

## INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

**OLMETEC® D**

**Olmesartán medoxomil / Hidroclorotiazida**

**20/12,5 mg – 40/12,5 mg**

Comprimidos recubiertos – Vía Oral

VENTA BAJO RECETA

### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de OLMETEC D 20/12,5 mg contiene: **Olmesartán medoxomil 20 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 20,00 mg; Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 40,00 mg; Lactosa monohidrato 110,70 mg; Hidroxipropilcelulosa 5,00 mg; Estearato de magnesio 1,80 mg; Dióxido de titanio 1,052 mg; Talco 1,12 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 5,76 mg; Óxido de hierro amarillo 0,06 mg; Óxido de hierro rojo 0,008 mg.

Cada comprimido recubierto de OLMETEC D 40/12,5 mg contiene: **Olmesartán medoxomil 40 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 40,00 mg; Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 80,00 mg; Lactosa monohidrato 233,90 mg; Hidroxipropilcelulosa 10,00 mg; Estearato de magnesio 3,60 mg; Dióxido de titanio 1,578 mg; Talco 1,68 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 8,64 mg; Óxido de hierro amarillo 0,09 mg; Óxido de hierro rojo 0,012 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

OLMETEC D es una combinación de un antagonista del receptor de la angiotensina II (subtipo AT<sub>1</sub>), olmesartán medoxomil, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida (HCTZ).

Antihipertensivo. Antagonistas de la angiotensina II y diuréticos, código ATC: C09CA08.

### INDICACIONES

OLMETEC D está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Esta combinación de dosis fijas no está indicada como tratamiento inicial.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de acción

##### Olmesartán medoxomil

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I a través de una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA, quininasa II). La angiotensina II es la principal sustancia presora del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. El olmesartán impide los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II, al bloquear selectivamente la unión de la angiotensina II a los receptores AT<sub>1</sub> en el músculo liso de la pared vascular. Por lo tanto, su acción es independiente de las vías seguidas para la síntesis de angiotensina II.

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

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

#### Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que actúa sobre los mecanismos de reabsorción de electrolitos en los túbulos renales, incrementando en forma directa la excreción de sodio y de cloro en cantidades aproximadamente equivalentes. Indirectamente, la acción diurética de la hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, con el consiguiente aumento de actividad de la renina plasmática, incremento de la secreción de aldosterona, aumento de la excreción urinaria de potasio y disminución del potasio sérico. El eje renina-aldosterna está mediado por la angiotensina II, de modo que la coadministración de un antagonista de los receptores de angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada a estos diuréticos. El mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas no es del todo conocido.

#### **Farmacodinamia**

##### Olmesartán medoxomil

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

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

##### Hidroclorotiazida

Tras la administración oral de hidroclorotiazida la diuresis comienza dentro de las 2 horas, alcanza su valor máximo en aproximadamente 4 horas y se mantiene durante alrededor de 6 a 12 horas.

#### **Interacciones farmacológicas**

##### Hidroclorotiazida

*Alcohol, barbitúricos o narcóticos:* Puede producirse una potenciación de la hipotensión ortostática.

*Relajantes del músculo esquelético, no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina):* Puede presentarse un aumento en la respuesta al relajante muscular.

*Glucósidos digitálicos:* La hipokalemia o la hipomagnesemia inducida por las tiazidas pueden predisponer la toxicidad de la digoxina.

#### **Farmacocinética**

##### Absorción

### *Olmesartán*

El olmesartán medoxomil es bioactivado rápida y completamente a través de la hidrólisis del éster, transformándose en olmesartán durante la absorción en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta de olmesartán es de aproximadamente 26%. Después de la administración oral, la concentración plasmática pico ( $C_{max}$ ) de olmesartán se alcanza en el lapso de 1 a 2 horas. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de olmesartán.

Con posterioridad a la administración de dosis orales únicas de hasta 320 mg y de dosis orales múltiples de hasta 80 mg, el olmesartán presenta una farmacocinética lineal. Los niveles de olmesartán en estado de equilibrio se alcanzan al cabo de 3 a 5 días y con la administración de una sola toma diaria no se produce acumulación plasmática.

### *Hidroclorotiazida*

La biodisponibilidad absoluta estimada de hidroclorotiazida tras la administración oral es de aproximadamente 70%. Las concentraciones plasmáticas pico ( $C_{max}$ ) de hidroclorotiazida se alcanzan dentro de 2 a 5 horas después de la administración oral. No hay ningún efecto clínicamente significativo de los alimentos sobre la biodisponibilidad de hidroclorotiazida.

La farmacocinética de la hidroclorotiazida es proporcional a la dosis en el intervalo de 12,5 a 75 mg.

### Distribución

#### *Olmesartán*

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

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

#### *Hidroclorotiazida*

La hidroclorotiazida se une a la albúmina (40 a 70%) y se distribuye en los eritrocitos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida disminuyen bi-exponencialmente, con una vida media promedio de aproximadamente 2 horas y una vida media de eliminación de aproximadamente 10 horas.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta pero no atraviesa la barrera hemato-encefálica, y se excreta en la leche materna.

### Metabolismo

#### *Olmesartan*

El olmesartán no sufre metabolismo adicional.

#### *Hidroclorotiazida*

La hidroclorotiazida no se metaboliza.

## **Eliminación**

### *Olmesartán*

El olmesartán parece eliminarse en forma bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 13 horas. El clearance plasmático total de olmesartán es de 1,3 l/h, con un clearance renal de 0,6 l/h. Aproximadamente 35% a 50% de la dosis absorbida se recupera en la orina, en tanto que el remanente se elimina en las heces, a través de la bilis.

### *Hidroclorotiazida*

Alrededor del 70% de una dosis administrada por vía oral de hidroclorotiazida se elimina en la orina como fármaco inalterado.

## Poblaciones especiales

### *Olmesartan medoxomil*

*Pacientes pediátricos:* La farmacocinética del olmesartán se estudió en pacientes hipertensos pediátricos de 1 a 16 años. El clearance del olmesartán en pacientes pediátricos fue similar al de los pacientes adultos cuando se ajusta por peso corporal. La farmacocinética de olmesartán no se ha investigado en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

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

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

*Insuficiencia renal:* En los pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones séricas de olmesartán resultaron elevadas en comparación con las de los individuos con función renal normal. En los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $<20$  ml/min), el AUC aproximadamente se triplicó después de la administración repetida. Aún no se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis.

*Insuficiencia hepática:* Se observaron incrementos en el AUC<sub>0- $\infty$</sub>  y la C<sub>máx</sub> en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los valores obtenidos en los controles equivalentes, con un aumento en el AUC de alrededor del 60%.

### *Hidroclorotiazida*

*Insuficiencia renal:* En un estudio en individuos con insuficiencia renal, la vida media de eliminación promedio de la hidroclorotiazida se duplicó en los individuos con deterioro renal leve/moderado (clearance de creatinina  $>30 - <90$  ml/min) y se triplicó en insuficiencia renal severa ( $\leq 30$  ml/min), en comparación con los individuos con función renal normal (depuración de creatinina  $> 90$  ml/min).

## *Interacciones farmacológicas*

### Olmesartán

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

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

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

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

La administración concomitante de olmesartán medoxomilo 40 mg y clorhidrato de colesevelam 3750 mg en sujetos sanos resultó en un 28% de reducción en la  $C_{max}$  y un 39% de reducción en el AUC de olmesartán. Se observaron efectos menores, 4% y 15% de reducción en la  $C_{max}$  y el AUC, respectivamente, cuando se administró olmesartán medoxomilo 4 horas antes de clorhidrato de colesevelam (Ver Interacciones farmacológicas).

### Hidroclorotiazida

*Drogas que alteran la motilidad gastrointestinal:* La biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazídicos puede aumentar con los agentes anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno), al parecer debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y la velocidad del vaciamiento gástrico. Por el contrario, los fármacos procinéticos pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.

*Colestiramina:* En un estudio de interacción farmacológica, la administración de colestiramina 2 hs antes de hidroclorotiazida resultó en una reducción del 70% en la exposición a la hidroclorotiazida. Además, la administración de hidroclorotiazida 2 hs antes de colestiramina, resultó en una reducción del 35% en la exposición a la hidroclorotiazida.

*Litio:* Los diuréticos disminuyen el clearance renal del litio y aumentan el riesgo de toxicidad por litio (Ver Interacciones farmacológicas).

*Agentes antineoplásicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato):* El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis inicial recomendada de OLMETEC D es de 40/12,5 mg una vez al día en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con olmesartán en monoterapia. La dosis puede ser ajustada hasta 40/25 mg si es necesario.

La dosis inicial recomendada de OLMETEC D es de 20/12,5 mg una vez al día en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con hidroclorotiazida en monoterapia o que experimentan reacciones adversas limitantes de la dosis con hidroclorotiazida. La dosis puede ser ajustada hasta 40/25 mg si es necesario.

Los pacientes que toman los componentes individuales (olmesartán e hidroclorotiazida) pueden recibir la dosis correspondiente de OLMETEC D.

## **CONTRAINDICACIONES**

OLMETEC D está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación (Ver Reacciones adversas, Experiencia en estudios clínicos y Experiencia post-comercialización).
- En pacientes con anuria (Ver Advertencias y precauciones, Alteración de la función renal y Reacciones adversas, Experiencia en estudios clínicos).
- Durante el embarazo (Ver Uso en Poblaciones especiales, Uso durante el embarazo).
- El uso concomitante de olmesartan medoxomil con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (Ver Interacciones farmacológicas, Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA)).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Toxicidad fetal**

#### **Embarazo categoría D**

El uso de drogas que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal del feto y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal y la muerte. Los oligohidramnios resultantes pueden estar asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones del esqueleto. Los efectos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. En caso de detectarse la ocurrencia de un embarazo, la administración de OLMETEC D debe interrumpirse lo antes posible (Ver Uso en poblaciones especiales, Uso durante el embarazo).

Las tiazidas atraviesan la placenta y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Las reacciones adversas incluyen ictericia y trombocitopenia fetal o neonatal (Ver Uso en poblaciones especiales, Uso durante el embarazo).

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

En pacientes cuyo sistema renina-angiotensina esté activado, como aquellos con depleción de volumen o de sal (por ej., pacientes en tratamiento con altas dosis de diuréticos), puede ocurrir hipotensión sintomática una vez iniciada la terapia con OLMETEC D. En caso de producirse hipotensión se debe colocar al paciente en posición supina y, si es necesario, debe administrarse una infusión intravenosa de solución salina normal. Una vez que se han corregido los desequilibrios hidroelectrolíticos, OLMETEC D usualmente puede continuarse sin dificultad. La aparición de una respuesta hipotensora transitoria no constituye una contraindicación para el posterior tratamiento.

#### **Alteración de la función renal**

Los diuréticos y las drogas que inhiben el sistema renina-angiotensina pueden causar cambios en la función renal incluyendo falla renal aguda. Los pacientes cuya función renal pueda en parte depender de la actividad del sistema renina-angiotensina (por ej.: pacientes con estenosis de la arteria renal, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva severa, o depleción de volumen) pueden estar particularmente en riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda con OLMETEC D. Controle periódicamente la función renal de estos

pacientes. Considere suspender o discontinuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una disminución clínicamente significativa de la función renal con OLMETEC D (Ver Interacciones farmacológicas).

### **Reacciones de hipersensibilidad**

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

### **Desequilibrios metabólicos y electrolíticos**

OLMETEC D contiene hidroclorotiazida, que puede causar hipokalemia e hiponatremia. La hipomagnesemia puede resultar en hipokalemia que puede ser difícil de tratar a pesar de la repleción de potasio. OLMETEC D también contiene olmesartán, una droga que inhibe el sistema renina-angiotensina (SRA). Las drogas que inhiben el SRA pueden provocar hiperkalemia. Controle periódicamente los electrolitos séricos.

La hidroclorotiazida puede alterar la tolerancia a la glucosa y elevar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

En algunos pacientes, el tratamiento con tiazidas puede producir hiperuricemia o precipitar una crisis de gota.

La hidroclorotiazida disminuye la excreción urinaria de calcio y puede causar elevaciones de calcio sérico. Controle los niveles de calcio.

### **Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado**

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, 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 consiste en discontinuar la hidroclorotiazida lo más rápido posible. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos si la presión intraocular permanece sin controlar. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir una historia de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

### **Lupus Eritematoso Sistémico**

Los diuréticos tiazídicos promueven la exacerbación o activación del Lupus Eritematoso Sistémico.

### **Enteropatía similar a esprue**

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

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **Agentes que aumentan el potasio sérico**

La coadministración de OLMETEC D con otras drogas que elevan los niveles de potasio séricos pueden provocar hiperkalemia. Controle el potasio sérico en estos pacientes.

### **Litio**

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

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

#### *Olmesartan medoxomil*

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

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

#### *Hidroclorotiazida*

En algunos pacientes, la administración de un AINE puede reducir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Por lo tanto, controle la presión arterial.

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

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

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

### **Clorhidrato de colesevelam**

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

### **Uso de hidroclorotiazida con otras drogas**

Cuando se administran en forma conjunta, los siguientes fármacos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

*Fármacos antidiabéticos (insulina e hipoglucemiantes orales):* puede requerirse un ajuste de la dosis de la medicación antidiabética.

*Resinas de intercambio iónico:* Espaciar la dosis de hidroclorotiazida y resinas de intercambio iónico (por ejemplo, colestiramina, colestipol) de tal manera que la hidroclorotiazida sea administrada por lo menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas puede potencialmente minimizar la interacción (Ver Farmacología).

*Corticoesteroides, ACTH:* intensificación de la depleción de electrolitos, particularmente hipokalemia.

## **USO EN POBLACIONES ESPECIALES**

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

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

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

### **Uso durante la lactancia**

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

### **Uso en pacientes pediátricos**

Neonatos con antecedentes de exposición en el útero a OLMETEC D:

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

La seguridad y la eficacia de OLMETEC D en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

### **Uso en pacientes geriátricos**

Los estudios clínicos de olmesartan medoxomil e hidroclorotiazida no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 o más años de edad como para determinar si responden de una forma distinta a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias entre las respuestas de pacientes ancianos y jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes de edad avanzada debe hacerse en forma cautelosa. Normalmente se debe comenzar con la mínima dosis efectiva, considerando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes o de tratamiento con otros fármacos.

El olmesartán y la hidroclorotiazida se excretan sustancialmente por riñón; por tal motivo, el riesgo de reacciones tóxicas a OLMETEC D puede ser mayor en los pacientes con disminución de la función renal.

### **Uso en insuficiencia renal**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OLMETEC D en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina  $\leq$  30 ml/min). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 60-90 ml/min) o insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-60 ml/min).

### **Uso en insuficiencia hepática**

#### *Olmesartán medoxomil*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con enfermedad hepática de leve a severa.

#### *Hidroclorotiazida*

En pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas con OLMETEC D se describen en otra parte:

- Hipotensión en pacientes con depleción de volumen o de sal (Ver Advertencias y precauciones, Hipotensión en pacientes con depleción de volumen o de sal)
- Alteración de la función renal (Ver Advertencias y precauciones, Alteración de la función renal)
- Reacciones de hipersensibilidad (Ver Advertencias y precauciones, Reacciones de hipersensibilidad)
- Desequilibrios metabólicos y electrolíticos (Ver Advertencias y precauciones, Desequilibrios metabólicos y electrolíticos)
- Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado (Ver Advertencias y precauciones, Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado)
- Lupus Eritematoso Sistémico (Ver Advertencias y precauciones, Lupus Eritematoso Sistémico)
- Enteropatía similar a esprue (Ver Advertencias y precauciones, Enteropatía similar a esprue)

### **Experiencia en estudios clínicos**

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

#### *Olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida*

La seguridad del uso concomitante de olmesartan medoxomil e hidroclorotiazida ha sido evaluada en 1243 pacientes hipertensos. El tratamiento con olmesartan medoxomil e hidroclorotiazida fue bien tolerado, con una incidencia de eventos adversos similar a la del placebo. Los eventos fueron generalmente leves, transitorios, y no tuvieron relación con la dosis de olmesartan medoxomil e hidroclorotiazida.

En todos los ensayos, la tasa de abandono del tratamiento debido a eventos adversos en los pacientes hipertensos tratados con la combinación fue del 2% (25/1243), comparado con 2% en los pacientes tratados con placebo (7/342).

En un ensayo clínico factorial controlado con placebo de olmesartan medoxomil (2,5 a 40 mg) e hidroclorotiazida (12,5 a 25 mg), los siguientes eventos adversos ocurrieron en más del 2% de los pacientes, y más a menudo con la combinación de olmesartan medoxomil e hidroclorotiazida que con el placebo.

**Tabla 1: Reacciones adversas en un estudio clínico factorial en pacientes con hipertensión**

	Olmesartán/HCTZ (N=247) (%)	Olmesartán (N = 125) (%)	HCTZ (N = 88) (%)	Placebo (N = 42) (%)
Nauseas	3	2	1	0
Hiperuricemia	4	0	2	2
Mareos	9	1	8	2
Infección de tracto respiratorio superior	7	6	7	0

A continuación se enumeran otros eventos adversos, atribuibles o no al tratamiento, que fueron informados con una incidencia mayor del 1% en más de 1.200 pacientes hipertensos tratados con olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida en ensayos controlados o abiertos.

*Generales:* dolor torácico, lumbalgia, edema periférico.

*Sistema nervioso/ central y periférico:* vértigo.

*Aparato digestivo:* dolor abdominal, dispepsia, gastroenteritis, diarrea.

*Hígado y vías biliares:* aumento de AST, ALT y GGT.

*Metabolismo y nutrición:* aumento de CPK.

*Musculoesquelético:* artritis, artralgia, mialgia.

*Aparato respiratorio:* tos.

*Piel y anexos:* erupción cutánea.

*Aparato urinario:* hematuria.

Se informó edema facial en 2 de 1243 pacientes que recibieron olmesartan medoxomil e hidroclorotiazida. Con antagonistas del receptor de angiotensina II, incluido OLMETEC D, se ha reportado angioedema.

#### *Hidroclorotiazida*

Otros eventos adversos comunicados con la hidroclorotiazida fueron:

*Generales:* debilidad.

*Aparato digestivo:* pancreatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática), sialoadenitis, cólicos, irritación gástrica.

*Hematología:* anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia.

*Hipersensibilidad:* púrpura, fotosensibilidad, urticaria, angéitís necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), fiebre, distress respiratorios incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas.

*Metabolismo y nutrición:* glucosuria, hiperuricemia.

*Musculoesquelético:* contracturas musculares.

*Sistema nervioso/ central y periférico:* inquietud.

*Aparato urinario:* disfunción renal, nefritis intersticial.

*Piel:* eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa incluyendo necrólisis epidérmica tóxica.

*Órganos de los sentidos:* visión borrosa transitoria, xantopsia.

#### Parámetros de laboratorio

*Creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre (BUN):* En ensayos clínicos controlados se observaron elevaciones menores en el BUN y en la creatinina sérica en el 1,7% y 2,5% respectivamente, de los pacientes que tomaban olmesartan e hidroclorotiazida y 0% y 0% respectivamente, en los que recibieron placebo.

#### **Experiencia post-comercialización**

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-aprobación de olmesartan e hidroclorotiazida. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco:

*Generales:* astenia.

*Gastrointestinales:* vómitos.

*Metabólicas:* hiperkalemia.

*Musculoesquelético:* rabdomiólisis.

*Piel y anexos:* alopecia, prurito.

Los datos de un ensayo controlado y un estudio epidemiológico han sugerido que altas dosis de olmesartán pueden aumentar el riesgo cardiovascular (CV) en pacientes diabéticos, pero los datos globales no son concluyentes. El estudio controlado con placebo, doble ciego aleatorizado ROADMAP (Randomized Olmesartán and Diabetes Micro/Albuminuria Prevention trial, n = 4447) examinó el uso de olmesartán, 40 mg al día, frente a placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, normoalbuminuria, y por lo menos un factor de riesgo adicional para enfermedad cardiovascular. El estudio alcanzó su objetivo primario, retraso en la aparición de la microalbuminuria, pero el olmesartán no tuvo ningún efecto beneficioso sobre la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). Hubo un hallazgo de un aumento de la mortalidad CV

(adjudicada a muerte cardíaca súbita, infarto de miocardio fatal, accidente cerebrovascular fatal, muerte por revascularización) en el grupo de olmesartán en comparación con el grupo placebo (15 olmesartán vs. 3 placebo, HR 4,9, intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,4-17), pero el riesgo de infarto de miocardio no fatal fue menor con olmesartán (HR 0,64, IC del 95% 0,35-1,18).

El estudio epidemiológico incluyó pacientes de 65 años y mayores con una exposición general de > 300.000 pacientes-año. En el subgrupo de pacientes diabéticos que reciben altas dosis de olmesartán (40 mg/d) durante >6 meses, parece haber un incremento del riesgo de muerte (HR 2,0, IC del 95% 1,1-3,8) en comparación con pacientes similares que toman otros bloqueantes de los receptores de la angiotensina. Por el contrario, el uso de altas dosis de olmesartán en pacientes no diabéticos parece estar asociada con un menor riesgo de muerte (HR 0,46, IC del 95% 0,24-0,86) en comparación con pacientes similares que toman otros bloqueantes de los receptores de angiotensina. No se observaron diferencias entre los grupos que recibieron dosis más bajas de olmesartán en comparación con otros bloqueantes de la angiotensina o los que recibieron terapia de <6 meses.

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

## **TOXICOLOGIA NO CLINICA**

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

#### *Olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida*

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis con olmesartán medoxomil en combinación con hidroclorotiazida.

La combinación de olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida en una relación 20:12,5 arrojó resultados negativos en la prueba de mutación reversa en *Salmonella-Escherichia coli* /microsomas de células de mamíferos hasta alcanzar la concentración máxima recomendada para los ensayos estándar en placa. Se evaluó la actividad clastogénica de olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida en forma individual y en las combinaciones 40:12,5, 20:12,5 y 10:12,5 utilizando el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de pulmón de hámster chino. Se observó una respuesta positiva para cada compuesto y la combinación. Sin embargo, no se detectó sinergismo de la actividad clastogénica entre olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida con ninguna de las combinaciones estudiadas. Olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida, administrado en forma oral en una relación 20:12,5, presentó resultados negativos *in vivo* en el test de micronúcleos en eritrocitos de médula ósea de ratón, con dosis de hasta 3144 mg/kg.

No se han realizado estudios de trastornos de la fertilidad con olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida.

#### *Olmesartán medoxomil*

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

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

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

#### *Hidroclorotiazida*

No hubo evidencia de potencial carcinogénico de la hidroclorotiazida en ratones hembras (con dosis de hasta 600 mg/kg/día, aproximadamente) ni en ratas hembras o machos (con dosis de hasta 100 mg/kg/día, aproximadamente) en los estudios de alimentación de dos años en ratones y ratas llevados a cabo bajo los auspicios del NTP (National Toxicology Program). El NTP, sin embargo, halló evidencia ambigua de carcinogénesis hepática en ratones machos.

La hidroclorotiazida no fue genotóxica *in vitro* en el test de mutagenicidad de Ames en *Salmonella typhimurium* cepas TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 y TA 1538, ni en el test de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino. Tampoco fue genotóxica *in vivo* en ensayos que utilizaron cromosomas de células germinales de ratón, cromosomas de médula ósea de hámster chino, o el gen de carácter letal recesivo ligado al sexo de *Drosophila*. Se obtuvieron resultados positivos *in vitro* utilizando el ensayo de intercambio de cromátides hermanas (clastogenicidad) en células de ovario de hámster chino, el ensayo de mutagenicidad en células de linfoma de ratón, y el ensayo de no disyunción en *Aspergillus nidulans*.

La hidroclorotiazida no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de ratones y ratas de ambos sexos en estudios donde estas especies fueron expuestas, a través de la dieta, a dosis de hasta 100 y 4 mg/kg, respectivamente, antes del apareamiento y durante toda la gestación.

#### **Toxicidad en el desarrollo**

##### *Olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida*

No se observaron efectos teratogénicos cuando se administraron combinaciones 1,6:1 de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida a ratonas preñadas a dosis orales de hasta 1625 mg/kg/día (122 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) o a ratas preñadas a dosis orales de hasta 1625 mg/kg/día (280 veces la DMRH sobre una base de mg/m<sup>2</sup>). En las ratas, sin embargo, los pesos fetales a 1625 mg/kg/día (una dosis tóxica, a veces letal en hembras adultas) fueron significativamente más bajos que en los controles. La dosis a la que no se observó efectos de toxicidad en el desarrollo en ratas, 162,5 mg/kg/ día, es de alrededor de 28 veces la DMRH de OLMETEC D (olmesartán medoxomil 40 mg/hidroclorotiazida 25 mg/día), sobre una base de mg/m<sup>2</sup>.

## **SOBREDOSIS**

### *Olmesartán medoxomil*

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

No se observó letalidad en los estudios de toxicidad aguda en ratones y ratas que recibieron dosis orales de hasta 2000 mg/kg de olmesartán medoxomil. La dosis oral letal mínima de olmesartán medoxomilo en perros fue mayor que 1500 mg/kg.

### *Hidroclorotiazida*

Los signos y síntomas de sobredosis más comúnmente observados en seres humanos son los causados por la depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y por la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si además se han administrado digitálicos, la hipokalemia puede incrementar el riesgo de arritmias cardíacas. El grado en que se elimina la hidroclorotiazida por hemodiálisis no se ha establecido. La LD<sub>50</sub> oral de hidroclorotiazida es mayor que 10 g/kg en ratones y ratas.

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

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

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

## **PRESENTACIONES**

OLMETEC D 20/12,5: Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

OLMETEC D 40/12,5: Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

Mantener el producto en el envase original.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.833.

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

INDUSTRIA BRASILEIRA.

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

Última revisión ANMAT: Dic/2017

MK8332A-ARG-2017-014493

Versión FDA – Febrero 2016