



NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Olmetec HCT® 20 mg/12,5 mg

Olmetec HCT® 40 mg/12,5 mg

COMPOSICIÓN

Olmetec HCT® 20 mg/12,5 mg: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Olmesartán Medoxomil y 12,5 mg de Hidroclorotiazida.

Olmetec HCT® 40 mg/12,5 mg: Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Olmesartán Medoxomil y 12,5 mg de Hidroclorotiazida.

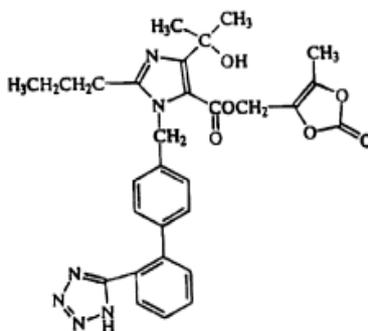
1. DESCRIPCIÓN

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

Olmesartán Medoxomil

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

Su fórmula empírica es C₂₉H₃₀N₆O₆ y su fórmula estructural es

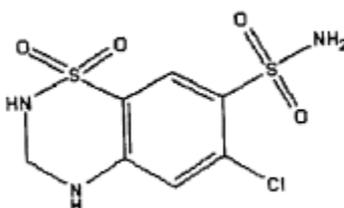


El Olmesartán Medoxomil es un profármaco que se hidroliza durante la absorción en el tubo digestivo en el metabolito activo Olmesartán (véase sección 11).

Hidroclorotiazida

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

Su fórmula empírica es C₇H₈ClN₃O₄S₂ y su fórmula estructural es:



2. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas

3. INDICACIONES

Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida está indicado en el tratamiento de la hipertensión.

Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida está indicado para su uso en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por Olmesartán Medoxomil o hidroclorotiazida como monoterapias.

4. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

Dosis usual en adultos

Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida se administra una vez al día, con o sin alimento, a pacientes cuya presión sanguínea no se controla adecuadamente con Olmesartán Medoxomil o hidroclorotiazida solos.

La dosis ideal de Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida es de una tableta de 20/12,5 mg o 40/12,5 mg, una vez al día, dependiendo del grado de hipertensión arterial.

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

Ancianos

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

Daño renal

Se puede realizar la individualización del tratamiento dentro de los regímenes de dosis usuales de Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida en pacientes con daño renal cuya depuración de creatinina es mayor de 30 mL/min. El Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida no se recomienda para pacientes con enfermedad renal más grave (depuración de creatinina <30 mL/min).

Daño hepático

No es necesario el ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático.

Niños

No se ha establecido la seguridad de Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida en niños y adolescentes hasta los 18 años.

5. CONTRAINDICACIONES

Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente activo o inactivo de la tableta (véase Sección 14) o que tienen hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que la hidroclorotiazida es un fármaco derivado de la sulfonamida).

Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con anuria por el componente hidroclorotiazida.

Las pacientes que inician un embarazo deben suspender el uso de Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida lo antes posible (véase Sección 7).

No coadministrar aliskiren con olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida en pacientes con diabetes (ver Sección 8).

6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Embarazo y lactancia

Véase Sección 7 sobre el uso en el embarazo y la lactancia.

Pacientes con deficiencia de volumen o sal

En pacientes con sistema renina-angiotensina (SRA) activado, como los que tienen deficiencia de volemia y/o sal (p. ej., los que reciben dosis altas de diurético), puede haber hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida.

Alteración de la función renal

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

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

No se recomiendan los diuréticos tiazídicos en la enfermedad renal grave. En personas con enfermedad renal, las tiazidas pueden desencadenar azotemia.

Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario

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

Los síntomas incluyen la aparición aguda de 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 agudo de ángulo cerrado puede conducir a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es la discontinuación de la hidroclorotiazida lo más rápidamente posible. Necesitan considerarse tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos, si la presión intraocular permanece incontrolable. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un antecedente de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

Enteropatía tipo esprúe

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

Daño hepático

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Lupus eritematoso sistémico

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

Litio

No se recomienda el uso de litio combinado con diuréticos (véase Sección 8).

Efectos metabólicos y endocrinos

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

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

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

Desequilibrio electrolítico

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

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

El uso de diuréticos tiazídicos puede causar hipopotasemia, sobre todo en pacientes con cirrosis hepática, en los que presentan diuresis enérgica, en sujetos con ingesta oral insuficiente de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides u hormona adrenocorticotrópica.

Olmetec HCT[®] también contiene Olmesartán, un fármaco que inhibe el sistema renina-angiotensina (SRA). Los fármacos que inhiben el SRA pueden causar hiperpotasemia. Se debe supervisar periódicamente los electrolitos séricos.

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

Las tiazidas pueden reducir la excreción de calcio y causar un aumento intermitente y ligero de calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos en el metabolismo del calcio. La hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. Deben suspenderse las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

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

7. EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

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

Si se utiliza OLMETEC HCT[®] durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma OLMETEC HCT[®], se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto. En caso de que se haya producido exposición a OLMETEC HCT[®] desde el segundo trimestre hacia adelante, se recomiendan ecografías de la función renal y del cráneo. Los recién nacidos expuestos a los antagonistas de la angiotensina II en el útero deben ser monitorizados estrechamente para detectar la aparición de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia.

Lactancia

No se sabe si Olmesartán se excreta en la leche materna humana, pero sí alcanza bajas concentraciones en la leche de ratas lactantes. Las tiazidas aparecen en la leche materna. Por la posibilidad de efectos adversos en el lactante, debe decidirse si se suspende la lactancia materna o se suspende el medicamento.

8. INTERACCIONES

Generales

Otros agentes antihipertensivos

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

Olmesartán Medoxomil

Uso con litio

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

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA)

El bloqueo dual del SRA con antagonistas de los receptores de angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con la monoterapia. Se debe monitorear la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes que reciben olmesartán y otros agentes que afectan el SRA.

Uso con aliskiren

No coadministre aliskiren con Olmesartán Medoxomil en pacientes con diabetes (ver Sección 5) debido a que el uso dual está asociado con aumento en el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluida falla renal aguda) en comparación con la monoterapia.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

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

Adicionalmente, el efecto antihipertensivo de los BRAs, incluido Olmesartán, puede verse atenuado por los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2.

Uso con clorhidrato de colesevelam

La administración concurrente del agente secuestrante del 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 de clorhidrato de colesevelam disminuyó el efecto de interacción medicamentosa (ver Sección 11).

Hidroclorotiazida

Alcohol, barbitúricos o narcóticos

Puede haber potenciación de la hipotensión ortostática.

Fármacos antidiabéticos (agentes orales e insulina)

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

Resinas de colestiramina y colestipol

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

Corticoesteroides y ACTH

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

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

Es probable que disminuya el efecto de las aminas vasopresoras.

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

El efecto de los relajantes no despolarizantes del músculo esquelético puede potenciarse con la hidroclorotiazida.

Litio

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

Agentes antiinflamatorios no esteroideos

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

9. EFECTOS SECUNDARIOS

Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida

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

Se reportó mareo más a menudo con Olmesartán Medoxomil que con placebo.

Hallazgos de laboratorio

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

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

Olmesartán Medoxomil

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

En la experiencia posterior al lanzamiento, las reacciones farmacológicas adversas que se reportaron muy rara vez (incidencia $< 0,01\%$) son: Edema periférico, cefalea, tos, dolor abdominal, náusea,

vómito, diarrea, enteropatía tipo esprúe, reacción anafiláctica, exantema, prurito, angioedema, insuficiencia renal aguda, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatinina sérica, hiperpotasemia, mialgia y condiciones asténicas como astenia, fatiga, letargo y malestar.

Hidroclorotiazida

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

Trastornos del sistema digestivo

Irritación gástrica, sialoadenitis, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Ictericia (ictericia colestásica intrahepática).

Trastornos oculares

Xantopsia, visión borrosa transitoria.

Trastornos del sistema hemático y linfático

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

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

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

Trastornos generales

Fiebre.

Trastornos del sistema respiratorio

Dificultad respiratoria (incluso neumonitis y edema pulmonar).

Trastornos renales y urinarios

Disfunción renal, nefritis intersticial.

Trastornos musculoesqueléticos

Espasmos musculares, debilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Inquietud.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

La hidroclorotiazida se asocia con un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma, especialmente carcinoma de células escamosas en pacientes blancos con dosis acumuladas crecientes.¹

Hallazgos de laboratorio

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

10. SOBREDOSIS

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

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

11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades farmacológicas

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

Las dosis orales de Olmesartán Medoxomil de 2,5 a 40 mg inhibieron la respuesta vasopresora a la infusión de angiotensina I exógena.

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

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. El mecanismo del efecto antihipertensivo de este tipo de diuréticos no se conoce del todo. Las tiazidas afectan los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrolitos, lo que aumenta directamente la excreción de sodio y cloro en cantidades más o menos equivalentes. La acción diurética de la hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad plasmática de la renina e incrementa la secreción de aldosterona, con aumentos consecuentes en la pérdida urinaria de potasio y bicarbonato, y descenso del potasio sérico. El vínculo entre renina y aldosterona depende de la angiotensina II, por lo que la administración de un antagonista del receptor para angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio relacionada con los diuréticos tiazídicos. Con la hidroclorotiazida, el inicio de la diuresis ocurre en unas 2 horas y el efecto máximo ocurre unas 4 horas después de la dosis, pero su acción persiste durante 6 a 12 horas aproximadamente.

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

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción y distribución

Olmesartán Medoxomil

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

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

El alimento no tiene un efecto de relevancia clínica en la biodisponibilidad de Olmesartán.

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

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

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

Hidroclorotiazida

Después de la administración de Olmesartán Medoxomil e hidroclorotiazida combinados, la mediana de tiempo hasta las concentraciones máximas de hidroclorotiazida fue 1.5 a 2 horas después de la administración. El 68% de la hidroclorotiazida está unido con proteínas en el plasma y su volumen de distribución aparente es de 0,83 a 1,14 litros por kilogramo.

Metabolismo y eliminación

Olmesartán Medoxomil

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

Según el origen étnico, la vida media de eliminación de Olmesartán varió entre 6 y 15 horas. El estado estable se alcanzó después de las primeras dosis y no hubo acumulación adicional evidente con las dosis repetidas. La eliminación renal aproximada fue 0,5-0,7 litros por hora.

Hidroclorotiazida

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

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

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

Daño hepático. El ABC promedio de Olmesartán después de una dosis oral única en pacientes con daño hepático moderado aumentó en cerca de 48% en comparación con los controles sanos (grupo total), y en cerca de 60% en comparación con los controles equiparados.

Interacciones farmacocinéticas con olmesartán

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas en estudios en los que se administró Olmesartán Medoxomil al mismo tiempo que digoxina o warfarina en voluntarios sanos. La biodisponibilidad de Olmesartán no se alteró en forma significativa por antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio). El Olmesartán Medoxomil no se metaboliza por acción del sistema citocromo P450 y no tiene efectos en las enzimas P450; por tanto, no se esperan interacciones con fármacos que inhiben, inducen o se metabolizan por estas enzimas.

Interacción medicamentosa con el agente secuestrante del ácido biliar colesevelam

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

12. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

El potencial tóxico de las combinaciones Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida se evaluó en estudios de toxicidad con dosis orales repetidas hasta por seis meses en ratas y perros. La mayoría de los efectos observados se debieron a la actividad farmacológica de la combinación y no hubo hallazgos que descartaran la administración en humanos en el nivel de dosis terapéuticas.

La combinación Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida en proporción 20:12,5 tuvo resultados negativos en la prueba de mutación bacteriana inversa hasta con la máxima concentración en placa recomendada para las pruebas estándar. Olmesartán Medoxomil e hidroclorotiazida se probaron en forma individual y combinados en proporciones de 40:12,5, 20:12,5 y 10:12,5 para evaluar su actividad clastogénica en la prueba *in vivo* de alteración cromosómica en pulmón de hámster chino. Como se esperaba, se observó una respuesta positiva para cada componente y para la combinación. Sin embargo, no se detectó sinergismo en la actividad clastogénica entre Olmesartán Medoxomil e hidroclorotiazida con ninguna de las combinaciones proporcionales. Olmesartán Medoxomil-hidroclorotiazida en proporción 20:12,5 administrado por vía oral tuvo resultados negativos en la prueba *in vivo* de micronúcleo de eritrocitos en médula ósea de ratón con dosis de hasta 1395 mg/kg de Olmesartán Medoxomil más 1209 mg/kg de hidroclorotiazida.

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

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

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

13. ENSAYOS CLÍNICOS

El Estudio Clínico Aleatorizado de Olmesartán y Prevención de la Microalbuminuria por Diabetes (ROADMAP por sus siglas en inglés) incluyó 4447 pacientes con diabetes tipo 2, con normoalbuminuria y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Los pacientes fueron aleatorizados para Olmesartán 40 mg al día o placebo. El ensayo alcanzó su objetivo primario, el retraso en la aparición de microalbuminuria. Para las variables secundarias, en las que el estudio no fue diseñado para evaluarla formalmente, los eventos cardiovasculares ocurrieron en 96 pacientes (4,3%) con Olmesartán y en 94 pacientes (4,2%) con placebo. La incidencia de la mortalidad cardiovascular fue mayor con Olmesartán en comparación con el tratamiento con placebo (15 pacientes [0,67%] frente a 3 pacientes [0,14%] [HR = 4,94; IC del 95% = 1,43 - 17,06]), pero el riesgo de no infarto de miocardio –no fatal fue menor con Olmesartán (HR 0,64, IC del 95%: 0,35- 1,18).

14. DETALLES FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, lactosa monohidratada, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio.

Cubierta: Hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

Incompatibilidades

No aplica.

Vida Útil

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C.

"Todos los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños."

Naturaleza y contenido del recipiente

Presentación comercial: Caja x 3 blíster x 10 tabletas recubiertas c/u + prospecto

Muestra Médica: Caja x 1 blíster x 5 tabletas recubiertas + prospecto (Olmetec® HCT 20 mg/12.5 mg)

Instrucciones de uso y manejo

No tiene requerimientos especiales.

Fabricado por: Daiichi Sankyo Brasil Farmacéutica Ltda., Barueri, Sao Paulo – Brasil.

Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador.

Basado en CDSv10.0 de Abril de 2020 y CDSv11.0 de Junio de 2020.

Título del documento de producto: Combinación de Olmesartán Medoxomil-Hidroclorotiazida

Documento de producto No: Versión 11.0

Fecha: Junio de 2020

Reemplaza: Mayo de 2016