

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**HOLMES****OLMESARTÁN MEDOXOMILO****COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg****COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg****1. COMPOSICIÓN HOLMES COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Olmesartán Medoxomilo 40,00 mg

Excipientes c.s.: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hiprolosa, Hipromelosa, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio, Macrogol, Alcohol polivinílico, Copovidona, Dióxido de titanio, Caolín, Lauril sulfato de sodio.

2. COMPOSICIÓN HOLMES COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Olmesartán Medoxomilo 20,00 mg

Excipientes c.s.: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hiprolosa, Hipromelosa, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio, Macrogol, Alcohol polivinílico, Copovidona, Dióxido de titanio, Caolín, Lauril sulfato de sodio.

Uso Oral**3. CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA:**

Antihipertensivo

Antagonista de receptores de angiotensina II

4. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Olmesartán medoxomilo, sustancia activa de este medicamento, descrita químicamente como 2,3-diidroxil-2-butenil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-il-fenil) benzil] imidazol-5-carboxilato, 2,3- carbonato cíclico. Su fórmula empírica es C₂₉H₃₀N₆O₆.

Se trata de un pro-fármaco que, durante la absorción por el tracto gastrointestinal, es hidrolizado para Olmesartán, el compuesto biológicamente activo. Es un antagonista selectivo de receptor de angiotensina II subtipo AT1.

La angiotensina II es formada a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA, cininase II). La angiotensina II es el principal agente precursor del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. Olmesartán se liga de forma competitiva y selectiva al receptor AT1 e impide los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II, bloqueando selectivamente su unión al receptor AT1 en el músculo liso vascular. Su acción es independiente de la vía de síntesis de la angiotensina II.

El bloqueo del receptor AT1 de angiotensina II inhibe el feedback negativo regulador sobre la secreción de renina, entre tanto, el aumento resultante en la actividad de renina plasmática y en los niveles de angiotensina II circulante no suprime el efecto de Olmesartán sobre la presión arterial.

No es esperada la aparición de tos debido a la alteración de la respuesta a bradicinina por el hecho de que Olmesartán medoxomilo no inhibe a ECA.

Receptores AT2 también son encontrados en otros tejidos, pero se desconoce su asociación con la homeostasia cardiovascular. Olmesartán tiene una afinidad 12.500 veces superior al receptor AT1 cuando es comparada al receptor AT2.

Farmacocinética

Bioequivalencia: Este medicamento ha demostrado equivalencia terapéutica.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción

Olmesartán medoxomilo es rápida y completamente bioactivada por hidrólisis de éster a Olmesartán durante la absorción por el tracto gastrointestinal. Parece ser eliminada de manera bifásica, con una vida media de eliminación de 6 a 15 horas. La farmacocinética de Olmesartán es lineal después de dosis orales únicas y dosis orales múltiples mayores que las dosis terapéuticas. Los niveles en el estado de equilibrio son obtenidos después de las primeras dosis, y no ocurre ningún acúmulo en el plasma con la administración única diaria.

Después de la administración, la biodisponibilidad absoluta de Olmesartán es de aproximadamente 26%. La concentración plasmática máxima (C_{max}) después de la administración oral es obtenida después de aproximadamente 2 horas. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de Olmesartán.

Después de la rápida y completa conversión de Olmesartán medoxomilo en Olmesartán durante la absorción no hay, virtualmente, ningún metabolismo adicional. El clearance plasmático total es de 1,3 L/h, con un clearance renal de 0,5-0,7 L/h. Aproximadamente de 30% a 50% de la dosis absorbida es recuperada en la orina, en cuanto al restante es eliminado en las heces; por intermedio de la bilis.

El volumen de distribución es de 16-29 Litros. Posee alta unión a proteínas plasmáticas (99%) y no penetra en los glóbulos rojos. La unión proteica es constante lo mismo con las concentraciones plasmáticas de Olmesartán mucho mayores del rango con dosis recomendadas.

Estudios en ratones mostraron que Olmesartán atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades mínimas y por la barrera placentaria, alcanza al feto. Es detectada en la leche materna en niveles bajos.

Poblaciones especiales

Pediatría: la farmacocinética de Olmesartán no fue investigada en pacientes menores de 18 años.

Geriatría: la farmacocinética de Olmesartán fue estudiada en ancianos con 65 años o más. En general, las concentraciones plasmáticas máximas fueron similares entre los adultos jóvenes y los ancianos. En ancianos fue observado un pequeño acúmulo con la administración de dosis repetidas (a ASC_{SS-T} fue 33% mayor en pacientes ancianos, correspondiendo a aproximadamente 30% de reducción en el clearance renal).

Sexo: fueron observadas diferencias mínimas en la farmacocinética de Olmesartán en las mujeres en comparación a los hombres. La ASC y C_{max} fueron de 10 a 15% mayores en las mujeres que en los hombres evaluados.

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones séricas de Olmesartán fueron elevadas, cuando comparadas con individuos con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 20 mL/min), la ASC fue aproximadamente triplicada después de dosis repetidas. La farmacocinética de Olmesartán en pacientes bajo hemodiálisis aun no es estudiada.

Insuficiencia hepática: en comparación con voluntarios sanos, se observó un aumento de aproximadamente 48% en $ASC_{0-\infty}$ en pacientes con insuficiencia hepática moderada y, en comparación a los controles equivalentes, se observó aumento en la $ASC_{0-\infty}$ de cerca de 60%.

Pacientes utilizando secuestradores de ácidos biliares: La administración concomitante de 40 mg de Olmesartán medoxomilo y 3750 mg de colestevlam en pacientes saludables resultó en 28% de reducción de C_{max} y 39% de reducción de la AUC de Olmesartán. Efectos más blandos, 4% y 15% de reducción en C_{max} y AUC respectivamente, fue observado cuando Olmesartán es administrado 4 horas antes de colestevlam.

Farmacodinamia

Dosis de 2,5 a 40 mg de Olmesartán medoxomilo inhiben el efecto precursor de infusión de angiotensina I. La duración del efecto inhibitorio está relacionada con la dosis. Con dosis mayores que 40 mg se obtiene más de 90% de inhibición en 24 horas.

Las concentraciones plasmáticas de angiotensina I, angiotensina II y la actividad de renina plasmática aumentarán después a la administración única y repetida de Olmesartán medoxomilo a individuos sanos y pacientes hipertensos. La administración repetida de hasta 80 mg tuvo influencia mínima sobre los niveles de aldosterona y ningún efecto sobre potasio sérico.

3. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión. Puede ser utilizado como droga única o en combinación con otros medicamentos antihipertensivos.

4. CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado en pacientes hipersensibles a los componentes de la fórmula y durante el embarazo.

La coadministración de Olmesartán medoxomilo y aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

El uso de drogas que actúan directamente en el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestres de embarazo fue asociado con daño fetal y hasta la muerte.

Pacientes de sexo femenino en edad fértil deben ser informadas sobre las consecuencias de la exposición a esos fármacos durante los trimestres de embarazo y deben ser orientadas a reportar la ocurrencia de embarazo inmediatamente. Cuando fue diagnosticado el embarazo, Olmesartán medoxomilo debe ser discontinuado, y la medicación debe ser sustituida. No hay experiencia clínica de Olmesartán medoxomilo en mujeres embarazadas.

Categoría de riesgo en el embarazo: C (primer trimestre)

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica o del cirujano-dentista.

Categoría de riesgo en el embarazo: D (segundo y tercer trimestres)

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica. Informe inmediatamente a su médico en caso de sospecha de gravidez.

5. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Generales

Función renal: en pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con drogas que afectan ese sistema (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina) y asociado con oliguria y/o azotemia y (raramente) insuficiencia renal aguda. Resultados similares pueden ocurrir en pacientes tratados con Olmesartán medoxomilo.

Cuando pacientes con estenosis unilateral o bilateral de arteria renal son tratados con drogas que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona hay riesgo aumentado de desarrollo de insuficiencia renal. A pesar de no haber estudios relacionados al uso prolongado de Olmesartán medoxomilo en este grupo de pacientes, resultados semejantes pueden ser esperados.

Hipotensión en pacientes con depleción de volumen o sal: en pacientes cuyo sistema renina-angiotensina esté activado, como aquellos con depleción de volumen y/o sal (por ejemplo, pacientes en tratamiento con dosis altas de diuréticos), puede ocurrir hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento con Olmesartán medoxomilo.

Enteropatía semejante a enfermedad celíaca: Fue reportada diarrea crónica severa en pacientes tomando Olmesartán medoxomilo meses o años después al inicio del tratamiento. Biopsias intestinales de pacientes frecuentemente revelaron atrofia de las vellosidades. Si el paciente presenta esos síntomas durante el tratamiento con Olmesartán medoxomilo considere discontinuar el tratamiento en casos en que ninguna otra etiología es identificada.

Carcinogénesis, mutagénesis, compromiso de la fertilidad

Estudios en animales demostraron que Olmesartán medoxomilo no es un agente carcinogénico.

Olmesartán medoxomilo no se mostró clastogénico ni mutagénico in vivo (test de micronúcleo en ratones y test de reparación de DNA no programado en ratones). La evaluación de los estudios in vitro con Olmesartán y Olmesartán medoxomilo no reveló ningún riesgo clínicamente significativo de mutagenicidad.

La fertilidad en ratones no fue afectada por la administración de Olmesartán medoxomilo.

Uso durante la lactancia

Olmesartán es secretado en concentración baja en la leche de ratas lactantes, más no se sabe si es excretada en la leche humana. Debido al potencial para eventos adversos sobre el lactante, cabe al médico decidir entre interrumpir el amamantamiento o el uso de Olmesartán medoxomilo, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico

La eficacia y la seguridad de Olmesartán medoxomilo no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años.

Uso geriátrico

Ninguna diferencia general en la eficacia o la seguridad fue observada entre pacientes ancianos y los más jóvenes. Otras experiencias clínicas relacionadas no identifican diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes, sin embargo, una sensibilidad mayor de algunos individuos no puede ser excluida.

Pacientes intolerantes a lactosa

Este medicamento contiene lactosa entre sus componentes. Precaución antes de prescribir en pacientes con deficiencia diagnosticada de lactasa.

6. INTERACCIONES

Ninguna interacción medicamentosa significativa fue relatada en estudios en los cuales Olmesartán medoxomilo fue coadministrado con digoxina o warfarina en voluntarios sanos. La biodisponibilidad de Olmesartán no fue significativamente alterada por la coadministración de antiácidos (hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio).

Olmesartán medoxomilo no es metabolizado por el sistema del citocromo P450 y no tiene ningún efecto sobre las enzimas P450. Así mismo, no son esperadas interacciones con fármacos que inhiben, inducen o son metabolizados por esas enzimas.

- Litio: fue relatado aumento en las concentraciones de litio sérico y toxicidad ocasionada por litio durante el uso concomitante con bloqueadores de los receptores de angiotensina II, incluyendo Olmesartán. Se aconseja el monitoreo de litio sérico durante o uso concomitante.
- Bloqueo doble del sistema renina angiotensina (SRA): el bloqueo doble del sistema renina angiotensina con el uso de bloqueadores de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la ECA y aliskiren está asociado a mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y alteración en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) comparado a monoterapia. Se aconseja el monitoreo de la presión arterial, función renal y electrolitos en pacientes siendo tratados con Olmesartán u otros medicamentos que afectan el sistema renina angiotensina.
- Aliskiren: no coadministrar aliskiren con Olmesartán medoxomilo en pacientes diabéticos. El uso concomitante fue asociado a un aumento en el riesgo de hipotensión, hipercalemia, y alteraciones en la función renal (incluida insuficiencia renal aguda).
- Anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs): bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) pueden actuar sinérgicamente con AINEs y reducir la filtración glomerular. El uso concomitante de estos medicamentos puede llevar a un mayor riesgo de empeorar la

función renal. Adicionalmente, el efecto antihipertensivo de los BRAs, incluyendo a Olmesartán, puede ser atenuado por los AINEs, inclusive inhibidores selectivos de COX-2.

- Colesevelam: uso concomitante con el secuestrador de ácidos biliares, colesevelam reduce la exposición sistémica y concentración de pico plasmático de Olmesartán.

La administración de Olmesartán por un mínimo de 4 horas antes de colesevelam reduce la interacción medicamentosa.

7. REACCIONES ADVERSAS:

Los diversos estudios realizados al tratamiento con Olmesartán medoxomilo fueron bien tolerados, con una incidencia de eventos adversos similar a placebo. Los eventos generalmente fueron leves, transitorios y no tenían ninguna relación con la dosis de Olmesartán medoxomilo. La frecuencia general de eventos adversos no tiene ninguna relación con la dosis administrada.

El evento adverso más frecuente ($>1/100$ a $<1/10$) fue tontura.

Después de la comercialización de Olmesartán medoxomilo, muy raramente (incidencia $<1/10000$) fueron relatados:

Aparato digestivo: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, enteropatía semejante a enfermedad celíaca y aumento de las enzimas hepáticas; Sistema respiratorio: tos; Sistema urinario: insuficiencia renal aguda, aumento de los niveles de creatinina sérica; Piel y apéndices: rash cutáneo, prurito, edema angioneurótico y edema periférico; Inespecífico: cefalea, mialgia, astenia, fatiga, letargia, indisposición y reacción anafiláctica. Metabólico/nutricional: hiperpotasemia.

8. SOBREDOSIS

Los datos disponibles con relación a sobredosis en seres humanos son limitados. La manifestación más probable de sobredosis es la hipotensión. Si ocurre hipotensión sintomática, el tratamiento de soporte debe ser iniciado. No se sabe si Olmesartán medoxomilo es posible de remover por diálisis.

9. VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN

Normalmente, la dosis inicial recomendada de Olmesartán medoxomilo es de 20 mg una vez al día, cuando se usa como monoterapia. Para pacientes que necesitan de reducción adicional de la presión arterial, la dosis puede ser aumentada hasta 40 mg una vez al día.

Dosis sobre 40 mg no aparentan tener efecto superior.

Los pacientes deben tomar el comprimido entero con un poco de agua potable.

El inicio del efecto antihipertensivo usualmente se manifiesta dentro de una semana y la reducción máxima de la presión arterial en general es obtenida con dos a cuatro semanas de tratamiento con Olmesartán medoxomilo. Ningún ajuste de la dosis inicial es necesario para ancianos, pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o con disfunción hepática leve a moderada. Para pacientes con posible depleción de volumen intravascular (por ejemplo: pacientes tratados con diuréticos, particularmente aquellos con función renal disminuida), insuficiencia renal grave (CLCR < 40 mL/min) o insuficiencia hepática grave, el tratamiento debe ser iniciado bajo cuidadosa supervisión y una dosis inicial inferior debe ser considerada.

Este medicamento no debe ser partido, triturado o masticado.

10. CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en lugar fresco y seco a no más de 30 °C. Proteger de la luz y humedad.