en sangre. Olmesartán. Rara: Aumento de creatinina en sangre. Frecuente: Aumento de creatinina en sangre. Frecuente: Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre, Aumento de urea en sangre, Aumento de enzimas hepáticas. HCTZ. Frecuente: Aumento de creatinina en sangre, Aumento de urea en sangre. Se han notificado casos aislados de radmiololisis en asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II. Notificación de sospechas de reacciones adversas. 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: <https://www.bloqueantes.es>. **Sobredosis.** No se dispone de información específica sobre los efectos o tratamiento de la sobredosis con Olmesartán/Hidroclorotiazida. En caso de sobredosis se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas se sugiere inducción de emesis y/o lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la 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 glucosidos digitales o ciertos medicamentos antiarrítmicos. No hay información disponible sobre la dializabilidad de olmesartán o hidroclorotiazida. **DATOS FARMACOTÉCNICOS. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hiprosela de baja sustitución, Estearato cálcico. Recubrimiento del comprimido. Sepicolab blanco: Almidón de maíz modificado, Talco, Manitol (E421), Lecitina de soja (E322), Dioxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172) (solo en los comprimidos de 40 mg/12,5 mg). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturalaleza y contenido del envase.** Blisters de poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo - aluminio. Atoleme Plus 40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 14, 28 y 56 comprimidos. Atoleme Plus 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 14, 28 y 56 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A. C/Mateo Inurria 30-28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. **PRESENTACIONES Y PVP:** ATOLME PLUS 40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 20,18). ATOLME PLUS 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 20,18). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tm. 91359 20 00. Julio 2017 (V2).

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la HIPERTENSIÓN en el mundo. Día mundial de la Salud 2013. Documento N(WHO/DCO/WHO/2013.2. Accedido el 24 julio 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87679/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf?ua=1.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012; 8: 2224-2260
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al, Prospective Studies Collaboration Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002; 360: 1903-1913
4. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011; 29:4 – 16.
5. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2170 – 2179.
6. Wright Jr. JT, Williamson JD, Whelton PK et al., The SPRINT Research Group A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control *N Eng J Med* 2015; 373: 2103-2116
7. Cushman WC, Evans GW, RP Byington et al. ACCORD Study Group Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357
9. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3(1):1-308.
10. Ruilope LM. Chronic kidney disease: Blood pressure control in CKD- still a matter of debate. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:572-3.
11. de Jong et al, Curhan GC. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(8):2120-2126.
12. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Aten Primaria*. 2014;46:501-519

Atolme[®]

OLMESARTÁN



Atolme[®]

OLMESARTÁN + HIDROCLOROTIAZIDA **plus**

