

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ILTUX HCT 20/12.5

ILTUX HCT 40/12.5

ILTUX HCT 40/25

Comprimidos Recubiertos

COMPOSICIÓN

*Cada comprimido recubierto de **Itux 20/12.5** contiene:*

Olmesartan Medoxomilo 20,0 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes: Povidona, Croscarmelosa Sódica, Celulosa Microcristalina, Dióxido de Silicio Coloidal, Lactosa, Estearato de Magnesio, Óxido de Hierro Amarillo, Óxido de Hierro Rojo, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Polisorbato 80.

*Cada comprimido recubierto de **Itux 40/12.5** contiene:*

Olmesartan Medoxomilo 40,0 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes: Povidona, Croscarmelosa Sódica, Celulosa Microcristalina, Dióxido de Silicio Coloidal, Lactosa, Estearato de Magnesio, Óxido de Hierro Amarillo, Óxido de Hierro Rojo, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Polisorbato 80.

*Cada comprimido recubierto de **Itux 40/25** contiene:*

Olmesartan Medoxomilo 40,0 mg

Hidroclorotiazida 25,0 mg

Excipientes: Povidona, Croscarmelosa Sódica, Celulosa Microcristalina, Dióxido de Silicio Coloidal, Lactosa, Estearato de Magnesio, Óxido de Hierro Amarillo, Óxido de Hierro Rojo, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Polisorbato 80.

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA

Antihipertensivo

ACCIÓN (FARMACOLOGÍA Y/O TERAPÉUTICA A LOS MODOS DE ACCIÓN) DEL MEDICAMENTO EN EL HOMBRE

Olmesartán medoxomilo:

Antagonistas de angiotensina II.

Olmesartán medoxomilo es un potente antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (tipo AT₁) activo por vía oral. Es esperable el bloqueo de todas las acciones de la angiotensina II mediadas por los receptores AT₁ independientemente del origen o la ruta de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT₁) produce aumento de los niveles plasmáticos de renina y de las concentraciones de angiotensina I y II, y disminución de las concentraciones plasmáticas de aldosterona.

La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel fundamental en la fisiopatología de la hipertensión vía receptores de tipo 1 (AT₁).

En hipertensión, Olmesartán medoxomilo produce una disminución dosis-dependiente y de larga duración de la presión arterial. No hay indicios de hipotensión tras la primera dosis, ni de taquifilaxia durante el tratamiento prolongado, ni de efecto hipertensivo de rebote tras la interrupción del tratamiento.

La administración una vez al día de Olmesartán medoxomilo proporciona una disminución eficaz y gradual de la presión arterial durante el intervalo de dosis de 24 horas. La administración una vez al día produjo una disminución de la presión arterial similar a la de la administración dos veces al día con la misma dosis total diaria.

Con el tratamiento continuado, las reducciones máximas de la presión arterial se alcanzaron a las 8 semanas del inicio del tratamiento, si bien el efecto reductor de la presión arterial ya fue evidente después de 2 semanas de tratamiento. En caso de utilización junto con hidroclorotiazida, la disminución de la presión arterial es aditiva y la administración conjunta es bien tolerada.

El efecto de Olmesartán sobre la mortalidad y morbilidad no es todavía conocido.

Hidroclorotiazida:

La Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que actúa sobre los mecanismos de reabsorción de electrolitos en los túmulos 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-aldosterona está mediado por la angiotensina II, de modo que la co-administración de un antagonista de los receptores II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada a las tiazidas. El mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas no es del todo conocido.

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.

DESTINO EN EL ORGANISMO (FARMACOCINÉTICA)

Olmesartán medoxomilo:

Absorción y distribución:

Olmesartán medoxomilo es un profármaco que se convierte rápidamente en un metabolito farmacológicamente activo, Olmesartán, por acción de esterasas en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción por el tracto gastrointestinal.

No se ha detectado Olmesartán medoxomilo sin metabolizar ni ninguna fracción molecular de medoxomilo de cadena lateral sin metabolizar en plasma o en heces. La biodisponibilidad absoluta media de los comprimidos de Olmesartán fue del 25,6%.

La concentración plasmática máxima (C_{max}) media de Olmesartán se alcanza aproximadamente a las 2 horas tras la administración oral de Olmesartán medoxomilo. Las concentraciones plasmáticas de Olmesartán aumentan de forma lineal al aumentar a su vez las dosis orales únicas hasta aproximadamente 80 mg.

Los alimentos tienen un efecto mínimo sobre la biodisponibilidad de Olmesartán, por lo que Olmesartán medoxomilo se puede administrar con o sin alimentos.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de Olmesartán en función del sexo.

Olmesartán presenta un grado de unión a proteínas plasmáticas elevado (99%), pero son escasas las potenciales interacciones clínicamente relevantes por desplazamiento de la fijación a proteínas entre Olmesartán y otros fármacos administrados conjuntamente que presentan una elevada fijación a proteínas (lo cual se confirma por la ausencia de interacción clínicamente significativa entre Olmesartán medoxomilo y warfarina). El grado de unión de Olmesartán a las células sanguíneas es insignificante. El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa es bajo (16 – 29 L).

Metabolismo y eliminación:

El aclaramiento plasmático total fue 1,3 L/h (CV, 19%) y fue relativamente bajo comparado con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 L/h).

Tras una dosis oral única de Olmesartán medoxomilo marcado con ^{14}C , se excretó en orina un 10 - 16% de la radioactividad administrada (en su mayor parte a las 24

horas de la administración de la dosis) y el resto de la radioactividad recuperada se excretó en las heces. En función de la disponibilidad sistémica del 25,6%, se puede calcular que la cantidad absorbida de Olmesartán se depura tanto por excreción renal (aproximadamente el 40%) como por excreción hepatobiliar (aproximadamente el 60%). Toda la radioactividad recuperada correspondió a Olmesartán. No se detectó ningún otro metabolito significativo. La recirculación enterohepática de Olmesartán es mínima. Puesto que una gran proporción de Olmesartán se excreta por vía biliar, el uso en pacientes con obstrucción biliar está contraindicado.

La semivida de eliminación terminal de Olmesartán estuvo comprendida entre 10 y 15 horas tras la administración oral de dosis múltiples. El estado estacionario se alcanzó tras las primeras dosis y no se observó acumulación tras 14 días de administración repetida. El aclaramiento renal fue aproximadamente de 0,5 – 0,7 L/h y fue independiente de la dosis.

Hidroclorotiazida:

Cuando se evaluaron las concentraciones plasmáticas durante por lo menos 24 horas, la vida media varió entre 5,6 y 14,8 horas. La Hidroclorotiazida no es metabolizada por el riñón, pero se excreta rápidamente a través del mismo.

Al menos el 61% de una dosis oral se elimina inmodificada por orina dentro de las 24 horas. La droga atraviesa la placenta pero no atraviesa la barrera hematoencefálica, y se excreta en la leche materna.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Ancianos:

En pacientes hipertensos, el AUC en el estado estacionario aumentó aproximadamente un 35% en los pacientes ancianos (65 – 75 años) y aproximadamente un 44% en los pacientes muy ancianos (>75 años) en comparación con el grupo de menor edad. Esta diferencia puede estar en parte relacionada con una disminución de la función renal en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, el AUC en el estado estacionario aumentó un 62%, 82% y 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con sujetos sanos (ver *Posología y forma de administración, Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Insuficiencia hepática:

Tras la administración oral única, los valores del AUC de Olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fueron un 6% y un 65% superiores, respectivamente, que los valores en los controles sanos. La fracción no unida de Olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en

pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada fue 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

INDICACIONES Y USOS CLÍNICOS:

La combinación de Olmesartán medoxomilo e Hidroclorotiazida se indica para el tratamiento de la hipertensión arterial.

En combinación a dosis fijas no están indicadas para el inicio de la terapia.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

Hipersensibilidad al Olmesartan medoxomilo, o a cualquiera de los excipientes del producto.

Embarazo y lactancia.

Anuria (no está recomendada debido al componente hidroclorotiazida)

Hipersensibilidad a las drogas sulfonamidas

Insuficiencia hepática moderada a severa, colestasis y desórdenes obstructivos biliares.

Hipokalemia, hipercalcemia, hiponatrenia y síntomas de hiperuricemia refractarias.

INTERACCIONES:

Alcohol o analgésicos, estupefacientes o barbitúricos (la administración concurrente de la combinación olmesartan e hidroclorotiazida puede portenciar la hipotensión ortostática).

Agentes antidiabéticos o insulina (la hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones de la glucosa en sangre; puede llegar a necesitarse un ajuste en la dosis de la medicación antidiabética).

Antiinflamatorios no esteroides (AINES) (pueden disparar antagonismo con los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de la hidroclorotiazida; los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para confirmar que el efecto deseado se está obteniendo).

Colestiramina o colestipol (la colestiramina o el colestipol pueden inhibir la absorción gastrointestinal de hidroclorotiazida hasta un 85% y un 43%, respectivamente).

Corticosteroides o ACTH (el uso concurrente de hidroclorotiazida puede intensificar la disminución de electrolitos, particularmente hipokalemia).

Medicamentos que generan hipotensión, otros (Ver *Apéndice II*) (el uso concurrente de la combinación de olmesartan e hidroclorotiazida puede producir efectos de hipotensión aditiva)

Litio (el uso concurrente de la combinación de olmesartan e hidroclorotiazida no está recomendado; la hidroclorotiazida puede reducir el clearance renal de litio y aumentar el riesgo de toxicidad por litio).

Relajantes musculares (posible aumento del nivel de respuesta al relajante muscular).

Simpatomiméticos, tales como norepinefrina (la combinación de olmesartan e hidroclorotiazida puede disminuir la respuesta a los agentes simpatomiméticos)

Alteraciones de los valores de laboratorio:

Con valores fisiológicos:

Bilirrubina sérica y enzimas hepáticas (pueden elevar la bilirrubina sérica y las enzimas del hígado)

Nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina sérica (incrementos a más del 50%).

Calcio sérico (pueden aumentarse sus concentraciones).

Colesterol y triglicéridos (pueden aumentar las concentraciones en suero).

Magnesio sérico (pueden disminuir sus concentraciones).

Fosfoquinasa (puede aumentar).

Potasio sérico (pueden aumentar o disminuir las concentraciones, especialmente con diuresis energética, cuando hay cirrosis o luego de una terapia prolongada).

PRECAUCIONES EN EL USO:

Se deben considerar los riesgos beneficios cuando se presente el siguiente problema médico:

Todos los medicamentos que actúan sobre el sistema renina angiotensina pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. Itux HCT no debe ser usado durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva, severa. (El tratamiento con inhibidores de ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina ha sido asociado con oliguria, azotemia, falla renal aguda y/o fallecimiento).

La insuficiencia hepática. (Puede aumentar la Cmax de Olmesartán y puede aumentar la AUC de Olmesartán en un 60%).

Estenosis arterial renal, unilateral o bilateral o Daño en la función renal. (Incremento en la creatinina sérica o en las concentraciones de urea en pacientes con estenosis arterial renal que han sido tratados con inhibidores de ECA y se pueden anticipar resultados similares con Olmesartán; puede elevar las concentraciones séricas de Olmesartán con un AUC aproximadamente triplicado en pacientes con daño renal severo (clearance de creatinina <20 mL por minuto); se han asociado cambios en la función renal como resultado de la inhibición del sistema aldosterona-angiotensina-renina asociado con oliguria, azotemia progresiva, falla renal aguda y/o fallecimiento en pacientes susceptibles.

Disminución de la sal o Disminución del volumen. (Puede incrementar el riesgo de hipotensión sintomática, se recomienda una supervisión médica cercana; se debe considerar la administración inicial de una dosis baja).

Morbilidad y Mortalidad Fetal y Neonatal: Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina angiotensina pueden causar morbilidad y mortalidad fetal cuando se administra a la mujer embarazada así como cuando se administran medicamentos diuréticos tiazídicos. Cuando se detecta un embarazo, la administración de Itux HCT debe suspenderse lo antes posible. Como no existe experiencia clínica con su uso durante el embarazo, este medicamento aparece contraindicado durante el embarazo.

Reacciones de Hipersensibilidad: Las reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con hidroclorotiazida pueden presentarse en aquellos que tengan o no alergia o asma bronquial pero son más frecuentes en pacientes asmáticos.

Lupus Eritematoso Sistémico: Los diuréticos tiazídicos pueden provocar o exacerbar o activar un lupus eritematoso sistémico.

Hipotensión Sintomática:

Un paciente que está recibiendo Itux HCT debe ser informado de la posibilidad de que sufra mareos, especialmente durante los días iniciales de la terapia y debe ser informado al médico tratante. El paciente debe ser advertido que si ocurre un

síncope, el Itlux HCT debe suspenderse hasta que el médico haya sido consultado.

Todos los pacientes deben ser prevenidos sobre la importancia de tomar una cantidad adecuada de líquido, prevenirse contra la transpiración excesiva, diarrea o vómitos, todo lo cual puede provocar una caída excesiva de la presión arterial con las mismas consecuencias de mareos y posiblemente síncope.

Insuficiencia de la Función Renal:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina/angiotensina/aldosterona, puede suponerse que habrá alteraciones en la función renal en las personas susceptibles que están siendo tratadas con Itlux HCT. En pacientes cuya función renal dependa de la actividad del sistema renina/angiotensina/aldosterona (ejemplo: en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa) el tratamiento con enzimas inhibitorias de la conversión de angiotensina y de los receptores agonistas de angiotensina, se ha asociado a oliguria y/o azotemia progresiva, y en un pequeño número de casos con insuficiencia renal aguda y muerte.

Hidroclorotiazida

Mutagenesis: Se obtuvieron resultados positivos de los ensayos in vitro CHO de intercambio de cromátidas hermanas (clastogenesis) y en el de la célula de linfoma de ratón (mutagenesis) en concentraciones de hidroclorotiazida desde 43 a 1300 mcg por ml, y en el ensayo no-disyunción *Aspergillus nidulans* en una concentración no especificada. Otros tests de mutagenesis fueron negativos.

Uso durante el embarazo: Se deben comunicar a las mujeres en edad fértil los riesgos de la exposición durante el segundo y tercer trimestre del embarazo a drogas que actúen sobre el sistema renina-angiotensina y también se debe avisar que estas consecuencias no parecen resultar de la exposición intrauterina al fármaco que estuvo limitado al primer trimestre.

Los médicos deben ser informados de la ocurrencia de un embarazo a la brevedad. Las drogas que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad y muerte fetal o neonatal, cuando se las administra a mujeres embarazadas, tal como se ha comunicado en la literatura en pacientes que estaban recibiendo inhibidores de la ECA. Cuando se detecte el embarazo, la administración de Olmesartán medoxomilo se debe discontinuar tan pronto como sea posible y debería considerarse la administración de terapias alternativas. No hay experiencia del uso de Olmesartán medoxomilo en mujeres embarazadas.

Hidroclorotiazida

Uso durante el embarazo: La hidroclorotiazida no produce efectos adversos en la fertilidad de ratones y ratas de ambos sexos en dosis que llegan hasta los 100 mg/kg y 4 mg/kg, respectivamente.

Se recomienda que los infantes expuestos en el útero a la combinación de olmesartan e hidroclorotiazida se controlen atentamente por hipotensión, oliguria e hiperkalemia. La oliguria se debe tratar con el apoyo de la presión sanguínea y la perfusión renal. Si se observan oligohidramnios, la combinación de olmesartan e hidroclorotiazida se debe discontinuar, a menos que le esté salvando la vida a la madre. Los oligohidramnios, de todas maneras, pueden no aparecer hasta después de que el feto tenga un daño irreversible continuo.

No existe experiencia clínica del uso de la combinación de olmesartan e hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. No se observaron efectos teratogénicos en ratones o ratas embarazadas a las que se les administró 1625 mg/kg por día. Sin embargo, las ratas embarazadas experimentaron una disminución en el peso del cuerpo fetal.

Los diuréticos tiazidas atraviesan la placenta y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Existe un riesgo de ictericia neonatal, trombocitopenia, y posiblemente otros efectos adversos.

Lactancia: Se desconoce si Olmesartán se excreta en la leche materna. Por tanto, el uso de Olmesartán medoxomilo está contraindicado durante la lactancia materna (ver *Contraindicaciones*).

La Hidroclorotiazida se distribuye en la leche materna. Se debería tomar una decisión con respecto a discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre y el potencial para los efectos adversos en el infante lactante.

Uso en pediatría: No hay información disponible en cuanto a la relación de la edad con la combinación de olmesartan e hidroclorotiazida en pacientes pediátricos. La seguridad y la eficacia no se han establecido.

Uso en geriatría: Los estudios de la combinación de olmesartan e hidroclorotiazida han incluido un número limitado de pacientes de 65 años de edad o más. No se han identificado problemas específicos geriátricos que limitarían el uso de la combinación de olmesartan e hidroclorotiazida en gerontes. La selección de la dosis para un paciente geronte, debe ser cuidadosa, en general comenzando por la menor parte del rango de la dosis

REACCIONES ADVERSAS:

Puede manifestarse aturdimiento, especialmente durante los primeros días de la terapia. Los pacientes deben informar siempre esto al médico.

Aquellos que necesitan atención médica únicamente si persisten o si son molestos:

Incidencia más frecuente: Mareos; infección del tracto respiratorio superior

Incidencia menos frecuente: Hiperuricemia; náuseas.

Frecuencia desconocida: Dolor abdominal; artralgia; artritis; azotemia; dolor de espalda; dolor torácico; creatina kinasa elevada; tos; diarrea; dispepsia; desequilibrio de los electrolitos; edema facial; gastroenteritis; hematuria; hiperglucemia; hiperkalemia; hiperlipidemia; hipokalemia; aturdimiento; mialgia; oliguria; edema periférico; hipotensión postural; erupción; síncope, vértigo.

SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:

Efectos Clínicos de la sobredosis:

Bradycardia, debida a estimulación vagal, deshidratación, depleción electrolítica, hipotensión, taquicardia.

Tratamiento de la sobredosis: El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN (POSOLOGÍA):

Dosis usual en adultos

Antihipertensivo: Oral, 1 comprimido (20 mg/12,5 mg) una vez al día. Puede incrementarse cada 2 semanas a 40 mg del componente de Olmesartan medoxomilo una vez por día.

Itlux HCT puede administrarse con o sin alimentos.

Limite de prescripción en adultos.

Olmesartan medoxomilo en dosis mayores de 40 mg no parecen tener mayor efecto. Dos dosis diarias no ofrecen una ventaja sobre una dosis diaria.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste con clearance de Creatinina > 30 mL/min. Con daño renal mayor debe considerarse el cambio a diuréticos de asa por lo que no se recomienda el uso de Olmesartán medoxomilo/Hidroclorotiazida.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis.

Dosis pediátrica usual: No ha sido establecida la seguridad y la eficacia.



Dosis geriátrica: Ver dosis en adultos.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos