



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento del Producto: Olmesartan Medoxomil

Fecha de CDS que reemplaza: Junio de 2014

Fecha efectiva: Mayo de 2016

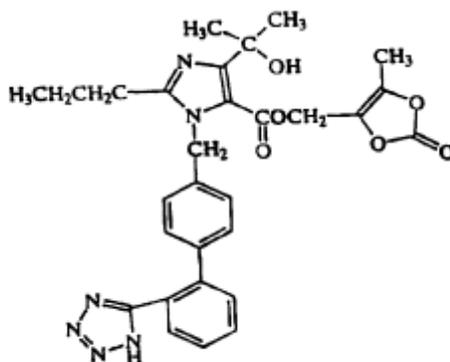
Versión de CDS: 10.0

1. **NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL**
OLMETEC®
2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**
Principio activo: Olmesartan Medoxomil 20 o 40 mg
3. **FORMA FARMACÉUTICA**
Tabletas recubiertas para administración oral.
4. **DESCRIPCIÓN**

El Olmesartan Medoxomil es un profármaco que se hidroliza hasta el metabolito activo Olmesartan durante la absorción en el tubo digestivo. El Olmesartan es un antagonista selectivo del receptor para angiotensina II del subtipo AT₁.

El nombre químico del Olmesartan Medoxomil es (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolén-4-il)metil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]1H-imidazol-5-carboxilato. Una alternativa es describirlo como "2-3,dihidroxi-2-butenil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)encil]imidazol-5-carboxilato, 2,3-carbonato cíclico".

Su fórmula empírica es C₂₉H₃₀N₆O₆ y su fórmula estructural es:



5. INDICACIONES

El Olmesartan Medoxomil está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis usual en adultos

La dosis usual recomendada de Olmesartan Medoxomil está entre 10 y 40 mg una vez al día, ajustada de acuerdo con la necesidad del paciente. Si es necesario, puede usarse al mismo tiempo otro tratamiento antihipertensivo con el Olmesartan Medoxomil para lograr el control de la presión sanguínea.

Ancianos

No se recomienda ajuste en la dosis inicial para los pacientes geriátricos.

Daño renal

La dosis de Olmesartan Medoxomil se debe individualizar en pacientes con daño renal. No hay experiencia en el uso de Olmesartan Medoxomil en pacientes que requieren diálisis. (Véase la Sección 8 para obtener más información sobre el daño renal).

Daño hepático

No se recomienda ajuste en la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve a moderado.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia del Olmesartan Medoxomil en niños.

7. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Niños menores de 18 años.

Las pacientes que queden embarazadas y los lactantes deben suspender el uso de Olmesartan Medoxomil lo antes posible, a menos que no se pueda encontrar una alternativa a un fármaco que actúe sobre el sistema renina-angiotensina.

No administre de manera concomitante Olmesartan Medoxomil con Aliskireno, IECA u otro ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave (TFG menor o igual a 60 mL/min), o diabetes mellitus.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Embarazo y lactancia

Véase la Sección 9 acerca del uso en el embarazo y lactancia.

Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con activación del sistema renina-angiotensina

En pacientes con sistema renina-angiotensina activado, como aquellos con deficiencia de volumen y/o sal (p. ej., los que reciben tratamiento con dosis altas de diuréticos), puede haber hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con Olmesartan Medoxomil.

Alteración de la función renal

En pacientes cuya función renal depende sobre todo de la actividad del sistema renina-angiotensina, el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se relaciona con azotemia, oliguria y raras veces, con insuficiencia renal aguda.

Existe un mayor riesgo de insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis arterial renal bilateral (o estenosis de la arteria de un solo riñón funcional) se tratan con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Enteropatía tipo esprúe

Se ha informado diarrea crónica, severa con pérdida de peso importante en pacientes tratados con Olmesartan Medoxomil, de meses a años después de la iniciación del tratamiento con el medicamento. Biopsias intestinales de los pacientes a menudo demostraron atrofia de las vellosidades. Si un paciente presenta estos síntomas durante el tratamiento con Olmesartan Medoxomil, excluya otras etiologías. Considere la interrupción de la administración del Olmesartan Medoxomil en los casos en que no se haya identificado ninguna otra etiología.

Doble bloqueo del sistema renina angiotensina (RAS):

No se debe utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, se debe tener supervisión médica especializada y control estricto de la función renal, balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Desequilibrio electrolítico

OLMETEC® también contiene olmesartan, un fármaco que inhibe el sistema renina-angiotensina (RAS, por sus siglas en inglés). Los fármacos que inhiben el RAS pueden causar hiperpotasemia. Se debe vigilar los electrolitos séricos periódicamente.

9. EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

El uso de fármacos que actúan de manera directa en el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo ha sido asociado con lesión fetal, incluso la muerte. Las pacientes que quedan embarazadas mientras usan Olmesartan Medoxomil deben suspender el tratamiento lo antes posible.

Lactancia

No se sabe si el Olmesartan Medoxomil se excreta en la leche materna, pero el Olmesartan se secreta en bajas concentraciones en la leche de ratas lactantes. Por la posibilidad de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia natural o se discontinúa el fármaco.

10. INTERACCIONES

El uso con litio

Los aumentos en las concentraciones plasmáticas de litio y toxicidad del litio se han reportado durante la administración concomitante de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo olmesartán. Se debe vigilar la concentración plasmática de litio durante el uso concomitante.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA)

Bloqueo dual del RAS con antagonistas de los receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) en comparación con monoterapia. Se debe monitorear la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes en olmesartán y otros agentes que afectan el RAS.

Uso con aliskireno

No administre aliskireno en forma concomitante con Olmesartan Medoxomil en pacientes con diabetes (véase la sección 7), ya que el uso de terapia combinada se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con monoterapia.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE y los bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) pueden actuar sinérgicamente al disminuir la filtración glomerular. El uso concomitante de AINE y BRA puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal.

Además, el efecto antihipertensivo de los BRA, incluido el Olmesartan, puede verse atenuado por los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de COX2.

Uso con Clorhidrato de Colesevelam

La administración concomitante del agente secuestrante del ácido biliar clorhidrato de colesevelam reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de Olmesartan. La administración de Olmesartan por lo menos 4 horas antes del clorhidrato de colesevelam disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos (véase la sección 13).

11. EFECTOS INDESEABLES

11.1 Experiencia en estudios clínicos

En los estudios clínicos con Olmesartan Medoxomil se reporta mareo como efecto frecuente (incidencia $\geq 1\%$ y $< 10\%$).

11.2 Experiencia posterior al lanzamiento

En la experiencia posterior al lanzamiento, las reacciones farmacológicas adversas reportadas como muy raras (incidencia $< 0.01\%$) son: Edema periférico, cefalea, tos, dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, enteropatía tipo esprúe, reacción anafiláctica, rash, prurito, angioedema, insuficiencia renal aguda, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatinina sanguínea, hiperpotasemia, mialgia y condiciones asténicas tales como astenia, fatiga, letargo, malestar.

12. SOBREDOSIS

Sólo se dispone de datos limitados relevantes a la sobredosis de Olmesartan Medoxomil en humanos. El efecto más probable de la sobredosis es la hipotensión. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser de soporte.

No se dispone de información sobre la capacidad para eliminar al Olmesartan por diálisis.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades farmacodinámicas

La angiotensina II es el principal agente presor del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. El Olmesartan bloquea los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II por bloqueo selectivo de la unión de angiotensina II con los receptores AT1 en el músculo liso vascular. Por lo tanto, su acción es independiente de la vía de síntesis de la angiotensina II.

Las dosis orales de Olmesartan Medoxomil entre 2.5 y 40 mg inhibieron la respuesta presora a la infusión exógena de angiotensina I.

Las concentraciones plasmáticas de angiotensina I, angiotensina II y la actividad plasmática de la renina aumentaron después de la administración única o repetida de Olmesartan Medoxomil a sujetos sanos o pacientes hipertensos. La administración de Olmesartan Medoxomil tuvo poco efecto en los niveles plasmáticos de aldosterona.

En estudios clínicos con pacientes hipertensos, el tratamiento con Olmesartan Medoxomil produjo un descenso en la presión sanguínea arterial dependiente de la dosis. El efecto reductor de la presión sanguínea del Olmesartan Medoxomil con un régimen de una administración al día se mantuvo durante el intervalo de dosificación de 24 horas. La eficacia del Olmesartan Medoxomil, con o sin hidroclorotiazida adicionada en caso necesario, se mantuvo hasta por un año, por lo menos. No hubo evidencia de hipertensión de rebote después de un año de la interrupción del tratamiento.

El Olmesartan Medoxomil fue efectivo para disminuir la presión sanguínea independientemente del género, edad o raza, aunque el efecto pareció un poco menor en pacientes de raza negra (por lo general una población con niveles bajos de renina).

Farmacocinética

Absorción y distribución

Después de la administración oral, Olmesartan Medoxomil se metaboliza rápidamente hasta su metabolito con actividad farmacológica, Olmesartan. Se observó que la biodisponibilidad absoluta promedio de Olmesartan en formulación de tableta es cercana a 26%.

La concentración plasmática máxima promedio de Olmesartan se alcanza unas 2 horas después de la administración oral de Olmesartan Medoxomil, y las concentraciones plasmáticas de Olmesartan aumentan en forma más o menos lineal con al aumentar la dosis oral única o repetida dentro del intervalo terapéutico.

Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de Olmesartan.

No se han observado diferencias de relevancia clínica en la farmacocinética de Olmesartan relacionadas con el género.

El Olmesartan tiene un alto porcentaje de unión con proteínas (99%). El volumen de distribución promedio después de la administración intravenosa está entre 16 y 29 litros.

En las ratas, Olmesartan cruzó pobremente la barrera hematoencefálica, si la cruzó. El Olmesartan cruzó la barrera placentaria en ratas y se distribuyó en el feto. Olmesartan se distribuyó en la leche de ratas, con niveles bajos.

Metabolismo y eliminación

Después de la conversión rápida y completa de Olmesartan Medoxomil en Olmesartan durante la absorción, el Olmesartan no se metaboliza. Cerca del 30 a 50% del fármaco absorbido sistemáticamente se excreta en la orina, el resto se excreta en las heces (vía biliar).

Según el origen étnico, la vida media de eliminación terminal de Olmesartan varió entre 6 y 15 horas. El estado estable se alcanzó después de las primeras dosis y no hubo evidencia de acumulación adicional con la dosificación repetida. La eliminación renal fue cercana a 0.5-0.7 L por hora.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Ancianos. En pacientes caucásicos, el área bajo la curva (ABC) en el estado estable aumentó en cerca de 33% en pacientes ancianos. Estos incrementos en la biodisponibilidad correspondieron a disminuciones en la eliminación renal de cerca de 30% en ancianos.

Daño renal. En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones séricas de Olmesartan se elevaron en comparación con sujetos que tenían función renal normal. Después de la administración repetida, el ABC casi se triplicó en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina <20 ml/min).

No se ha estudiado la farmacocinética de Olmesartan en pacientes que se someten a hemodiálisis.

Daño hepático. El ABC promedio de Olmesartan después de la administración oral única a pacientes con daño hepático moderado aumentó en cerca de 48% en comparación con los controles sanos (grupo total) o en cerca de 60%, cuando se comparó sólo con controles pareados.

Interacciones

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas en estudios en los que el Olmesartan Medoxomil se administró al mismo tiempo que digoxina o warfarina en voluntarios sanos. La biodisponibilidad de Olmesartan no se afectó en forma significativa con un antiácido (hidróxido de aluminio y magnesio). El Olmesartan Medoxomil no se metaboliza por acción del sistema citocromo P450 y no tiene efectos en las enzimas P450; por tanto, no se espera que tenga interacciones con fármacos que inhiben, inducen o son metabolizados por estas enzimas.

Interacciones medicamentosas con el agente secuestrante del ácido biliar colesevelam

La administración concomitante de 40 mg de Olmesartan Medoxomil y 3750 mg de clorhidrato de colesevelam en sujetos sanos produjo una reducción del 28% en la $C_{máx}$ y del 39% en la ABC del Olmesartan. Se observaron efectos menores, una reducción del 4% y del 15% en la

C_{máx} y la ABC, respectivamente, cuando se administró Olmesartan Medoxomil 4 horas antes del clorhidrato de colessevelam (véase la sección 10).

14. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Los estudios preclínicos de carcinogenicidad no revelaron un riesgo de importancia clínica para los humanos.

En estudios reproductivos en ratas, el Olmesartan Medoxomil no afectó la fertilidad. Al igual que con otros antagonistas del receptor para angiotensina II, la supervivencia de la descendencia se redujo después de la exposición a Olmesartan Medoxomil y se observó dilatación de la pelvis renal después de la exposición de las hembras en etapa avanzada del embarazo y la lactancia. En común con otros agentes antihipertensivos, el Olmesartan Medoxomil resultó ser más tóxico para conejas gestantes que para ratas gestantes; sin embargo, no hubo indicación de un efecto tóxico para el feto.

15. ENSAYOS CLÍNICOS

El Estudio Clínico Aleatorizado de Olmesartán y Prevención de Diabetes microalbuminuria (ROADMAP por sus siglas en inglés) incluyó 4.447 pacientes con diabetes tipo 2, normoalbuminuria y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Los pacientes fueron asignados al azar al olmesartán 40 mg al día o placebo. El ensayo alcanzó su objetivo primario, retraso en la aparición de microalbuminuria. Para las variables secundarias, en las que el estudio no fue diseñado para evaluación formal, los eventos cardiovasculares ocurrieron en 96 pacientes (4,3%) con olmesartán y en 94 pacientes (4,2%) con placebo. La incidencia de la mortalidad cardiovascular fue mayor con olmesartán en comparación con el tratamiento con placebo (15 pacientes [0,67%] frente a 3 pacientes [0,14%] [HR = 4,94; IC del 95% = 1,43 - 17,06]), pero el riesgo de no infarto de miocardio –no fatal fue menor con olmesartán (HR 0,64, IC del 95%: 0,35- 1,18).