



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento del Producto: Olmesartan Medoxomil/Hidroclorotiazida

Fecha de CDS que reemplaza: Junio de 2014

Fecha efectiva de CDS: Mayo de 2016

Versión CDS: 9.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

OLMETEC HCT®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Olmesartan Medoxomil / Hidroclorotiazida (20mg/12.5mg y 40mg/12.5mg).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas para administración oral.

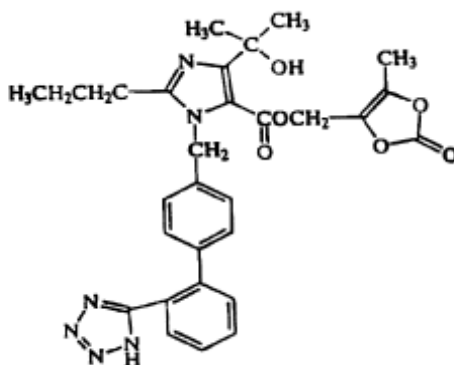
4. DESCRIPCIÓN

Olmesartan Medoxomil - Hidroclorotiazida es una combinación de dosis fija del antagonista selectivo del receptor para angiotensina II (subtipo AT₁) Olmesartan Medoxomil y el diurético tiazídico hidroclorotiazida.

Olmesartan Medoxomil

El nombre químico del Olmesartan Medoxomil es (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-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:

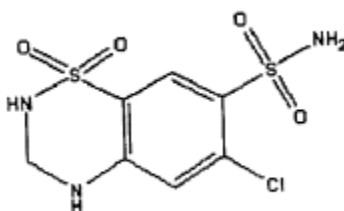


El Olmesartan Medoxomil es un profármaco que se hidroliza durante la absorción en el tubo digestivo hasta el metabolito activo Olmesartan (véase sección 11).

Hidroclorotiazida

La descripción química de la hidroclorotiazida es 1,1 dióxido de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida.

Su fórmula empírica es $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ y su fórmula estructural es:



5. INDICACIONES

Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis usual en adultos

Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida se administra una vez al día, con o sin alimentos, a pacientes cuya presión sanguínea no se controla adecuadamente con Olmesartan Medoxomil o Hidroclorotiazida solos.

Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo del tratamiento con un solo fármaco a la combinación fija. Se recomienda valorar la dosis de los componentes individuales.

Ancianos

No se recomienda ajustes en la dosis inicial para pacientes geriátricos.

Insuficiencia renal

Se puede usar la individualización del tratamiento dentro de los regímenes de dosificación usuales de Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida en pacientes con daño renal cuya depuración de creatinina es mayor de 30 ml/min. El Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida no se recomienda para pacientes con enfermedad renal más severa (depuración de creatinina <30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad.

7. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes o pacientes hipersensibles a las sustancias derivadas de sulfonamida (ya que la hidroclorotiazida es un fármaco derivado de la sulfonamida). Embarazo, lactancia (ver sección 9) y niños menores de 18 años.

Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con anuria por el componente Hidroclorotiazida.

No administrar Olmetec HCT[®] con aliskireno, IECA u otro ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada – severa (TFG \leq 60 mL/min), o diabetes mellitus.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pacientes con deficiencia de volumen o sal:

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

Alteración de la función renal:

En pacientes cuya función renal depende sobre todo de la actividad del sistema renina-angiotensina (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se relaciona con azotemia, oliguria o raras veces, insuficiencia renal aguda.

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

No se recomiendan los diuréticos tiazídicos cuando hay enfermedad renal grave. En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden desencadenar azotemia.

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

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho:

La Hidroclorotiazida, una sulfonamida que puede causar una reacción idiosincrásica, resultando en miopía transitoria aguda y glaucoma agudo o de ángulo estrecho.

Los síntomas incluyen, disminución súbita de la agudeza visual o dolor ocular y suelen ocurrir en cuestión de horas a semanas de iniciar el tratamiento. Si no se trata el glaucoma de ángulo estrecho puede conducir a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es la discontinuación de la hidroclorotiazida lo más rápidamente posible. Tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos necesitan ser considerados si la presión intraocular permanece incontrolable. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma de ángulo estrecho pueden incluir una historial de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

Doble bloque 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, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Enteropatía tipo esprúe:

Se ha informado de diarrea severa, crónica con pérdida de peso sustancial en pacientes que toman Olmesartan Medoxomil, meses o años después del inicio del medicamento. Las biopsias intestinales de los pacientes a menudo demostraron atrofia vellositaria. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con Olmesartan Medoxomil, descarte otras etiologías. Considere interrumpir Medoxomil-hidroclorotiazida en casos donde no se identifique otra etiología.

Insuficiencia hepática:

Las alteraciones menores en el equilibrio de líquido y electrolitos durante el tratamiento con tiazidas pueden desencadenar el coma hepático en pacientes con disfunción hepática o enfermedad hepática progresiva.

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedente de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con este antecedente.

Lupus eritematoso sistémico

Hay informes de que los diuréticos tiazídicos causan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Litio

No se recomienda el uso de litio combinado con diuréticos (véase Sección 10).

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. Es probable que en pacientes diabéticos sea necesario hacer ajustes en la insulina o agentes hipoglicémicos orales (véase Sección 8). La diabetes mellitus latente puede hacerse manifiesta durante el tratamiento con tiazidas.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se relaciona con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos.

Es posible que haya hiperuricemia o se desencadene un cuadro franco de gota en algunos sujetos que reciben terapias con tiazidas.

Desequilibrio electrolítico:

Como en cualquier paciente que recibe tratamiento diurético, se deben medir los electrolitos séricos a intervalos apropiados.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio de líquidos y electrolitos (incluida hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos o síntomas de advertencia del desequilibrio de líquido o electrolitos incluyen sequedad de la boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náusea y vómito.

El uso de diuréticos tiazídicos puede causar hipopotasemia, sobre todo en pacientes con cirrosis hepática, en los que presentan diuresis enérgica, en pacientes con ingesta oral insuficiente de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés).

OLMETEC HCT[®] 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 supervisar periódicamente los electrolitos séricos.

Por lo general, la deficiencia de cloro es leve y no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y causar un aumento intermitente y ligero de calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos en el metabolismo del calcio.

La hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. Se deben suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Está demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede causar hipomagnesemia.

Efectos oftalmológicos:

Riesgo de miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho.

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrásica, dando como resultado miopía transitoria aguda y glaucoma de ángulo estrecho . Los síntomas incluyen la aparición aguda de dolor ocular y disminución súbita de la agudeza visual, que ocurre generalmente en un plazo de horas a semanas, después de iniciar el tratamiento. Si el glaucoma de ángulo estrecho no es tratado, puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en suspender inmediatamente la hidroclorotiazida. Si la presión intraocular permanece descontrolada, puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos. Los factores de riesgo para desarrollar el glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a sulfamidas o la penicilina.

9. EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay experiencia con el uso de Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones y ratas usando combinaciones de Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida no indican un efecto teratogénico, pero se observó toxicidad fetal en ratas. Las tiazidas cruzan la barrera placentaria y aparecen en sangre del cordón. Pueden causar trastornos electrolíticos fetales y otras reacciones posibles que se han observado en adultos. Hay informes de casos de trombocitopenia neonatal, o ictericia fetal o neonatal durante el tratamiento materno con tiazidas.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento, Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida se debe suspender lo antes posible.

Lactancia

No se sabe si Olmesartan se excreta en la leche materna en humanos, pero sí se excreta en bajas concentraciones en la leche de ratas lactantes. Las tiazidas aparecen en la leche materna. Por la posibilidad de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia materna o se suspende el fármaco.

10. INTERACCIONES

Generales

Otros agentes antihipertensivos

El efecto reductor de la presión sanguínea de Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida se puede aumentar con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

Olmesartan Medoxomil

El uso con litio

Los aumentos en las concentraciones séricas y en la toxicidad del litio se han reportado durante la administración concomitante de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo olmesartán. Se deben monitorear los niveles séricos 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 aliskireno se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con la 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 coadministre aliskireno con Olmesartan Medoxomil en pacientes con diabetes (ver Sección 5) debido a que el uso dual está asociado con aumentos en el riesgo de hipotensión, hipercalemia y cambios en la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE)

Los AINE y los bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) pueden actuar de manera sinérgica disminuyendo la filtración glomerular. El uso concomitante de AINE y BRA puede aumentar el riesgo de un empeoramiento de la función renal.

Adicionalmente, el efecto antihipertensivo de los BRA, incluido Olmesartan, puede verse atenuado por los AINE, incluidos los inhibidores de cox2 selectivos.

Uso con clorhidrato de colesevalam

La administración concurrente del agente secuestrante del ácido biliar clorhidrato de colesevalam reduce la exposición sistémica y la concentración pico en plasma de Olmesartan.

La administración de Olmesartan al menos 4 horas antes del clorhidrato de colesevalam disminuyó el efecto de interacción medicamentosa (ver Sección 11).

Hidroclorotiazida**Alcohol, barbitúricos o narcóticos**

Puede haber potenciación de la hipotensión ortostática.

Fármacos antidiabéticos (agentes orales e insulina)

Es probable que se necesite un ajuste en la dosis del fármaco antidiabético (véase Sección 6).

Resinas de colestiramina y colestipol

La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de las resinas de intercambio aniónico.

Corticoesteroides y ACTH

Los pacientes que toman corticoesteroides o ACTH tienen mayor riesgo de hipopotasemia (véase Sección 6).

Aminas presoras (p. ej., noradrenalina = norepinefrina)

Es probable que disminuya el efecto de las aminas presoras.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej., tubocurarina)

El efecto de los relajantes musculares esqueléticos no despolarizantes se puede potenciar con la hidroclorotiazida.

Litio

La eliminación renal del litio disminuye por las tiazidas y por consiguiente, aumenta el riesgo de toxicidad por litio. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida y litio (véase Sección 6). Si es necesario usar la combinación, se recomienda la vigilancia cuidadosa de los niveles de litio.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos

La administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos en algunos pacientes.

11. EFECTOS INDESEABLES

Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida

En estudios clínicos, la frecuencia general de eventos adversos con Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida fue similar a la del placebo. El índice de suspensión por eventos adversos con Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida fue bajo (2%) y no mayor que el del placebo.

Se reportó mareo más a menudo con Olmesartan Medoxomil- hidroclorotiazida que con placebo.

Hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos, fueron raros los cambios de importancia clínica en los parámetros de laboratorio estándar que se relacionaron con Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida.

Se observaron aumentos menores en los valores promedio de ácido úrico, nitrógeno ureico en sangre y creatinina, así como descensos menores en los valores promedio de hemoglobina y hematócrito durante el tratamiento con Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida.

Olmesartan Medoxomil

Experiencia en estudios clínicos: Con frecuencia se reporta mareo (incidencia $\geq 1\%$ y $< 10\%$) en estudios clínicos con Olmesartan Medoxomil.

En la experiencia posterior al lanzamiento, las reacciones farmacológicas adversas que se reportaron muy rara vez (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.

Hidroclorotiazida

Los eventos adversos reportados con otras preparaciones de hidroclorotiazida son los siguientes:

Trastornos del sistema digestivo

Irritación gástrica, sialoadenitis, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Ictericia (ictericia colestásica intrahepática).

Trastornos oculares

Xantopsia, visión borrosa transitoria.

Trastornos del sistema hemático y linfático

Leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Reacciones de fotosensibilidad, urticaria, vasculitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea), reacciones anafilácticas, necrólisis tóxica epidérmica.

Trastornos generales

Fiebre.

Trastornos del sistema respiratorio

Dificultad respiratoria (incluso neumonitis y edema pulmonar).

Trastornos renales y urinarios

Disfunción renal, nefritis intersticial.

Trastornos musculoesqueléticos
Espasmos musculares, debilidad.

Trastornos del sistema nervioso
Inquietud.

Hallazgos de laboratorio

Hiperglicemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio de electrolitos (incluida hiponatremia e hipopotasemia), aumentos en el colesterol y triglicéridos.

12. SOBREDOSIS

No se cuenta con información específica sobre los efectos o tratamiento de la sobredosis con Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida. Sólo se dispone de datos limitados relevantes de la sobredosis de Olmesartan Medoxomil en humanos. El efecto más probable de la sobredosis con Olmesartan Medoxomil es la hipotensión. La sobredosis de hidroclorotiazida causa deficiencia de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación a causa de la diuresis excesiva. Los signos y síntomas más frecuentes de sobredosis son náusea y somnolencia. La hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas relacionadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos. En caso de sobredosis con Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida, el tratamiento debe ser de soporte.

No se cuenta con información sobre la capacidad para dializar el Olmesartan o la hidroclorotiazida.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades farmacodinámicas

Olmesartan Medoxomil es un antagonista potente y selectivo del receptor para angiotensina II con actividad por vía oral. La angiotensina II, es el principal agente presor del sistema renina-angiotensina, cuyos efectos 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 mediante el bloqueo selectivo de la unión de angiotensina II con el receptor AT₁ en el músculo liso vascular. Por lo tanto, su acción es independiente de la ruta de síntesis de la angiotensina II.

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

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.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. El mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos no es completamente conocido. Las tiazidas afectan los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrolitos, lo que aumenta directamente la excreción de sodio y cloro en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de la hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad plasmática de la renina e incrementa la secreción de aldosterona, con aumentos consecuentes en la pérdida urinaria de potasio y bicarbonato, y descenso del potasio sérico. El vínculo entre renina y aldosterona depende de la angiotensina II y por lo tanto la coadministración de un antagonista del receptor para angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio relacionada con los diuréticos tiazídicos. Con la hidroclorotiazida, el inicio de la diuresis

ocurre en unas 2 horas y el efecto máximo ocurre unas 4 horas después de la dosis, pero su acción persiste durante 6 a 12 horas aproximadamente.

La combinación de Olmesartan Medoxomil e hidroclorotiazida produce reducciones aditivas de la presión sanguínea que casi siempre aumentan con la dosis de cada componente. El retiro del tratamiento con Olmesartan Medoxomil, con o sin tratamiento concomitante con hidroclorotiazida, no causó hipertensión de rebote.

Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de Olmesartan Medoxomil e hidroclorotiazida no tuvo efectos de relevancia clínica en la farmacocinética de cualquiera de los componentes en sujetos sanos.

Absorción y distribución

Olmesartan Medoxomil

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

La concentración plasmática máxima promedio de Olmesartan se alcanza 2 horas después de la administración oral de Olmesartan Medoxomil; las concentraciones plasmáticas de Olmesartan aumentan en forma más o menos lineal conforme se incrementan las dosis orales únicas o repetidas en el intervalo terapéutico.

Los alimentos no tienen un efecto de relevancia clínica en la biodisponibilidad de Olmesartan.

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

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

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

Hidroclorotiazida

Después de la administración de Olmesartan Medoxomil e hidroclorotiazida combinados, la mediana de tiempo hasta las concentraciones máximas de hidroclorotiazida fue 1.5 a 2 horas después de la administración. El 68% de la hidroclorotiazida está unido a proteínas en el plasma y su volumen de distribución aparente es de 0.83 a 1.14 L/Kg.

Metabolismo y eliminación

Olmesartan Medoxomil

Después de la conversión rápida y completa de Olmesartan Medoxomil en Olmesartan durante la absorción, éste no se metaboliza más. Cerca del 30% a 50% del fármaco absorbido sistemáticamente se excreta en la orina, el resto se excreta en las heces (por 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 acumulación adicional evidente con las dosis repetidas. La eliminación renal aproximada fue 0.5-0.7 litros por hora.

Hidroclorotiazida

Los humanos no metabolizan la hidroclorotiazida y se excreta casi toda por vía urinaria sin cambios. Cerca del 60% de la dosis se elimina como fármaco intacto antes de 48 horas. La eliminación renal es de 250 a 300 ml/min. La vida media de eliminación final de la hidroclorotiazida es de 10 a 15 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Ancianos. En pacientes caucásicos, el área bajo la curva (ABC) del Olmesartan en estado estable se incrementó en cerca de 33% en los pacientes geriátricos. Estos aumentos en la biodisponibilidad correspondieron a reducciones en la eliminación renal cercanas a 30% en los ancianos.

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

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

Insuficiencia hepática. El ABC promedio de Olmesartan después de una dosis oral única en pacientes con insuficiencia hepática moderada aumentó en cerca de 48% en comparación con los controles sanos (grupo total), y en cerca de 60% en comparación con los controles equiparados.

Interacciones farmacocinéticas de Olmesartan

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas en estudios en los que se administró Olmesartan Medoxomil al mismo tiempo que digoxina o warfarina en voluntarios sanos. La biodisponibilidad de Olmesartan no se alteró en forma significativa por antiácidos (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 esperan interacciones con fármacos que inhiben, inducen o se metabolizan por estas enzimas.

Interacción medicamentosa con el agente secuestrante del ácido biliar colesevalam

La administración concomitante de 40 mg de Olmesartan Medoxomil y 3750 mg de clorhidrato de colesevalam en sujetos saludables dio como resultado una reducción del 28% en C_{max} y una reducción del 39% en la ABC de Olmesartan. Se observaron menores efectos, 4% y 15% de reducción en el C_{max} y la AUC, respectivamente, cuando se administró Olmesartan Medoxomil 4 horas antes del clorhidrato de colesevalam (ver Sección 8).

14. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

El potencial tóxico de las combinaciones Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida se evaluó en estudios de toxicidad con dosis orales repetidas hasta por seis meses en ratas y perros.

La mayoría de los efectos observados se debieron a la actividad farmacológica de la combinación y no hubo hallazgos que descartaran la administración en humanos en el nivel de dosis terapéuticas.

La combinación Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida en proporción 20:12.5 tuvo resultados negativos en la prueba de mutación bacteriana inversa hasta con la máxima concentración en placa recomendada para las pruebas estándar. Olmesartan Medoxomil e hidroclorotiazida se probaron en forma individual y combinados en proporciones de 40:12.5, 20:12.5 y 10:12.5 para evaluar su actividad clastogénica en la prueba *in vivo* de alteración cromosómica en pulmón de hámster chino. Como se esperaba, se observó una respuesta

positiva para cada componente y para la combinación. Sin embargo, no se detectó sinergismo en la actividad clastogénica entre Olmesartan Medoxomil e hidroclorotiazida con ninguna de las combinaciones proporcionales. Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida en proporción 20:12.5 administrado por vía oral tuvo resultados negativos en la prueba *in vivo* de micronúcleo de eritrocitos en médula ósea de ratón con dosis de hasta 1935 mg/kg de Olmesartan Medoxomil más 1209 mg/kg de hidroclorotiazida.

No se investigó el potencial carcinogénico de Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida, ya que no hubo evidencia de efectos carcinogénicos relevantes de los dos componentes individuales en las condiciones relevantes para el uso clínico.

No hubo evidencia de teratogenicidad en ratones o ratas tratados con combinaciones de Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida. Como se esperaba con esta clase de fármaco, se observó toxicidad fetal en ratas, demostrada por la disminución significativa en el peso corporal fetal cuando se administraron combinaciones de Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida durante la gestación (véase Sección 7).

No se han realizado estudios sobre los efectos de Olmesartan Medoxomil-hidroclorotiazida en la fertilidad, pero los estudios con los componentes individuales no mostraron efectos adversos en la fertilidad de roedores.

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 evaluarlas formalmente, 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 infarto de miocardio no fatal fue menor con olmesartán (HR 0,64, IC del 95%: 0,35- 1,18).