

## INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

### OLMETEC®

#### Olmesartán medoxomil 20 mg - 40 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de OLMETEC 20 mg contiene: **Olmesartán medoxomil 20 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 20 mg; Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución 40 mg; Lactosa monohidratada 123,2 mg; Hidroxipropilcelulosa 5 mg; Estearato de magnesio 1,8 mg; Dióxido de titanio 1,12 mg; Talco 1,12 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 5,76 mg.

Cada comprimido recubierto de OLMETEC 40 mg contiene: **Olmesartán medoxomil 40 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 40 mg; Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución 80 mg; Lactosa monohidratada 246,4 mg; Hidroxipropilcelulosa 10 mg; Estearato de magnesio 3,6 mg; Dióxido de titanio 1,68 mg; Talco 1,68 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 8,64 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

El olmesartán medoxomil es una prodroga que durante la absorción en el tracto gastrointestinal es hidrolizada. El olmesartán es un antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II subtipo AT<sub>1</sub>.

Antihipertensivo. Antagonista del receptor de Angiotensina II. Según código ATC se clasifica como: C09CA08.

### INDICACIONES

OLMETEC está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Puede administrarse solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de acción

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I a través de una reacción catalizada por la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA, quininasa II). La angiotensina II es la principal sustancia presora 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 olmesartán bloquea los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II, al bloquear selectivamente la unión de la angiotensina II a los receptores AT<sub>1</sub> en el músculo liso de la pared vascular. Por lo tanto, su acción es independiente de las vías seguidas para la síntesis de angiotensina II.

También se han encontrado receptores AT<sub>2</sub> en otros tejidos, pero se desconoce su vinculación con la homeostasis cardiovascular. El olmesartán tiene una afinidad 12.500 veces superior por el receptor AT<sub>1</sub> que por el receptor AT<sub>2</sub>.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina con inhibidores de la ECA, que inhiben la biosíntesis de la angiotensina II a partir de angiotensina I, es un mecanismo de muchas drogas utilizadas para tratar la hipertensión. Los inhibidores de la ECA también inhiben la degradación de bradiquinina, una reacción catalizada por la ECA. Como olmesartán medoxomil no inhibe la ECA (kinasa II), no afecta la respuesta a bradiquinina. Se desconoce si esta diferencia tiene relevancia clínica.

El bloqueo del receptor de la angiotensina II inhibe la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, pero el incremento resultante de la actividad de la renina plasmática y de los niveles de angiotensina II circulante no supera el efecto del olmesartán sobre la presión arterial.

### **Farmacodinamia**

Dosis de 2,5 a 40 mg de olmesartán medoxomil inhiben el efecto vasopresor de la infusión de angiotensina I. La duración del efecto inhibitorio estuvo relacionada con la dosis, hallándose que dosis de olmesartán medoxomil >40 mg producen una inhibición >90% a las 24 horas.

Las concentraciones plasmáticas de angiotensina I y angiotensina II, y la actividad de la renina plasmática (ARP) aumentaron con posterioridad a la administración única y repetida de olmesartán medoxomil a individuos sanos y a pacientes hipertensos. La administración repetida de hasta 80 mg de olmesartán medoxomil influyó mínimamente sobre los niveles de aldosterona y no tuvo efecto sobre el potasio sérico.

### **Farmacocinética**

#### **Absorción**

El olmesartán medoxomil es bioactivado rápida y completamente a través de la hidrólisis del éster durante la absorción en el tracto gastrointestinal.

La biodisponibilidad absoluta de olmesartán es de aproximadamente 26%. Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de olmesartán se alcanza en el lapso de 1 a 2 horas. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de olmesartán.

#### **Distribución**

El volumen de distribución de olmesartán es de aproximadamente 17 litros. El olmesartán presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (99%) y no penetra en los glóbulos rojos. La unión proteica es constante aún a concentraciones plasmáticas de olmesartán muy superiores al rango alcanzado con las dosis recomendadas.

En ratas, el olmesartán atravesó la barrera hematoencefálica en forma escasa, si es que lo hizo; atravesó la barrera placentaria y se distribuyó en el feto. En ratas, también se distribuyó en la leche, en bajas concentraciones.

#### **Metabolismo y Excreción**

Luego de la rápida y completa conversión de olmesartán medoxomil en olmesartán durante la absorción, virtualmente no se produce ningún paso metabólico adicional de olmesartán. El clearance plasmático total de olmesartán es de 1,3 l/h, con un clearance renal de 0,6 l/h.

Aproximadamente 35% a 50% de la dosis absorbida se recupera en la orina, en tanto que el remanente se elimina en las heces, a través de la bilis.

El olmesartán parece eliminarse en forma bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 13 horas. Con posterioridad a la administración de dosis orales únicas de hasta 320 mg y de dosis orales múltiples de hasta 80 mg, el olmesartán presenta una farmacocinética lineal. Los niveles de olmesartán en estado de equilibrio se alcanzan al cabo de 3 a 5 días y con la administración de una sola toma diaria no se produce acumulación plasmática.

### **Pacientes geriátricos**

La farmacocinética de olmesartán se estudió en los sujetos de edad avanzada ( $\geq 65$  años). En general, las concentraciones plasmáticas pico de olmesartán fueron similares en los adultos jóvenes y en los sujetos de edad avanzada. En los pacientes geriátricos se observó una modesta acumulación con la administración de dosis repetidas; el AUC<sub>0-∞</sub> fue 33% mayor en los pacientes de edad avanzada, lo que corresponde aproximadamente a una reducción del 30% en el clearance renal (*Ver Posología y forma de administración, Hipertensión en adultos; y Uso en poblaciones específicas, Uso en pacientes geriátricos*).

### **Pacientes pediátricos**

La farmacocinética de olmesartán fue estudiada en pacientes pediátricos de 1 a 16 años con hipertensión. El clearance de olmesartán en pacientes pediátricos fue similar al de los pacientes adultos cuando se ajusta por peso corporal (*Ver Uso en poblaciones especiales, Uso en pacientes pediátricos*).

La farmacocinética de olmesartán no ha sido estudiada en pacientes pediátricos menores a 1 año (*Ver Advertencias y Precauciones, Morbilidad en infantes; y Uso en poblaciones especiales, Uso en pacientes pediátricos*).

### **Sexo**

Se observaron diferencias mínimas en la farmacocinética de olmesartán en mujeres en comparación con los hombres. El AUC y la C<sub>máx</sub> fue un 10-15% mayor en las mujeres que en los hombres.

### **Insuficiencia hepática**

Se observaron incrementos en el AUC<sub>0-∞</sub> y la C<sub>máx</sub> en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los valores obtenidos en los controles equivalentes, con un aumento en el AUC de alrededor del 60% (*Ver Posología y forma de administración, Hipertensión en adultos; y Uso en poblaciones especiales, Uso en insuficiencia hepática*).

### **Insuficiencia renal**

En los pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones séricas de olmesartán resultaron elevadas en comparación con las de los individuos con función renal normal. En los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina  $<20$  ml/min), el AUC aproximadamente se triplicó después de la administración de dosis repetidas. Aún no se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis (*Ver Posología y forma de administración, Hipertensión en adultos; Advertencias y precauciones, Alteraciones de la función renal; y Uso en poblaciones especiales, Uso en insuficiencia renal*).

### **Interacción farmacológica**

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

La administración concomitante de olmesartan medoxomil 40 mg y clorhidrato de colesevelam 3750 mg en sujetos sanos resultó en un 28% de reducción en la C<sub>máx</sub> y un 39% de reducción en el AUC de olmesartan. Se observaron efectos menores, 4% y 15% de reducción en la C<sub>máx</sub> y AUC, respectivamente, cuando se administró olmesartan medoxomil 4 horas antes de clorhidrato de colesevelam (*Ver Interacciones farmacológicas*).

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Hipertensión en adultos**

La dosificación debe ser individualizada de acuerdo a cada paciente. La dosis inicial usualmente recomendada de OLMETEC es de 20 mg una vez por día, cuando se emplea como monoterapia en pacientes que no presentan depleción de volumen. En los pacientes que requieren una reducción adicional de la presión arterial luego de 2 semanas de tratamiento, la dosis puede incrementarse a 40 mg. Dosis superiores a 40 mg no parecen tener un mayor efecto. La administración de dos dosis diarias no ofrece ventajas sobre la administración de la misma dosis total en una única toma diaria.

El efecto antihipertensivo usualmente se manifiesta en la primera semana y la reducción máxima de la presión arterial por lo general se alcanza al cabo de 2 semanas de tratamiento con OLMETEC.

No es necesario efectuar un ajuste de la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal moderada a marcada (clearance de creatinina <40 ml/min) o con disfunción hepática moderada a marcada (*Ver Advertencias y precauciones, Alteraciones de la función renal; Uso en poblaciones especiales, Uso en pacientes geriátricos, Uso en insuficiencia hepática, Uso en insuficiencia renal; y Farmacocinética*). En los pacientes con posible depleción del volumen intravascular (por ej., pacientes tratados con diuréticos, particularmente aquellos con alteraciones de la función renal), se debe iniciar el tratamiento bajo una cuidadosa supervisión médica y se debe considerar la posibilidad de utilizar una dosis inicial más baja (*Ver Advertencias y precauciones, Hipotensión en pacientes con depleción de volumen o de sal*).

OLMETEC puede ser administrado con o sin las comidas.

Si la presión arterial no puede ser controlada con OLMETEC en monoterapia, se puede agregar un diurético. OLMETEC puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

### **Hipertensión en pacientes pediátricos (6 a 16 años)**

La dosificación debe ser individualizada de acuerdo a cada paciente. Para los niños que puedan tragar un comprimido, la dosis inicial usualmente recomendada de OLMETEC es de 10 mg una vez por día, para pacientes que pesan entre 20 y <35 kg, o 20 mg una vez por día para pacientes que pesan  $\geq$  35 kg. En los pacientes que requieren una reducción adicional de la presión arterial luego de 2 semanas de tratamiento, la dosis puede incrementarse a un máximo de 20 mg una vez por día para pacientes que pesan <35 kg o a 40 mg una vez por día para pacientes que pesan  $\geq$  35 kg. Sin embargo, el médico debe considerar la disponibilidad en el mercado de solamente comprimidos recubiertos de 20 mg y 40 mg de olmesartán medoxomil.

Niños menores a 1 año de edad no deben recibir OLMETEC para la hipertensión.

## **CONTRAINDICACIONES**

OLMETEC está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación y
- Durante el embarazo (*Ver Uso en Poblaciones especiales, Uso durante el embarazo*).

- El uso concomitante de olmesartan medoxomil con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (*Ver Interacciones farmacológicas*).

## **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

### **Toxicidad fetal**

#### **Embarazo categoría D**

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal del feto y aumenta la morbilidad fetal y neonatal y la muerte. Los oligohidramnios resultantes pueden estar asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones del esqueleto. Las reacciones adversas neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y la muerte. Cuando se detecta el embarazo, deje de tomar OLMETEC tan pronto como sea posible (*Ver Uso en poblaciones especiales, Uso durante el embarazo*).

### **Morbilidad en infantes**

Niños menores a 1 año no deben recibir OLMETEC para el tratamiento de la hipertensión. Las drogas que actúan directamente en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pueden tener efectos en el desarrollo de riñones inmaduros (*Ver Uso en poblaciones especiales, Uso en pacientes pediátricos*).

### **Hipotensión en pacientes con depleción de volumen o de sal**

En pacientes cuyo sistema renina-angiotensina esté activado, como aquellos con depleción de volumen o de sal (por ej., pacientes en tratamiento con altas dosis de diuréticos), puede ocurrir hipotensión sintomática una vez iniciada la terapia con OLMETEC. El tratamiento debe comenzarse bajo una cuidadosa supervisión médica. En caso de producirse hipotensión se debe colocar al paciente en posición supina y, si es necesario, debe administrarse una infusión intravenosa de solución salina normal (*Ver Posología y forma de administración, Hipertensión en adultos*). La aparición de una respuesta hipotensora transitoria no constituye una contraindicación para el posterior tratamiento, el cual por lo general puede continuarse sin dificultad una vez que se haya estabilizado la presión arterial.

### **Alteraciones de la función renal**

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden anticiparse alteraciones de la función renal en individuos susceptibles tratados con OLMETEC. En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y con antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Pueden esperarse resultados similares en los pacientes tratados con OLMETEC (*Ver Posología y forma de administración, Hipertensión en adultos; Interacciones farmacológicas; Uso en poblaciones especiales, Uso en insuficiencia renal; y Farmacología*).

En los estudios efectuados con inhibidores de la ECA en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se informaron aumentos de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN). No existe experiencia con el uso prolongado de olmesartán medoxomil en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, pero cabe esperar resultados similares.

### **Enteropatía similar a esprue**

Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica severa con pérdida considerable de peso en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, se deben descartar otras etiologías. En los casos en los que no se identifique ninguna otra etiología se debe considerar suspender el tratamiento con OLMETEC.

### **Desequilibrio electrolítico**

OLMETEC contiene olmesartán, un fármaco que inhibe el sistema renina-angiotensina (SRA). Los fármacos que inhiben el SRA pueden causar hiperkalemia. Monitorear periódicamente los electrolitos séricos.

### **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

No se comunicaron interacciones medicamentosas significativas en los estudios en los que se administró olmesartán medoxomil conjuntamente con digoxina o warfarina en voluntarios sanos.

La biodisponibilidad de olmesartán no fue significativamente alterada por la administración concomitante de antiácidos (hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio).

Olmesartán medoxomil no se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 y no tiene efectos sobre las enzimas P450; por lo tanto, no cabe esperar la aparición de interacciones con fármacos que inhiben, inducen o son metabolizados por esas enzimas.

#### *Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs), incluyendo Inhibidores Selectivos de la Ciclooxigenasa-2 (COX-2)*

En pacientes añosos, con depleción del volumen (incluyendo aquellos tratados con diuréticos), o con función renal comprometida, la coadministración de AINEs incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2 con antagonistas del receptor de angiotensina II, como olmesartán medoxomil, puede resultar en un deterioro de la función renal incluyendo una posible falla renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Se recomienda monitorear la función renal periódicamente en pacientes que reciban concomitantemente olmesartán medoxomil y AINEs.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de angiotensina II, incluyendo olmesartán medoxomil, puede verse atenuado por los AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2.

#### *Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA)*

El bloqueo dual del SRA con bloqueantes de los receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA, o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperkalemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. La mayoría de los pacientes que reciben la combinación de dos inhibidores de SRA no obtienen ningún beneficio adicional en comparación con la monoterapia. En general, evite el uso combinado de inhibidores del SRA. En pacientes tratados con OLMETEC y otros agentes que afectan el SRA controlar de cerca la presión arterial, la función renal y los electrolitos.

El uso concomitante de OLMETEC con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (*Ver Contraindicaciones*). Evite el uso de aliskiren con OLMETEC en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min).

#### *Clorhidrato de colesevelam*

La administración concomitante del agente secuestrador de ácido biliar clorhidrato de colesevelam reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática pico de olmesartán. La administración de olmesartán al menos 4 horas antes del clorhidrato de colesevelam disminuyó el efecto de la interacción de las drogas. Considere la administración de olmesartán por lo menos 4 horas antes de la dosis de clorhidrato de colesevelam (*Ver Farmacología*).

#### *Litio*

Se han reportado aumentos en las concentraciones séricas de litio y en la toxicidad del litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas de los receptores angiotensina II, incluyendo OLMETEC. Monitoree los niveles séricos de litio durante el uso concomitante.

## **USO EN POBLACIONES ESPECIALES**

### **Uso durante el embarazo categoría D**

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal del feto y aumenta la morbilidad fetal y neonatal y la muerte. Los oligohidramnios resultantes pueden estar asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones del esqueleto. Los efectos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y la muerte. Cuando se detecta un embarazo, se debe discontinuar OLMETEC tan pronto como sea posible. Estos resultados adversos se asocian generalmente con el uso de estos fármacos en el segundo y tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan anomalías en el feto después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido drogas que afectan al sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso poco común de que no exista para un paciente en particular una alternativa adecuada a la terapia con drogas que afectan el sistema renina-angiotensina, informe a la madre del riesgo potencial para el feto. Realice exámenes de ultrasonido seriados para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, discontinúe OLMETEC, salvo que considere que salva la vida de la madre. Las pruebas fetales pueden ser apropiadas dependiendo de la semana de gestación. Sin embargo, los pacientes y los médicos deben ser conscientes de que pueden no aparecer oligohidramnios hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles. Observe de cerca los lactantes con antecedentes de exposición en el útero a OLMETEC para evaluar la hipotensión, oliguria e hiperkalemia (*Ver Uso en poblaciones especiales, Uso en pacientes pediátricos*).

### **Uso durante la lactancia**

No se sabe si olmesartán se excreta en la leche humana, pero es secretado en baja concentración en la leche de las ratas lactantes. Debido al potencial para producir efectos adversos en los lactantes, se debe decidir si se discontinúa la lactancia o se interrumpe el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

### **Uso en pacientes pediátricos**

Neonatos con antecedentes de exposición en el útero a OLMETEC:

Si se produce oliguria o hipotensión, dirigir la atención hacia el apoyo de la presión arterial y la perfusión renal. Puede ser necesario la transfusión sanguínea o la diálisis con el objeto de revertir la hipotensión y/o sustituir la función renal alterada.

Los efectos antihipertensivos de olmesartan medoxomil fueron evaluados en un estudio clínico randomizado, doble ciego en pacientes pediátricos de 1 a 16 años. Se evaluó la farmacocinética de olmesartan medoxomil en pacientes pediátricos de 1 a 16 años. Olmesartan medoxomil fue generalmente bien tolerado en pacientes pediátricos, y el perfil de efectos adversos experimentado fue similar al descrito para adultos.

Olmesartan medoxomil no ha mostrado efectividad para tratar la hipertensión en niños menores a 6 años de edad.

Niños menores a 1 año no deben recibir OLMETEC para el tratamiento de la hipertensión (*Ver Advertencias y precauciones, Morbilidad en infantes*). El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) juega un rol crítico en el desarrollo renal. El bloqueo de este sistema condujo a un desarrollo anormal en los riñones en ratones muy jóvenes. La administración de drogas que actúan directamente en este sistema puede alterar el normal desarrollo renal.

### **Uso en pacientes geriátricos**

Del número total de pacientes hipertensos tratados con olmesartan medoxomil en los estudios clínicos, más del 20% tenían 65 años de edad o más, mientras que más del 5% tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia o la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no identificaron diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, aunque no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos individuos de edad avanzada (*Ver Posología y forma de administración, Hipertensión en adultos; y Farmacología*).

### **Uso en insuficiencia hepática**

Se observaron incrementos en el AUC<sub>0-∞</sub> y la C<sub>máx</sub> en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los valores obtenidos en los controles equivalentes, con un aumento en el AUC de alrededor del 60%. No se necesita un ajuste en la dosis inicial para pacientes con moderada a marcada disfunción hepática (*Ver Posología y forma de administración, Hipertensión en adultos; y Farmacología*).

### **Uso en insuficiencia renal**

En los pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones séricas de olmesartán resultaron elevadas en comparación con las de los individuos con función renal normal. En los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <20 ml/min), el AUC aproximadamente se triplicó después de la administración de dosis repetidas. No se necesita un ajuste en la dosis inicial para pacientes con moderada a marcada disfunción renal (clearance de creatinina <40 ml/min) (*Ver Posología y forma de administración, Hipertensión en adultos; Advertencias y precauciones, Alteraciones de la función renal; y Farmacología*).

### **Pacientes de raza negra**

Como se ha visto con inhibidores de la ECA, bloqueantes beta y otros bloqueantes de los receptores de la angiotensina, el efecto antihipertensivo de olmesartan medoxomil fue menor en pacientes de raza negra (generalmente una población de renina baja).

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Experiencia en estudios clínicos**



Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, la tasa de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una droga no puede compararse directamente con la tasa en los estudios clínicos de otra droga y puede no reflejar la tasa observada en la práctica.

### **Hipertensión en adultos**

Olmesartan medoxomil ha sido evaluado en cuanto a seguridad en más de 3825 pacientes/sujetos, incluyendo más de 3275 pacientes tratados por hipertensión en ensayos clínicos controlados. Esta experiencia incluyó alrededor de 900 pacientes tratados durante al menos 6 meses y más de 525 durante al menos 1 año. El tratamiento con olmesartan medoxomil fue bien tolerado, con una incidencia de eventos adversos similar a la observada con placebo. En general, los eventos fueron leves, transitorios y no tuvieron relación con la dosis administrada de olmesartán medoxomil.

La frecuencia general de eventos adversos no se relacionó con la dosis. No hubo diferencias entre los pacientes tratados con olmesartán medoxomil y placebo en análisis de grupos por género, edad y raza. La tasa de abandonos por reacciones adversas en todos los ensayos de pacientes hipertensos fue del 2,4% (es decir, 79/3278) en los pacientes tratados con olmesartán medoxomil y el 2,7% (es decir, 32/1179) en los pacientes control. En los estudios clínicos controlados con placebo el único evento adverso que ocurrió en más del 1% de los pacientes tratados con olmesartán medoxomil, y con una incidencia superior al placebo, fue mareo (3% vs 1%).

En estudios clínicos controlados con placebo se informaron los siguientes eventos adversos con una incidencia mayor al 1% de los pacientes tratados con olmesartán medoxomil, pero también se produjeron con una incidencia aproximadamente igual o mayor en pacientes tratados con placebo: dolor lumbar, bronquitis, aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK), diarrea, cefalea, hematuria, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, síntomas de tipo gripal, faringitis, rinitis y sinusitis.

La incidencia de tos fue similar en pacientes tratados con placebo (0,7%) y olmesartan medoxomil (0,9%).

En estudios clínicos controlados o abiertos se han comunicado los siguientes eventos adversos potencialmente importantes con una incidencia mayor a 0,5 %, atribuidos o no al tratamiento, en más de 3100 pacientes hipertensos tratados con olmesartan medoxomil en monoterapia:

*Generales:* dolor torácico, edema periférico.

*Sistema Nervioso Central y Periférico:* vértigo.

*Gastrointestinales:* dolor abdominal, dispepsia, gastroenteritis, náuseas.

*Trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíaco:* taquicardia.

*Trastornos metabólicos y nutricionales:* hipercolesterolemia, hiperlipemia, hiperuricemia.

*Musculoesqueléticos:* artralgia, artritis, mialgia.

*Piel y anexos:* erupción cutánea.

Se reportó edema facial en 5 pacientes recibiendo olmesartan medoxomil. Ha sido reportado angioedema con antagonistas de la Angiotensina II.

*Alteraciones en las pruebas de laboratorio:* En estudios clínicos controlados, rara vez se asociaron cambios clínicamente importantes en los parámetros estándares de laboratorio con la administración de olmesartan medoxomil.

*Hemoglobina y hematocrito:* Se observaron modestas reducciones en la hemoglobina y el hematocrito (reducciones medias de aproximadamente 0,3 g/dl y 0,3 vol %, respectivamente), que no fueron clínicamente significativas.

*Pruebas de función hepática:* Infrecuentemente se informaron elevaciones de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina sérica. Cinco pacientes (0,1%) asignados a olmesartán medoxomil y un paciente (0,2%) asignado a placebo en los ensayos clínicos fueron retirados a causa de parámetros bioquímicos hepáticos anormales (transaminasas o bilirrubina total). De los cinco pacientes tratados con olmesartán medoxomil, tres tuvieron transaminasas elevadas, que se atribuyeron al consumo de alcohol, y uno tuvo un único valor de bilirrubina elevada, que se normalizó mientras continuó el tratamiento.

### **Hipertensión en pacientes pediátricos**

No se identificaron diferencias relevantes entre el perfil de efectos adversos para pacientes pediátricos de 1 a 16 años respecto al reportado previamente para pacientes adultos.

### **Experiencia post-comercialización**

Se han reportado las siguientes reacciones adversas en la experiencia post-comercialización.

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

*Generales:* astenia, angioedema, reacciones anafilácticas.

*Gastrointestinales:* vómitos, enteropatía similar a esprue (*Ver Advertencias y precauciones, Enteropatía similar a esprue*).

*Trastornos metabólicos y nutricionales:* hiperkalemia.

*Músculo esquelético:* rabdomiólisis.

*Sistema urogenital:* falla renal aguda, niveles incrementados de creatinina sérica.

*Piel y anexos:* alopecia, prurito, urticaria.

Los datos de un ensayo controlado y un estudio epidemiológico han sugerido que altas dosis de olmesartán pueden aumentar el riesgo cardiovascular (CV) en pacientes diabéticos, pero los datos globales no son concluyentes. El estudio controlado con placebo, doble ciego aleatorizado ROADMAP (Randomized Olmesartán and Diabetes Micro/Albuminuria Prevention trial, n = 4447) examinó el uso de olmesartán, 40 mg al día, frente a placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, normoalbuminuria, y por lo menos un factor de riesgo adicional para enfermedad cardiovascular. El estudio alcanzó su objetivo primario, retraso en la aparición de la microalbuminuria, pero el olmesartán no tuvo ningún efecto beneficioso sobre la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). Hubo un hallazgo de un aumento de la mortalidad CV (adjudicada a muerte cardíaca súbita, infarto de miocardio fatal, accidente cerebrovascular fatal, muerte por revascularización) en el grupo de olmesartán en comparación con el grupo placebo (15 olmesartán vs. 3 placebo, HR 4,9, intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,4-17), pero el riesgo de infarto de miocardio no fatal fue menor con olmesartán (HR 0,64, IC del 95% 0,35-1,18).

El estudio epidemiológico incluyó pacientes de 65 años y mayores con una exposición general de >300.000 pacientes-año. En el subgrupo de pacientes diabéticos que reciben altas dosis de olmesartán (40 mg/d) durante >6 meses, parece haber un incremento del riesgo de muerte (HR 2,0, IC del 95% 1,1-3,8) en comparación con pacientes similares que toman otros bloqueantes de los receptores de la angiotensina. En contraste, el uso de altas dosis de olmesartán en pacientes no diabéticos parece estar asociada con un menor riesgo de muerte (HR 0,46, IC del

95% 0,24-0,86) en comparación con pacientes similares que toman otros bloqueantes de los receptores de angiotensina. No se observaron diferencias entre los grupos que recibieron dosis más bajas de olmesartán en comparación con otros bloqueantes de la angiotensina o los que recibieron terapia de <6 meses.

En general, estos datos generan preocupación sobre un posible aumento del riesgo CV asociado con el uso de altas dosis de olmesartán en pacientes diabéticos. Sin embargo hay preocupación sobre la credibilidad del hallazgo de un aumento del riesgo cardiovascular, en especial en la observación en el estudio epidemiológico de un beneficio de supervivencia en los pacientes no diabéticos de una magnitud similar al hallazgo adverso en pacientes diabéticos.

## **TOXICOLOGIA NO CLINICA**

### **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**

Olmesartán medoxomil no resultó carcinogénico cuando se administró a ratas durante un período de hasta 2 años. La dosis más alta evaluada (2000 mg/kg/día) fue, calculada sobre una base mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 480 veces superior a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 40 mg/día. Dos estudios de carcinogenicidad conducidos en ratones, un estudio de 6 meses de administración por sonda gástrica en el ratón knockout para el gen p53, y un estudio de 6 meses de administración con la dieta en el ratón transgénico Hras2, en los cuales se administraron dosis de hasta 1000 mg/kg/día (alrededor de unas 120 veces la DMRH) no mostraron evidencias de un efecto carcinogénico de olmesartan medoxomil.

Tanto olmesartán medoxomil como olmesartán, arrojaron resultados negativos *in vitro* en el ensayo de transformación de células embrionarias en hámster Sirio y no demostraron evidencias de toxicidad genética en el test de Ames (mutagénesis bacteriana). No obstante, ambos demostraron inducir aberraciones cromosómicas *in vitro* en un cultivo de células (pulmón de hámster Chino), y ambos dieron resultados positivos para mutaciones de la timidina quinasa *in vitro* en el ensayo de linfoma en ratón. Olmesartán medoxomil resultó negativo para las mutaciones *in vivo* en las pruebas con intestino y riñón de MutaMouse y en la prueba de clastogenicidad en médula ósea de ratón (test de micronúcleos) con dosis orales de hasta 2000 mg/kg (no se efectuaron estudios con olmesartán).

La fertilidad de las ratas no se vio afectada por la administración de olmesartán medoxomil, en dosis de hasta 1000 mg/kg/día (240 veces la DMRH) en un estudio en el cual la administración comenzó 2 semanas (hembras) ó 9 semanas (machos) antes del apareamiento.

### **Toxicología animal y/o farmacología**

#### **Estudios de toxicología reproductiva**

No se observaron efectos teratogénicos cuando se administró olmesartán medoxomil a ratas preñadas a dosis orales de hasta 1000 mg/kg/día (240 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) o conejas embarazadas a dosis orales de hasta 1 mg/kg/día (la mitad de la DMRH sobre una base de mg/m<sup>2</sup>, no se pudieron evaluar los efectos en el desarrollo fetal con dosis más altas, ya que eran letales en hembras adultas). En ratas, se observaron disminuciones significativas en el peso al nacer de las crías y aumento de peso a dosis  $\geq 1,6$  mg/kg/día, y retrasos en los acontecimientos del desarrollo (retraso en la separación auricular, erupción de los incisivos inferiores, aparición del cabello abdominal, descenso de los testículos y separación de los párpados) y aumentos dependientes de la dosis en la incidencia de dilatación de la pelvis renal a dosis  $\geq 8$  mg/kg/día. La dosis en ratas a la que no se observó efectos de toxicidad en el desarrollo es 0,3 mg/kg/día, aproximadamente una décima parte de la DMRH de 40 mg/día.

## **SOBREDOSIS**

Los datos disponibles con relación a la sobredosis en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más probables de una sobredosis serían hipotensión y taquicardia; podría observarse bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vagal). Si se produce hipotensión sintomática, debe iniciarse el tratamiento de sostén. Se desconoce si el olmesartán es dializable.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.**

## **PRESENTACIONES**

OLMETEC 20 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

OLMETEC 40 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a una temperatura entre 15 y 30°C.

Mantener el producto en el envase original. Proteger de la luz y la humedad.

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.737.

Fabricado por: **Daiichi Sankyo Brasil Farmacéutica Ltda.**, Alameda Xingu 766, Alphaville, Barueri, San Pablo - Brasil.

INDUSTRIA BRASILEIRA.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. **www.msd.com.ar**

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: Dic/2017

MK8332-ARG-2017-014492

Versión: FDA – Noviembre 2016