

OLMETEC® 20 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(Olmesartán Medoxomilo)

OLMETEC® 40 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

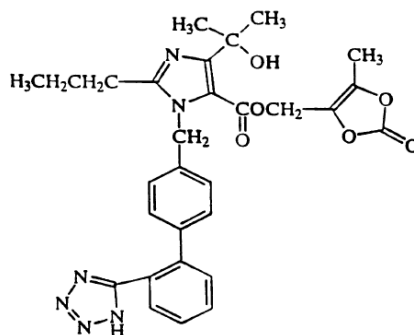
(Olmesartán Medoxomilo)

1. DESCRIPCIÓN

Olmesartán medoxomilo es un producto que es hidrolizado al metabolito activo olmesartán durante la absorción desde el tracto gastrointestinal. Olmesartán es un antagonista selectivo del receptor de angiotensina II subtipo AT1.

Olmesartán medoxomilo es descrito 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-carboxilato. Alternativamente, se puede describir como "2,3-dihidroxi-2-butenil-4-(1hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)bencil]imidazol-5carboxilato,cíclico2,3-carbonato".

Su fórmula empírica es $C_{29}H_{30}N_6O_6$ y su fórmula estructural es:

**2. FORMA FARMACÉUTICA**

Olmesartán medoxomilo está disponible para su uso por vía oral en forma de comprimidos recubiertos que contienen 20 mg o 40 mg de olmesartán medoxomilo.

3. INDICACIONES

Olmesartán medoxomilo está indicado para el tratamiento de hipertensión arterial. Se puede usar como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

4. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**Dosis usual para adultos**

La dosis usual recomendada de olmesartán medoxomilo está en el rango de 20 – 40 mg una vez al día, ajustada según el requerimiento del paciente. Si es necesario, se puede utilizar, terapia antihipertensiva adicional concomitantemente con olmesartán medoxomilo para lograr el control de la presión arterial.

La dosis inicial usualmente recomendada de olmesartán medoxomilo 20 mg una vez al día. Para pacientes que requieran reducciones adicionales en la presión sanguínea después de 2 semanas de terapia, la dosis de olmesartán medoxomilo puede ser incrementada hasta un máximo de 40 mg una vez al día. Las dosis superiores a 40 mg, no parecen tener un efecto superior. El efecto antihipertensivo es evidente a las 2 semanas de inicio del tratamiento, y alcanza el máximo aproximadamente a las 8 semanas siendo dosis dependiente.

Ancianos y pacientes con insuficiencia renal.

La dosis máxima es de 20 mg/día dada la poca experiencia con dosis superiores.

Pacientes mayores de 75 años: 20 mg una vez al día.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de olmesartán medoxomilo en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia Hepática

No se recomienda un ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

5. CONTRAINDICACIONES

Olmesartán medoxomilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente del comprimido recubierto. En pacientes con insuficiencia hepática severa y/o renal. Obstrucción biliar y pacientes menores de 18 años.

Las pacientes que queden embarazadas deben interrumpir el uso de olmesartán medoxomilo lo antes posible a menos que no exista la alternativa de un fármaco que actúe sobre el sistema renina-angiotensina. Ver la Sección 7 a continuación.

No co-administrar aliskiren con olmesartán medoxomilo en pacientes con diabetes (ver sección 8).

6. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Se deben controlar los pacientes comprometidos desde el punto de vista renal o hepático. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (creatinina sérica > 2 mg/día) se debe controlar la función renal algunos días después de la introducción del fármaco.

Ancianos: La dosis inicial en pacientes ancianos es de 20 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día.

Insuficiencia renal y hepática: La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada es 20 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día. El uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal y hepática severa no está recomendado por la limitada experiencia en este grupo de pacientes.

Hiperpotasemia: Como con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la ECA, puede ocurrir hiperpotasemia durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardiaca. Se recomienda vigilancia estricta de los niveles de potasio sanguíneo en pacientes en riesgo.

Litio: Como con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, la combinación de Litio y olmesartán medoxomilo no está recomendada.

Niños y adolescentes: La seguridad y eficacia de olmesartán medoxomilo no han sido establecidas en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Embarazo y lactancia

Ver Sección 7 con respecto al uso durante embarazo y lactancia.

Pacientes con depleción de sodio o depleción de volumen y pacientes con el sistema renina- angiotensina activado

En pacientes con un sistema renina-angiotensina activado, así como en pacientes con depleción de sodio y/o de volumen (ejemplo, aquellos que están siendo tratados con altas dosis de diuréticos), puede ocurrir hipotensión sintomática luego de iniciar el tratamiento con olmesartán medoxomilo.

Insuficiencia renal

En pacientes cuya función renal depende principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina, el tratamiento con fármacos que afectan este sistema ha sido asociado con azotemia, oliguria o, raramente insuficiencia renal aguda.

Existe un mayor riesgo de insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arterial renal son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina.

Enteropatía similar a Esprúe

Se ha reportado diarrea severa y crónica con pérdida de peso sustancial en pacientes que tomaron olmesartán medoxomilo a años después del inicio del medicamento. Las biopsias intestinales de los pacientes a menudo muestran atrofia vellosa. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo, excluya otras etiologías. Considere la interrupción del olmesartán medoxomilo en los casos en que no se identifica ninguna otra etiología.

Desequilibrio electrolítico

OLMETEC contiene olmesartán medoxomilo, una droga que inhibe el sistema renina-angiotensina (RAS). Las drogas que inhiben el RAS pueden causar hiperkalemia. Monitorear los electrolitos séricos periódicamente.

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

7. EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Lactancia

No se administre durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.

8. INTERACCIONES

Olmesartán medoxomilo no es metabolizado por el sistema citocromo P450 y no tiene efectos sobre las enzimas P450; por lo tanto, no se esperan interacciones con fármacos que inhiben, induzcan o sean metabolizadas por esas enzimas:

- Otros Antihipertensivos: Su uso concomitante puede aumentar el efecto reductor de la presión arterial
- Otros medicamentos: Después de tratamiento con antiácidos, (Hidróxido de magnesio, Hidróxido de Aluminio) se ha observado una leve disminución de la biodisponibilidad. La administración conjunta de acenocumarol y digoxina no afectan la farmacocinética del olmesartán.

- El uso concomitante con otras sustancias activas que afectan la excreción del potasio (como diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de enzima de conversión, betabloqueadores, antiinflamatorios no hormonales, trimetoprima etc.) o con suplemento oral de potasio puede provocar hiperkalemia, especialmente en pacientes diabéticos y/o con insuficiencia renal.

Uso con Litio

Se han reportado aumentos en las concentraciones séricas de litio y de su toxicidad durante la administración concomitante de litio con antagonistas del receptor de angiotensina II, incluyendo olmesartán medoxomilo. Monitorear los niveles séricos de litio durante su uso concomitante.

Bloqueo Dual del Sistema Renina-Angiotensina (RAS)

El bloqueo dual del RAS con antagonistas del receptor de angiotensina, inhibidores ECA o aliskiren está asociado con aumento de riesgo de hipotensión, hiperkalemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. Monitorear la presión sanguínea, la función hepática y los electrolitos en pacientes tomando olmesartán medoxomilo y otros agentes que afecten al RAS.

Uso con Aliskiren

No co-administrar aliskiren con olmesartán medoxomilo en paciente con diabetes (ver Sección 5) debido a que el uso dual está asociado con riesgos de hipotensión, hiperkalemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), en comparación con la monoterapia.

Medicamentos Anti-inflamatorios No Esteroideos (AINES)

Los AINES y ARBs pueden actuar sinérgicamente mediante la disminución de la filtración glomerular por lo que se recomienda monitorear la función renal al comienzo del tratamiento, así como hidratar al paciente. El uso concomitante de AINES y ARA II puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal.

Además, el efecto antihipertensivo de los ARA II, incluyendo olmesartán medoxomilo, puede ser atenuado por los AINES, incluyendo los inhibidores selectivos de COX2.

Uso con Clorhidrato de Colesevelam

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

9. EFECTOS ADVERSOS

Experiencia del ensayo clínico

En los ensayos clínicos con olmesartán medoxomilo con frecuencia se han reportado mareos (incidencia $\geq 1\% < 10\%$).

Experiencia post-comercialización

En la experiencia posterior al lanzamiento las reacciones adversas al fármaco, que han sido reportadas muy raramente (incidencia $< 0,01\%$), son: edema periférico, dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, enteropatía similar a esprúe, reacción anafiláctica, erupción, prurito, angioedema, insuficiencia renal aguda, enzimas hepática aumentadas, creatinina sanguínea aumentada, hiperkalemia, mialgia y condiciones asténicas tales como astenia, cansancio, letargo, malestar.

En los diversos estudios realizados el tratamiento con OLMETEC fue bien tolerado, con una incidencia de eventos adversos similar a la del placebo. Los eventos generalmente fueron leves, transitorios y no tenían cualquier relación con la dosis de olmesartán medoxomilo. La frecuencia general de eventos adversos no tuvo cualquier relación con la dosis administrada.

Se informaron los siguientes eventos adversos (con incidencia superior a 1% de las pacientes tratados con olmesartán medoxomilo): dolor lumbar, bronquitis, aumento de la creatinofosfoquinasa, hematuria, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, síntomas semejantes a la gripe, faringitis, rinitis, sinusitis e infección del tracto respiratorio superior. Esos eventos sucedieron en igual, o mayor incidencia, en los pacientes que recibían placebo.

También se informaron:

Generales: Tos, dolor torácico.

Neurológicos: Mareo, vértigo, insomnio.

Cardiovasculares: Taquicardia, hipotensión.

Gastrointestinales: Dispepsia, gastroenteritis.

Hepáticos: Aumento de las transaminasas y gamma-glutamyltransferasa.

Genito-Urinarios: Hematuria, infección del tracto urinario.

Metabólicos: Hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, albuminuria.

Musculo-esqueléticos: Artralgia, artritis, fatiga, dolor esquelético.

Psiquiátricos: Insomnio.

Dermatológicos: Urticaria, rash cutáneo.

Otros: Dolor de pecho.

10. SOBREDOSIS

Sólo se dispone de datos limitados con respecto a sobredosis con olmesartán medoxomilo en humanos. El efecto más probable de sobredosis es hipotensión y taquicardia; se puede observar bradicardia si sucede estimulación parasimpática (vagal). Si sucede hipotensión sintomática, se debe comenzar el tratamiento de apoyo.

En casos de sobredosis, el tratamiento debe ser de soporte.

No se dispone de información sobre si olmesartán es dializable.

Pacientes Mayores

Se deben seguir las precauciones y advertencias mencionadas. Si es necesario se debe ajustar la dosis.

11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción:

Olmesartán Medoxomilo es una prodroga (fármaco con baja toxicidad) que, durante la absorción en el tracto gastrointestinal, se hidroliza para olmesartán, el compuesto biológicamente activo. Es un antagonista selectivo del receptor de angiotensina II subtipo AT1.

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I mediante una reacción catalizada por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA, cininasa II).

Olmesartán tiene una afinidad 12.500 veces superior al receptor AT1 cuando se compara con el receptor AT2.

El bloqueo del receptor de angiotensina II inhibe el *feedback* negativo regulador de angiotensina II sobre la secreción de renina, mientras que el aumento resultante en la actividad de renina plasmática y de los niveles de angiotensina II circulante no suprime el efecto del olmesartán sobre la presión arterial.

Propiedades farmacodinámicas

Angiotensina II es el principal agente presor del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción intestinal del sodio. Olmesartán bloquea los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II mediante el bloqueo selectivo del enlace de angiotensina II a los receptores de AT1 en el músculo vascular liso. Por consiguiente, su acción es independiente de la ruta de síntesis de la angiotensina II.

Dosis orales de olmesartán medoxomilo de 2,5 a 40 mg inhibieron la respuesta presora a una infusión exógena de angiotensina I. Con dosis de olmesartán medoxomilo mayores de 40 mg se obtiene más de 90% de inhibición en 24 horas.

La administración repetida hasta 80 mg de olmesartán medoxomilo tuvo influencia mínima sobre los niveles de aldosterona y ningún efecto sobre el potasio sérico.

Olmesartán medoxomilo tiene un efecto reductor adicional de la presión arterial cuando se lo administra concomitantemente con hidroclorotiazida.

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

En estudios clínicos en pacientes hipertensos, el tratamiento de olmesartán medoxomilo produjo una reducción dosis-dependiente de la presión sanguínea arterial. El efecto reductor de la presión sanguínea de olmesartán medoxomilo, en un régimen de una vez al día, se mantuvo a lo largo de un intervalo de dosis de 24 horas. La eficacia de olmesartán medoxomilo, con o sin la adición de hidroclorotiazida según lo requerido, se mantuvo al menos hasta por 1 año. No hubo evidencia de hipertensión por rebote después de la interrupción de la terapia en el punto de tiempo de 1 año.

Olmesartán medoxomilo fue eficaz en la reducción de la presión arterial independientemente del sexo, la edad o la raza, aunque el efecto parecía ser algo menor en los pacientes de raza negra (por lo general una población de renina baja)

El efecto antihipertensivo fue similar en ambos sexos y en mayores con más de 65 años.

Farmacocinética

Absorción y Distribución

Olmesartán Medoxomilo se bioactiva rápida y completamente (100%) mediante hidrólisis del éster hacia Olmesartán (metabolito activo), por acción de las esterasas presentes en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción por el tracto gastrointestinal.

La $C_{máx}$ (entre 0,22(+/-) 0,05 y 2,1(+/-) 0,05 mg/l) se alcanza después de la administración oral después de 1 a 2 horas.

Seguidamente a la administración oral, olmesartán medoxomilo se metaboliza rápidamente a su metabolito activo olmesartán. Se encontró que la biodisponibilidad absoluta media de olmesartán medoxomilo, a partir de una formulación de tabletas, era alrededor de 26%.

La concentración plasmática máxima media de olmesartán medoxomilo se alcanza alrededor de 2 horas después de la administración oral de olmesartán medoxomilo, y las concentraciones plasmáticas de olmesartán medoxomilo aumentan aproximadamente de manera lineal con el aumento de dosis orales únicas o repetidas dentro del rango terapéutico.

Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de olmesartán medoxomilo.

El olmesartán medoxomilo está altamente ligado a la proteína plasmática (99,7%), pero el potencial de interacciones clínicamente significativas entre el olmesartán medoxomilo y otros fármacos coadministrados altamente enlazados es bajo (como lo confirma la falta de interacción clínicamente significativa entre el olmesartán medoxomilo y la warfarina). La unión de olmesartán medoxomilo a las células sanguíneas es insignificante. El volumen medio de distribución después de la dosificación intravenosa es bajo (16 - 29 L).

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

Metabolismo y Eliminación

Después de la conversión rápida y completa de olmesartán medoxomilo a olmesartán durante la absorción, virtualmente, no hay más metabolismo de olmesartán. Aproximadamente, 30% a 50% de la droga absorbida sistémicamente, es excretada en la orina, mientras que el resto es excretado en las heces (vía la bilis).

Dependiendo de su origen étnico, la eliminación terminal de vida media de olmesartán medoxomilo 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pediatría: no se investigó la farmacocinética de olmesartán medoxomilo en pacientes menores de 18 años.

Ancianos: La farmacocinética de olmesartán medoxomilo se estudió en mayores con 65 años, o más. En general, las concentraciones plasmáticas máximas fueron similares entre los adultos jóvenes y los mayores. En pacientes caucásicos, el ABC en el estado estacionario se incrementó en aproximadamente 33% en los pacientes ancianos. Estos aumentos en la biodisponibilidad se correspondieron a las reducciones en la depuración renal alrededor del 30% en los ancianos.

Sexo: Se observaron diferencias mínimas en la farmacocinética de olmesartán medoxomilo con mujeres en comparación con los hombres.

Deterioro Renal

En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones séricas de olmesartán medoxomilo se elevaron en comparación a los sujetos con función renal normal. Después de dosis repetidas, el ABC se triplicó aproximadamente en pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina <20 ml/min).

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

Deterioro hepático

Después de administración oral única a pacientes con deterioro hepático moderado, el ABC medio de olmesartán medoxomilo aumentó en aproximadamente 48% en comparación con los controles saludables (grupo total), o en aproximadamente 60% solamente cuando se comparó con los controles equiparados.

Interacciones

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas en estudios en los que el olmesartán medoxomilo fue co-administrado con digoxina o warfarina en voluntarios sanos. La biodisponibilidad del olmesartán no fue afectada, significativamente por el antiácido (hidróxido de magnesio aluminio). El olmesartán medoxomilo no es metabolizado por el sistema citocromo P450 y no tiene efectos sobre las enzimas de P450, por lo tanto no se esperan interacciones con fármacos que inhiben, inducen o son metabolizados por estas enzimas.

Interacción del fármaco con el agente secuestrante de ácidos biliares, colesevelam

La administración concomitante de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3750 mg de clorhidrato de colesevelam a sujetos sanos resultó en una reducción de 28% en C_{max} y una reducción de 39% en el ABC de olmesartán. Cuando se administró olmesartán medoxomilo 4 horas antes del cloruro de colesevelam se observaron efectos menores, reducción de 4% y 1 5% de C_{max} y ABC respectivamente (ver Sección 8).

12. DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD

Los estudios preclínicos de carcinogenicidad no revelaron ningún riesgo clínicamente relevante para los seres humanos.

En los estudios reproductivos en ratas, el olmesartán medoxomilo no afectó la fertilidad. Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, la supervivencia de la camada se redujo luego de la exposición a olmesartán medoxomilo y después de la exposición de las madres durante el embarazo tardío y lactancia se observó dilatación pélvica del riñón. Al igual que con otros agentes antihipertensivos, el olmesartán medoxomilo demostró ser más tóxico para conejos grávidos que ratas gravidas, sin embargo no hubo indicación de un efecto fetotóxico.

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

El Estudio Aleatorizado de Olmesartán medoxomilo y Prevención de Microalbuminuria en Diabetes (ROADMAP, por sus siglas en inglés) incluyó 4447 pacientes con diabetes tipo 2, normoalbuminuria y por lo menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Los pacientes fueron aleatorizados a olmesartán medoxomilo a razón de 40 mg diarios o placebo. El estudio cumplió su punto final primario, disminución del tiempo hasta el comienzo de microalbuminuria. En cuanto a los puntos secundarios, para cuya evaluación formal no se diseñó el estudio, ocurrieron eventos cardiovasculares en 96 pacientes (4,3%) con olmesartán medoxomilo y en 94 pacientes (4,2%) con placebo. La incidencia de mortalidad cardiovascular fue mayor con el tratamiento con olmesartán en comparación al placebo (15 pacientes [0,66%] vs. 3 pacientes [0,14%] [HR=4.94, 95% CI=1.43-17.06]), pero el riesgo de infarto al miocardio no-fatal fue menor con olmesartán medoxomilo (HR 0.64, 95% CI 0.35, 1.18).

14. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Los ingredientes inactivos en comprimidos de olmesartán medoxomilo comprenden: celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, lactosa, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio.

La capa de película contiene los siguientes ingredientes: talco, dióxido de titanio, hipromelosa.

15. INFORMACIÓN LOCAL

Olmotec 20 mg Comprimidos Recubiertos E.F. 34.937/13

Olmetec 40 mg Comprimidos Recubiertos E.F. 34.936/13



RIF. J-30623432-2