

OLMETEC® PLUS 20 mg – 12,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(Olmesartán Medoxomilo - Hidroclorotiazida)

OLMETEC® PLUS 40 mg – 12,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(Olmesartán Medoxomilo - Hidroclorotiazida)

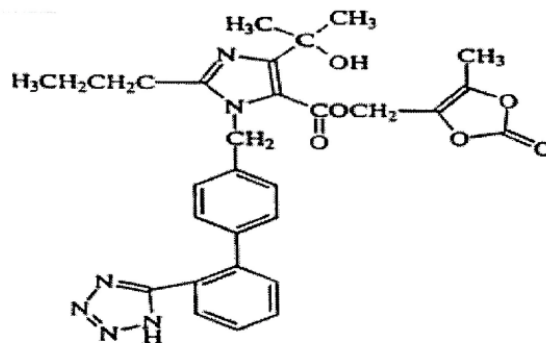
1. DESCRIPCIÓN

Olmesartán medoxomilo-hidroclorotiazida es una combinación de dosis fija de olmesartán medoxomilo un antagonista de receptores de angiotensina II (subtipo AT₁) e hidroclorotiazida un diurético de tiazida.

Olmesartán medoxomilo

Olmesartán medoxomilo se describe químicamente como (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-carboxylato. Alternativamente puede ser descrito como 2,3-dihidroxi-2-butenil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-/[p-(o-1H-tetrazol-5-il-fenil)bencil]imidazol-5-carboxilato,2,3-carbonato cíclico.

Su fórmula empírica es C₂₉H₃₀N₆O₆ y su fórmula estructural es:

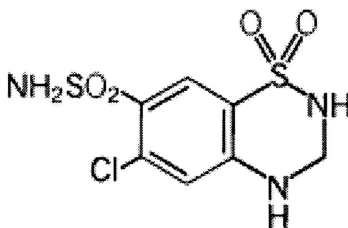


Olmesartán medoxomilo es una prodroga la cual es hidrolizada durante la absorción desde el tracto Gastrointestinal a su metabolito activo Olmesartán (ver Sección 11).

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se describe químicamente como 6-cloro-3,4 dihidro-2H-1,2,4-benzo-tiadiazina-7-sulfonamida,1,1-dióxido.

Su fórmula empírica es C₇H₈ClN₃O₄S₂ y su fórmula estructural es:



2. FORMA FARMACÉUTICA

Olmesartán medoxomilo – Hidroclorotiazida está disponible como comprimidos recubiertos para su administración oral en las siguientes concentraciones:

Olmesartán medoxomilo 20 mg más Hidroclorotiazida 12,5 mg

Olmesartán medoxomilo 40 mg más Hidroclorotiazida 12,5 mg

3. INDICACIONES

Olmetec Plus está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial de leve a moderada en pacientes que no responden a la monoterapia. Esta combinación de dosis fija no está indicada para la terapia inicial.

4. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosis usual en adultos

En pacientes cuya presión sanguínea está inadecuadamente controlada por Olmesartán Medoxomilo o Hidroclorotiazida sola, puede ser cambiado a Olmetec Plus, de acuerdo con el ajuste de dosis individual. El efecto antihipertensivo de Olmetec Plus se incrementa en el siguiente orden de concentración de la sustancia activa, Olmesartán Medoxomilo e Hidroclorotiazida, respectivamente: 20 mg y 12,5 mg; 40 mg y 25 mg. Dependiendo de la respuesta a la presión sanguínea, la dosis puede ser concentrada en períodos de 2 a 4 semanas.

Olmetec Plus debe ser administrado una vez al día, con o sin alimentos y puede ser combinado con otras drogas antihipertensivas, según la necesidad. No se recomienda más de una tableta diaria.

Sustitución: Olmetec Plus puede ser sustituido por sus sustancias activas separadamente. La máxima dosis diaria recomendada de Olmesartán Medoxomilo es 40 mg y de Hidroclorotiazida es 50 mg.

Ancianos

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

La dosis recomendada puede ser administrada con la condición de que la depuración de creatinina sea mayor que 30 mL/ min. En los pacientes con insuficiencia renal más severa, los diuréticos de asa son preferidos a las tiazidas, de tal forma que Olmetec Plus no es recomendado.

Insuficiencia hepática

No es necesario ningún ajuste de la dosificación.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida en niños y adolescentes hasta 18 años de edad.

5. CONTRAINDICACIONES

Olmetec Plus está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente activo o inactivo de la

tableta (ver Sección 13) o en aquellos que son hipersensibles a otras sustancias derivadas de sulfonamida (debido a que la hidroclorotiazida es una droga derivada de la sulfonamida); durante el embarazo; pacientes con insuficiencia hepática severa y/o renal severa, glomerulonefritis.

Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con anuria, debido al componente hidroclorotiazida

Las pacientes que queden embarazadas deben discontinuar el uso de Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida tan pronto como sea posible, a menos que no se pueda encontrar una alternativa a una droga actuando en el sistema renina-angiotensina (ver Sección 7).

No co-administre aliskiren con Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida en pacientes con diabetes (ver Sección 8).

6. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El tratamiento con este producto debe suspenderse si se presentan erupciones cutáneas, fiebre, anemia o pancitopenia, así como polineuritis o hemorragia gastrointestinal.

Lactosa

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

Morbilidad y Mortalidad Fetal/ Neonatal

Las drogas que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad y muerte del feto y muerte neonatal, cuando son administradas a mujeres embarazadas, así como los diuréticos tiazidas. Cuando se detecta el embarazo, la administración de Olmetec Plus debe ser discontinuada lo más pronto posible. Debido a que no existe experiencia clínica con su uso en mujeres embarazadas, está contraindicado durante el embarazo.

No se observaron efectos teratógenos cuando Olmetec Plus fue administrado a ratas embarazadas en dosis orales de hasta 1625 mg/kg/día (122 veces la máxima dosis recomendada en humanos de Olmesartán Medoxomilo/Hidroclorotiazida en base a mg/m²), o en ratas embarazadas en dosis orales de 1625 mg/kg (280 veces en base a mg/m²).

Hipotensión en Pacientes con Depleción de Volumen o Depleción de Sal

En pacientes cuyo sistema Renina-Angiotensina es activado, como aquellos con depleción de volumen o depleción de sal (es decir, pacientes en tratamiento con dosis altas de diuréticos), puede ocurrir la hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento con Olmetec Plus, al igual que con otros bloqueadores del receptor de Angiotensina. El tratamiento debe iniciarse bajo una estrecha supervisión médica. Si ocurre una hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y si es necesario, suministrar una infusión intravenosa de solución salina normal. Cuando los desbalances de electrolitos y de fluidos han sido corregidos, usualmente la terapia puede ser continuada sin dificultad. Una respuesta hipotensiva transitoria no es una contraindicación para un tratamiento adicional con Olmetec Plus.

Insuficiencia Hepática

Los diuréticos de tiazida deben ser usados con precaución en pacientes con la función hepática deteriorada o una enfermedad hepática progresiva, puesto que alteraciones menores en el fluido y en el balance de electrolitos pueden precipitar un coma hepático.

Reacciones de Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad a Hidroclorotiazida pueden ocurrir en los pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes asmáticos.

Lupus Eritematoso Sistémico

Los diuréticos de tiazida promueven la exacerbación o la activación del lupus eritematoso sistémico.

Miopía Aguda y Glaucoma de Ángulo Cerrado Secundario

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica, resultando en una miopía transitoria aguda y un glaucoma de ángulo cerrado agudo. Los síntomas incluyen un inicio agudo de la disminución 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 cerrado agudo puede conducir a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es dejar discontinuar la hidroclorotiazida lo más pronto posible. Tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos pueden ser considerados necesarios si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma de ángulo cerrado agudo pueden incluir una historia de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

Enteropatía similar al Esprue

Se ha reportado una diarrea crónica, severa, con pérdida sustancial de peso, en pacientes que reciben olmesartán medoxomilo, meses a años después del inicio del medicamento. Las biopsias intestinales de los pacientes frecuentemente demostraron atrofia de los vellos. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo, excluya otras etiologías. Considere la discontinuación de Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida en casos en los cuales no se identifique otra etiología.

Litio

El uso de litio no se recomienda en combinación con diuréticos (vea la Sección 8).

Olmesartán Medoxomilo - Hidroclorotiazida

En un ensayo clínico a doble ciego de varias dosis de Olmesartán Medoxomilo e Hidroclorotiazida, la incidencia de hipokalemia (potasio sérico <3,4 mEq/L) en pacientes hipertensos, fue de 2,1%; la incidencia de hiperkalemia (potasio sérico >5.7 mEq/L) fue de 0,4%. Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a incrementos o disminuciones en el potasio sérico.

Hidroclorotiazida

Todos los pacientes que estén recibiendo el tratamiento con diuréticos tiazidas deben ser observados para la determinación de los signos clínicos de desbalance de fluido o desbalance electrolítico: hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e hipokalemia. Las determinaciones de electrolitos séricos para detectar cualquier posible desbalance deben ser realizadas a intervalos apropiados. Esas determinaciones séricas (y también las determinaciones de orina) pueden ser necesarias cuando el paciente está vomitando o recibiendo fluidos parenterales. Los signos de advertencias o síntomas de desbalance de fluidos y electrolítico, independientemente de la causa, incluyen resequedad de la boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, confusión, convulsiones, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y molestias gastrointestinales tales como náuseas y vómito.

Se puede desarrollar hipokalemia con el uso de diuréticos tiazídicos, especialmente en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis marcada, en pacientes que están recibiendo una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes recibiendo terapia concomitante con corticosteroides o ACTH.

Olmetec Plus también contiene olmesartán, un fármaco que inhibe el Sistema Renina-Angiotensina (RAS). Los fármacos

que inhiben el RAS pueden producir hiperkalemia. Supervisar periódicamente los electrolitos séricos.

El déficit de cloruro es generalmente leve, y por lo general no requiere tratamiento.

La interferencia cuando existe un consumo adecuado de electrolitos orales, también contribuirá a la hipokalemia. La hipokalemia puede causar arritmia cardíaca y también puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón hacia los efectos tóxicos de los digitálicos (es decir, irritabilidad ventricular incrementada).

Durante la administración de este producto se recomienda una alimentación rica en potasio.

Aunque cualquier déficit de cloruros es generalmente leve y usualmente no requiere tratamiento específico, excepto bajo circunstancias anormales (como una enfermedad hepática o enfermedad renal), el reemplazo de cloruro puede ser requerido en el tratamiento de alcalosis metabólica.

La hiponatremia por dilución puede ocurrir en pacientes edematosos en climas calientes; la terapia apropiada es la restricción de agua, en lugar de la administración de sal, excepto en casos raros cuando la hiponatremia se constituye en una amenaza para la vida. En una depleción real de sal, se debe realizar el reemplazo apropiado.

Efectos Metabólicos y Endocrinos

La terapia con tiazidas puede alterar la tolerancia glucosada. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios los ajustes de la dosificación de insulina o agentes hipoglicémicos orales (ver sección 8). La hiperglicemia puede ocurrir con los diuréticos tiazida. Por lo tanto, la diabetes mellitus latente puede hacerse manifiesta durante la terapia con tiazida.

Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con el tratamiento con diuréticos tiazídicos.

La hiperuricemia puede ocurrir o se pueden precipitar las crisis de gota en ciertos pacientes por causa de la terapia con tiazidas.

Los efectos antihipertensivos de la droga pueden ser potenciados en el paciente después de la simpatectomía.

Si la insuficiencia renal progresiva se hace evidente, se debe considerar la disminución o la discontinuación de la terapia con diuréticos de tiazida.

Los diuréticos de tiazida han mostrado que incrementan la excreción urinaria del magnesio; esto puede resultar en la hipomagnesemia.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria del calcio y pueden causar una elevación intermitente y ligera del calcio sérico en ausencia de desórdenes conocidos del metabolismo del calcio. La hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo. Las tiazidas deben ser discontinuadas antes de realizar las pruebas para la función paratiroides.

Las tiazidas atraviesan la barrera hematoencefálica y aparecen en la corriente sanguínea. Existe un riesgo de ictericia del feto o daño neonatal, trombocitopenia y otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos.

Función Renal Deteriorada

Como una consecuencia de la inhibición del sistema Renina – Angiotensina - Aldosterona, los cambios en la función renal pueden ser esperados en los individuos sensibles tratados con Olmesartán Medoxomilo. En los pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema Renina – Angiotensina - Aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva), tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina y antagonistas del receptor de Angiotensina ha estado asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Resultados similares pueden ser esperados en los pacientes tratados con Olmesartán Medoxomilo.

En estudios de los inhibidores de la ECA en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se reportaron incrementos en la creatinina sérica o en nitrógeno de urea sanguínea (BUN). No ha habido experiencia de uso a largo plazo de Olmesartán Medoxomilo, en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, pero se pueden esperar resultados similares.

Los diuréticos tiazidas deben ser usados con precaución en algunas enfermedades renales. En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden precipitar la azotemia. Se pueden desarrollar efectos acumulativos en pacientes con la función renal deteriorada. Los diuréticos tiazídicos no están recomendados en enfermedad renal severa.

Hipotensión Sintomática

Los pacientes que están recibiendo Olmetec Plus deben ser advertidos de que puede ocurrir un aturdimiento, especialmente durante los primeros días de la terapia y que este debe ser reportado al médico que prescribe. Al paciente se le debe decir que si ocurre un síncope, Olmetec Plus debe ser discontinuado hasta consultar con el médico.

Todos los pacientes deben ser advertidos de que el consumo inadecuado de líquido, la transpiración excesiva, diarrea o vómito pueden llevar a una excesiva caída en la presión sanguínea, con la misma consecuencia de aturdimiento y posible síncope.

USO PEDIÁTRICO: La seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

USO GERIÁTRICO: Los estudios clínicos de Olmetec Plus no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años de edad y mayores para poder determinar si ellos responden en forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cuidadosa, comenzando usualmente en el nivel más bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida y las enfermedades concomitantes u otra terapia de droga.

Olmesartán Medoxomilo e Hidroclorotiazida son sustancialmente excretados por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a esta droga puede ser mayor en pacientes con la función renal deteriorada.

7. EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Debido a que no existe experiencia clínica con su uso en mujeres embarazadas, está contraindicado durante el embarazo. Las pacientes femeninas potencialmente fértiles deben ser informadas sobre las consecuencias de la exposición a las drogas que actúan sobre el sistema renina - angiotensina en el segundo y tercer trimestre, y también se les debe decir que esas consecuencias no parecen haber resultado de la exposición intrauterina a la droga que ha sido limitada al primer trimestre. A esas pacientes se les debe pedir que reporten los embarazos a sus médicos lo más pronto

posible.

Estudios en ratones y ratas usando combinaciones de olmesartán medoxomilo-hidroclorotiazida no indican un efecto teratogénico, pero se ha demostrado fetotoxicidad en ratas. Las tiazidas cruzan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón. Ellas pueden causar alteraciones electrolíticas en el feto, y posiblemente otras reacciones que han ocurrido en adultos. Se han reportado casos de trombocitopenia neonatal o ictericia fetal o neonatal, con la terapia materna con tiazidas.

Si ocurre un embarazo durante la terapia, Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida debe ser discontinuado tan pronto como sea posible.

Lactancia

No se sabe si Olmesartán medoximilo es excretado en la leche humana, pero Olmesartán medoxomilo es secretado en una concentración baja en la leche de las ratas lactantes. Hidroclorotiazida es excretada en la leche materna. Debido al potencial de efectos adversos sobre el infante que se amamanta, se debe tomar una decisión sobre si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

8. INTERACCIONES

General

Otros agentes antihipertensivos:

El efecto hipotensor de Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida puede incrementarse por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

Olmesartán Medoxomilo

No se reportaron interacciones significantes con drogas, en estudios en las cuales Olmesartán Medoxomilo fue co-administrado con Hidroclorotiazida, digoxina o warfarina en voluntarios sanos. La biodisponibilidad de Olmesartán no fue alterada en forma significativa por la co-administración de antiácidos (hidróxido de aluminio/ hidróxido de magnesio).

Olmesartán Medoxomilo no es metabolizado por el sistema del citocromo P450 y no tiene efectos sobre las enzimas P450; por lo tanto, las interacciones con las drogas que inhiben, inducen o son metabolizadas por esas enzimas, no son esperadas.

Uso con Litio

Se han reportado aumentos en las concentraciones séricas de litio y toxicidad de litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo olmesartán. Durante el uso concomitante se deben monitorear los niveles séricos de litio.

Bloqueo Dual del Sistema Renina-Angiotensina (RAS)

El bloqueo dual del RAS con antagonistas de los receptores de la angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperkalemia y cambios de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), en comparación con la monoterapia. Se debe vigilar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes tratados con Olmesartán y otros agentes que afectan el RAS.

Uso con aliskiren

No co-administre aliskiren con Olmesartán medoxomilo en pacientes con diabetes (ver la Sección 5), porque el uso dual se asocia con mayores riesgos de hipotensión, hiperkalemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), comparado con monoterapia.

Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES)

Los AINES y ARBs (inhibidores de los receptores de la angiotensina) pueden actuar de forma sinérgica disminuyendo la filtración glomerular. El uso concomitante de AINES y ARBs puede incrementar el riesgo de empeoramiento de la función renal.

Adicionalmente, los efectos antihipertensivos de ARBs, incluyendo Olmesartán, pueden ser atenuados por AINES, incluyendo inhibidores selectivos de la cox2.

Uso con Clorhidrato de Colesevelam

La administración concurrente del agente secuestrador de ácidos biliares, clorhidrato de colesevelam, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática pico de olmesartán. La administración de olmesartán al menos 4 horas antes de clorhidrato de colesevelam disminuyó el efecto de interacción medicamentosa (ver la Sección 11).

Hidroclorotiazida

Cuando son administradas concurrentemente, las siguientes drogas pueden interactuar con diuréticos tiazidas:

Alcohol, barbituratos o narcóticos

Puede ocurrir potenciación de la hipotensión ortostática.

Drogas antidiabéticas (agentes orales e insulina)

Se puede requerir un ajuste de la dosis de la medicación antidiabética (ver sección 6).

Resinas (colestiramina y colestipol)

La absorción de Hidroclorotiazida es disminuida en presencia de resinas de intercambio aniónico. Las dosis únicas de colestiramina o colestipol se unen a Hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tracto gastrointestinal hasta en un 85 y 43%, respectivamente.

Corticosteroides y ACTH

Depleción de electrolito intensificada, particularmente hipokalemia (ver sección 6).

Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina=norepinefrina)

Posible respuesta disminuida para las aminas presoras, pero no suficiente para excluir su uso.

Relajante de la musculatura esquelética, no despolarizante (es decir, tubocurarina)

Posibles respuestas incrementadas para los relajantes musculares.

Litio

Generalmente no debe ser suministrado con diuréticos, debido a que los agentes diuréticos reducen la depuración renal del litio y promueven un riesgo alto de toxicidad del litio. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida y litio en combinación (ver Sección 6). Si el uso de la combinación resulta necesario, se

recomienda un cuidadoso monitoreo de los niveles séricos de litio.

Drogas antiinflamatorias no esteroideas

En algunos pacientes la administración de un agente antiinflamatorio no esteroideo puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos de asa, ahorradores de potasio y tiazidas. Por lo tanto, cuando es usado concomitantemente con Olmetec Plus, los pacientes deben ser observados muy de cerca, para determinar si se ha obtenido el efecto deseado del diurético.

9. EFECTOS ADVERSOS

Olmesartán Medoxomilo - Hidroclorotiazida

Se ha evaluado la seguridad en 1243 pacientes hipertensos; el tratamiento fue bien tolerado, con una incidencia de eventos adversos similar al placebo. Los eventos fueron generalmente leves, transitorios y no tenían relación con la dosis, ni con la frecuencia. El análisis del género, edad y raza en los grupos no demostró diferencias entre los pacientes con Olmesartán Medoxomilo - Hidroclorotiazida y los pacientes que recibieron placebo. La tasa de retiros debido a eventos adversos para los pacientes hipertensos tratados con la combinación en todos los ensayos, fue de 2,0% (25/1243) comparada con 2,0% (7/342) de los pacientes tratados con placebo.

En un ensayo clínico controlado con placebo, ocurrieron los siguientes eventos adversos reportados con Olmesartán Medoxomilo - Hidroclorotiazida, en más del 2% de los pacientes y más frecuentemente con la combinación de Olmesartán - Hidroclorotiazida que con placebo, independientemente de la relación con la droga:

| | Olmesartán/HCTZ | Placebo | Olmesartán | HCTZ |
|--|-----------------|---------|------------|--------|
| | (n=247) | (n=42) | (n=125) | (n=88) |
| | (%) | (%) | (%) | (%) |
| Vértigo | 9 | 2 | 1 | 8 |
| Infección en el tracto respiratorio superior | 7 | 0 | 6 | 7 |
| Hiperuricemia | 4 | 2 | 0 | 2 |
| Náuseas | 3 | 0 | 2 | 1 |

También se reportó jaqueca e infección en el tracto urinario con una frecuencia mayor del 2%, pero fueron tanto, o más comunes en el grupo de placebo.

Otros eventos adversos han sido reportados con una incidencia de más del 1,0%, atribuibles o no al tratamiento:

Sistema Nervioso/ Psiquiátrico: vértigo;

Digestivo: dolor abdominal, dispepsia, gastroenteritis, diarrea;

Sistema Hepático y Biliar: AST incrementada, incremento en ALT e incremento en GGT.

Musculo esquelético: artritis, artralgia, mialgia;

Sistema Respiratorio: tos;

Sistema Urinario: hematuria;

Metabólico y Nutricional: hiperlipemia, incremento en CPK, hiperglicemia;

Piel: erupción.

No específico: dolor de tórax, fatiga, dolor de espalda, edema periférico.

El edema facial fue reportado en 2 de los 1243 pacientes que estaban recibiendo la droga.

Otros Efectos Adversos:

Sistema Nervioso Central: insomnio, parestesia.

Sistema Cardiovascular: hipotensión.

Sistema gastrointestinal: anorexia.

Genitourinario: Impotencia.

Metabólicos: glucogenia, desequilibrio hidroelectrolítico.

Hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos, raramente se asociaron cambios clínicamente importantes en parámetros estándar de laboratorio con olmesartán medoxomilo-hidroclorotiazida.

Se observaron incrementos menores en los valores promedio de ácido úrico, nitrógeno ureico en sangre y creatinina y disminuciones menores en valores promedio de hemoglobina y hematocrito durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo-hidroclorotiazida.

Olmesartán Medoxomilo

Los eventos adversos reportados con una incidencia mayor de 0,5%, atribuidos o no al tratamiento, en más de 3100 pacientes hipertensos tratados con la monoterapia de Olmesartán Medoxomilo, son taquicardia e hipercolesterolemia.

Después de la comercialización, se han reportado casos raros de angioedema y rhabdomiólisis en pacientes que estaban recibiendo Olmesartán Medoxomilo.

Experiencia en estudios clínicos: Se ha reportado comúnmente mareos (incidencia $\geq 1\% < 10\%$) en estudios clínicos con Olmesartán medoxomilo.

En la experiencia post-comercialización, reacciones adversas medicamentosas que han sido reportadas muy raramente (incidencia $< 0,01\%$) son: Edema periférico, cefalea, tos, dolor abdominal, náusea, vómitos, diarrea, enteropatía similar al esprue, exantema, prurito, angioedema, insuficiencia renal aguda, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatinina en sangre, hiperkalemia, mialgia y condiciones asténicas tales como astenia, fatiga, letargo, malestar.

Hidroclorotiazida

Otros eventos adversos que han sido reportados con hidroclorotiazida, sin considerar la causalidad, están listados a continuación:

Sistema Nervioso/ Psiquiátrico

Inquietud.

Sentidos

Visión borrosa (transitoria), xantopsia.

Digestivos

Pancreatitis, sialadenitis, calambres, irritación gástrica.

Trastornos hepatobiliares

Ictericia (ictericia colestática intrahepática).

Musculo esqueléticos

Espasmos musculares.

Hematológicos

Anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia.

Sistema Urinario

Insuficiencia renal, disfunción renal; nefritis intersticial.

Hipersensibilidad

Púrpura, fotosensibilidad, urticaria, angitis necrosante (vasculitis y vasculitis cutánea), fiebre, estrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad a Hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes asmáticos. Los diuréticos tiazida promueven la exacerbación o la activación del lupus eritematoso sistémico.

Metabólico y Nutricional

Hiperglicemia, glicosuria, hiperuricemia.

Piel

Eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis exfoliativa (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica).

No especificado

Debilidad.

Hallazgos de la Prueba de Laboratorio

En ensayos clínicos controlados, los cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio estuvieron raramente asociados con la administración de la combinación.

Hiperglicemia, glicosuria, desbalance electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipokalemia), aumento en colesterol y triglicéridos.

Hemoglobina y hematocrito: Una disminución mayor del 20% en los hematocritos fue observada en el 0,4% (solo un paciente), de los pacientes que recibieron Olmesartán Medoxomilo-Hidroclorotiazida, comparado con ninguno de los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente fue descontinuado del estudio debido a la anemia.

Creatinina sérica y nitrógeno en urea sanguínea: Se observaron incrementos en el nitrógeno de urea sanguínea (BUN) y de creatinina sérica de >50% en 1.3 % de los pacientes. Ninguno de los pacientes fue suspendido debido a cambios en la urea y creatinina.

10. SOBREDOSIS

No existe información disponible específica sobre los efectos o el tratamiento de sobredosis de Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida. Solo están disponibles datos limitados relevantes a sobredosis con Olmesartán medoxomilo en humanos. En caso de una sobredosis con Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida, el tratamiento debe ser de soporte.

Olmesartán Medoxomilo

Existen datos limitados disponibles sobre la dosificación en humanos. Las manifestaciones más probables de la sobredosificación, pueden ser la hipotensión y la taquicardia; la bradicardia puede ser observada si ocurre la estimulación parasimpática (vagal). Si ocurre la hipotensión sintomática, se debe iniciar un tratamiento de soporte. No se conoce sobre la capacidad de Olmesartán para dializarse.

Hidroclorotiazida

Los signos y síntomas más comunes de sobredosis observados en humanos, son aquellos causados por la depleción electrolítica (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipokalemia puede incrementar el riesgo de arritmias cardíacas. La capacidad de diálisis de Hidroclorotiazida no se conoce.

Los signos y síntomas más comunes de sobredosis son náusea y somnolencia.

11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**Propiedades farmacodinámicas**

Olmesartán medoxomilo es un potente antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II, activo por vía oral. La Angiotensina II es el principal agente presor del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen la vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de la aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal del sodio. Olmesartán bloquea los efectos vasoconstrictores de la Angiotensina II mediante el bloqueo selectivo del enlace de la Angiotensina II al receptor AT₁ en la musculatura vascular lisa. Su acción es, por lo tanto, independiente de las vías de síntesis de la Angiotensina II.

Las dosis orales de Olmesartán medoxomilo 2,5 a 40 mg inhibió la respuesta presora a la infusión exógena de angiotensina I.

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

Hidroclorotiazida es un diurético tiazida. El mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos no se conoce por completo. Las tiazidas afectan los mecanismos renales tubulares de reabsorción de electrolitos, incrementando directamente la excreción del sodio y del cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de Hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, con incrementos consecuentes en la actividad plasmática de la Renina, incrementos en la pérdida de potasio urinario, y disminuciones en el potasio sérico. La unión Renina-Aldosterona es mediada por la Angiotensina II, de tal forma que la coadministración de un antagonista del receptor de Angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con esos diuréticos. Con Hidroclorotiazida, la diuresis se inicia alrededor de 2 horas y el efecto máximo se produce en aproximadamente 4 horas después de la dosis, mientras que la acción persiste por aproximadamente 6 - 12 horas.

La combinación de Olmesartán medoxomilo e Hidroclorotiazida produce reducciones aditivas en la presión arterial que generalmente aumenta con la dosis de cada componente. El retiro de la terapia de olmesartán medoxomilo, con o sin terapia concomitante de hidroclorotiazida, no produjo hipertensión de rebote.

Propiedades farmacocinéticas

La administración simultánea de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.

Absorción y distribución

Olmesartán medoxomilo:

Tras la administración oral, olmesartán medoxomilo se metaboliza rápidamente a su metabolito farmacológicamente activo, olmesartán. Se encontró que la biodisponibilidad absoluta media de olmesartán a partir de una formulación de comprimido puede ser de aproximadamente 26%.

La concentración plasmática media máxima de olmesartán se alcanza aproximadamente 2 horas después de la administración oral de olmesartán medoxomilo, y las concentraciones plasmáticas de olmesartán aumentan de forma lineal al aumentar las dosis orales únicas o repetidas a lo largo del rango terapéutico.

Los alimentos no tienen efectos clínicamente relevantes sobre la biodisponibilidad de olmesartán.

No se han observado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de olmesartán, relacionadas con el género.

Olmesartán es altamente ligada a las proteínas plasmáticas (> 99%). El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa está en el intervalo de 16 a 29 L.

En ratas, olmesartán atravesó la barrera hemato-encefálica, en todos los casos. Olmesartán atravesó la barrera placentaria en ratas y fue distribuida al feto. Olmesartán se distribuyó a la leche a niveles bajos en las ratas.

Hidroclorotiazida:

Después de la administración oral de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida en combinación, la mediana de tiempo hasta las concentraciones máximas de hidroclorotiazida fue de 1,5 a 2 horas después de la dosificación. La hidroclorotiazida está unida a proteínas plasmáticas en un 68% y su volumen de distribución aparente es de 0,83 – 1,14 L/kg.

Metabolismo y eliminación

Olmesartán medoxomilo:

Tras la conversión rápida y completa de olmesartán medoxomilo a olmesartán durante la absorción, no hay prácticamente ningún metabolismo adicional de olmesartán. Aproximadamente 30% a 50% del fármaco absorbido sistémicamente se excreta en la orina, mientras que el resto se excreta en las heces (a través de la bilis).

Dependiendo de su origen étnico, la eliminación terminal de vida media de olmesartán varió entre 6 y 15 horas. Se alcanzó el estado estacionario después de la primera dosis y no se observó acumulación con dosis repetidas. El aclaramiento renal fue aproximadamente de 0,5 a 0,7 L/h.

Hidroclorotiazida:

La hidroclorotiazida no es metabolizada en el hombre y la droga se elimina casi por completo en forma inalterada en la orina. Alrededor del 60% de la dosis oral se elimina como fármaco inalterado en un plazo de 48 horas. El aclaramiento renal es alrededor de 250 - 300 mL/min. La eliminación terminal de vida media de la hidroclorotiazida es de 10 - 15 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Ancianos: En pacientes caucásicos, el ABC de olmesartán en el estado estacionario se incrementó en un 33% en los pacientes de edad avanzada. Estos incrementos en la biodisponibilidad correspondían a las reducciones en el aclaramiento renal de aproximadamente 30% en personas de edad avanzada.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones séricas de olmesartán fueron elevadas en comparación con sujetos con función renal normal. Tras la administración repetida, la ABC fue aproximadamente el triple en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <20 mL/min).

No se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: La media de ABC de olmesartán después de la administración oral única a pacientes con insuficiencia hepática moderada se incrementó en un 48% en comparación con los controles sanos (grupo total), o alrededor de un 60% en comparación con controles emparejados solos.

Interacciones farmacocinéticas con Olmesartán

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas en los estudios en los que olmesartán medoxomilo se administró conjuntamente con digoxina o warfarina en voluntarios sanos. La biodisponibilidad de olmesartán no se vio afectada significativamente por antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio). Olmesartán medoxomilo no se metaboliza por el sistema del citocromo P450 y no tiene efectos sobre las enzimas P450; Así, las interacciones con fármacos que inhiban, induzcan o son metabolizados por estas enzimas no son esperadas.

Interacción Medicamentosa con el agente secuestrador de ácidos biliares, colesevelam

La administración concomitante de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3750 mg de clorhidrato de colesevelam en sujetos sanos resultó en una reducción del 28% en C_{max} y 39% de reducción en ABC de olmesartán. Se observaron menores efectos, 4% y 15% de reducción respectivamente en C_{max} y ABC, cuando olmesartán medoxomilo se administró 4 horas antes de clorhidrato de colesevelam (ver Sección 8).

12. DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD

El potencial tóxico de la combinación olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida fue evaluado en estudios de toxicidad de dosis orales repetidas durante un máximo de seis meses en ratas y perros. La mayoría de las observaciones se debieron a la actividad farmacológica de la combinación y no hubo hallazgos que impidieran la administración a humanos en el nivel de dosificación terapéutico.

Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida en una proporción de 20: 12,5 fue negativo en la prueba de mutación reversa de bacterias hasta la máxima concentración en placa recomendada para el análisis estándar. Olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida fueron probados individualmente y en combinación proporciones de 40: 12,5; 20: 12,5 y 10: 12,5 para la actividad clastogénica en el ensayo de aberración cromosómica de pulmón de hámster chino in vivo. Como era de esperar, una respuesta positiva fue observada por cada relación de componentes y la combinación. Sin embargo, no se detectó ningún efecto sinérgico en la actividad clastogénica entre olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida en cualquier relación de combinación. Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida en una proporción de 20: 12,5 administrado por vía oral dio

negativo en el ensayo de micronúcleos en médula ósea de eritrocitos de ratón in vivo a dosis administradas hasta 1935 mg/kg de olmesartán medoxomilo, más 1209 mg/kg de hidroclorotiazida.

El potencial carcinogénico de Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida no se ha investigado ya que no había evidencia de propiedades carcinogénicas pertinentes de los dos componentes individuales en las condiciones pertinentes para el uso clínico.

No hubo evidencia de teratogenicidad en ratas o ratones tratados con combinaciones de Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida. Como era de esperar con este tipo de fármacos, se observó toxicidad fetal en ratas, como se evidencia por el peso fetal reducido significativamente, cuando se trata con combinaciones Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida durante la gestación (ver sección 7).

No se han realizado estudios de los efectos de Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida en la fertilidad, pero los estudios con los componentes individuales, evidenció efectos adversos sobre la fertilidad en roedores.

13. ENSAYOS CLÍNICOS

El estudio clínico Olmesartán Aleatorizado y la Prevención Microalbuminuria Diabetes (ROADMAP) incluyó 4447 pacientes con diabetes tipo 2, normoalbuminuria y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Los pacientes fueron asignados al azar a olmesartán 40 mg al día o placebo. El ensayo alcanzó su objetivo primario, retraso en la aparición de la microalbuminuria. Para los criterios de valoración secundarios, para los cuales el estudio no fue diseñado para evaluar 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 [0,66%] frente a 3 pacientes [0,14%] [HR = 4,94; IC del 95% = 1,43 a 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).

14. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Los ingredientes inactivos de Olmesartán medoxomilo-Hidroclorotiazida comprimidos comprenden:

Núcleo: Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, agua purificada.

Recubrimiento: Talco, hipromelosa, dióxido de titanio, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo.

15. INFORMACIÓN LOCAL

OLMETEC PLUS 20 mg – 12,5 mg Comprimidos Recubiertos E.F.35.513/13

OLMETEC PLUS 40 mg – 12,5 mg Comprimidos Recubiertos E.F.35.514/13



RIF. J-30623432-2