

Nº Ref.:MT1240265/19

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 21442/19

JMC/ANA/shl

Santiago, 25 de septiembre de 2019

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Vania Danae Silva Sepúlveda, Responsable Técnico y D. Rahul Bhat, Representante Legal de Ascend Laboratories S.P.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1240265, de fecha de 2 de septiembre de 2019, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 2 de septiembre de 2019, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, registro sanitario Nº F-22092/15.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2019090271740493, emitido por Tesorería General de la República con fecha 2 de septiembre de 2019; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de información al profesional para el producto farmacéutico OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, registro sanitario Nº F-22092/15, concedido a Ascend Laboratories S.P.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE
JEFA (S) SUBDEPTO. AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. GUISELA ZURICH RESZCZYNSKI

JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO:

Cada comprimido recubierto contiene:

Olmesartán medoxomilo 20 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes: c.s.

Excipientes: ~~Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina 102, Low Substituted Hydroxipropilcelulosa, Hidroxipropilcelulosa, Ácido esteárico, Estearato de magnesio, Recubrimiento polimérico amarillo (Hipromelosa, Polietilenglicol, Talco, Dióxido de Titanio, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo), c.s.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en registro sanitaria.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA:

Antagonistas de la angiotensina II-diuréticos

Código ATC: C09DA08

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPARTAMENTO AUTORIZACIONES	
Y REGISTRO SANITARIO	
FECHA	26/09/19
N° REF	MT 12 40265/19
FIRMA PROFESIONAL	

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

El Olmesartán medoxomilo es una prodroga que durante la absorción en el tracto gastrointestinal es hidrolizada, dando lugar a Olmesartán, el compuesto biológicamente activo.

Olmesartán Medoxomilo es un antagonista potente y selectivo del receptor para angiotensina II con actividad por vía oral. La angiotensina II es el principal agente presor del sistema reninaangiotensina, 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 Medoxomilo de 2.5 a 40 mg inhibieron la respuesta presora 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 Medoxomilo a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

sujetos sanos o pacientes hipertensos. La administración de Olmesartán Medoxomilo 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 Medoxomilo e hidroclorotiazida produce reducciones aditivas de la presión sanguínea que casi siempre aumentan con la dosis de cada componente. El retiro del tratamiento con Olmesartán Medoxomilo, con o sin tratamiento concomitante con hidroclorotiazida, no causó hipertensión de rebote.

FARMACOCINÉTICA:

La administración concomitante de Olmesartán Medoxomilo 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 Medoxomilo 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 Medoxomilo; las concentraciones plasmáticas de Olmesartán aumentan en forma más o menos lineal conforme se incrementan las dosis orales única o repetidas en el intervalo terapéutico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 Medoxomilo 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 Medoxomilo 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 terminal 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Ancianos. En pacientes caucásicos, el AUC 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 AUC 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 AUC 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

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas en estudios en los que se administró Olmesartán Medoxomilo 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 Medoxomilo 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.

INDICACIONES Y USOS:

Tratamiento de la hipertensión cuando la monoterapia con Olmesartán medoxomilo o hidroclorotiazida, por sí solos, no son suficientes para controlar adecuadamente la presión arterial.

OTÓRGUENSE A ESTE PRODUCTO FARMACÉUTICO LA CONDICIÓN DE EQUIVALENTE TERAPÉUTICO

CONTRAINDICACIONES:

Olmesartán Medoxomilo-hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes hipersensibles a los excipientes de la formulación o que son hipersensibles a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que la hidroclorotiazida es un fármaco derivado de la sulfonamida).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Las pacientes que inician un embarazo deben suspender el uso de Olmesartán Medoxomilo-hidroclorotiazida lo antes posible, a menos que no pueda encontrarse una alternativa a una acción farmacológica en el sistema renina-angiotensina.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay experiencia con el uso de Olmesartán Medoxomilo-hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones y ratas con este fármaco combinado 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 Medoxomilo-hidroclorotiazida debe suspenderse lo antes posible.

Lactancia

No se sabe si Olmesartán se excreta en la leche materna, 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 fármaco.

REACCIONES ADVERSAS:

Neoplasias benignas malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos). Frecuencia "no conocida": Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (> 50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (-25000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (-100000 mg).

Olmesartán Medoxomilo-hidroclorotiazida

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

Olmesartán Medoxomilo

Experiencia en estudios clínicos: el mareo se reporta con frecuencia (incidencia =1% y <10%) en estudios clínicos con Olmesartán Medoxomilo. 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, reacción anafilática, exantema, prurito, angioedema, insuficiencia renal aguda, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatinina sanguínea, hiperpotasemia, mialgia y condiciones asténicas como astenia, fatiga, letargo y malestar.

Hidroclorotiazida

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 necrosante (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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Cáncer de piel no-melanoma. Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Los pacientes tratados con HCTZ deben ser informados del riesgo de CPNM, indicándoles que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Pacientes con deficiencia de volumen o sal.

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

Alteración de la función renal

En pacientes cuya función renal depende sobre todo de la actividad del sistema renina-angiotensina (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se relaciona con hiperazoemia, 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 hiperazoemia.

Daño hepático

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. Es probable que en pacientes diabéticos sea necesario hacer ajustes en la insulina o agentes hipoglucémicos.

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 sujetos que reciben terapias 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 líquido y electrolitos (incluida hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos o síntomas de advertencia del desequilibrio de líquido y 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

con ingesta oral insuficiente de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides u hormona adrenocorticotrópica.

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.

INTERACCIONES:

Generales

Otros agentes antihipertensivos

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

Olmesartán Medoxomilo

Hasta la fecha no se han reportado interacciones farmacológicas de relevancia clínica con Olmesartán Medoxomilo.

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.

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.

Aminas presoras (p. ej., noradrenalina = norepinefrina): Es probable que disminuya el efecto de las aminas presoras.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Relajantes no despolarizantes del músculo esquelético (p. ej., tubocurarina): El efecto de los relajantes musculares esqueléticos no despolarizantes 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 Medoxomilo-hidroclorotiazida y litio. 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.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

El potencial tóxico de las combinaciones Olmesartán Medoxomilo-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 Medoxomilo-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 Medoxomilo 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 Medoxomilo e hidroclorotiazida con ninguna de las combinaciones proporcionales. Olmesartán Medoxomilo-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 Medoxomilo más 1209 mg/kg de hidroclorotiazida.

No se investigó el potencial oncogénico de Olmesartán Medoxomilo-hidroclorotiazida, ya que no hubo evidencia de efectos carcinógenos 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 Medoxomilo-hidroclorotiazida. Como se esperaba

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 Medoxomilo-hidroclorotiazida durante la gestación.

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

SOBREDOSIS:

No se cuenta con información específica sobre los efectos o tratamiento de la sobredosis con Olmesartán Medoxomilo-hidroclorotiazida. Sólo se dispone de datos limitados relevantes a la sobredosis de Olmesartán Medoxomilo en humanos. El efecto más probable de la sobredosis con Olmesartán Medoxomilo 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 sobredosis con Olmesartán Medoxomilo-hidroclorotiazida, el tratamiento debe ser de sostén.

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

POSOLOGÍA:

En pacientes cuya presión arterial no se puede controlar adecuadamente con Olmesartán medoxomilo o hidroclorotiazida como drogas únicas, está indicado tratarlas con la combinación de acuerdo a una dosis individual ajustada para cada caso. El efecto antihipertensivo de Olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida aumenta si se aumentan las concentraciones de las sustancias activas. Dependiendo de la respuesta de la presión arterial, las dosis pueden ser tituladas en períodos de 2 a 4 semanas. Olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida debe ser administrado 1 vez al día con o sin alimentos y puede ser combinado con otros medicamentos antihipertensivos según sea necesario. La administración de más de 1 tableta por día no es recomendable. Sustitución: Olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida puede ser sustituido por sus componentes activos en forma separada. La dosis máxima diaria recomendada de Olmesartán medoxomilo es de 40 mg y de hidroclorotiazida es de 50 mg. Pacientes con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

insuficiencia renal: La dosis recomendada puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal siempre y cuando sus clearances de creatinina sean mayores de 30 ml/min. En pacientes que tengan una insuficiencia renal mayor, es preferible usar diuréticos de asa en vez de tiazidas, por lo tanto, no se recomienda el uso de Olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida. Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario hacer modificación de la dosis.

PRESENTACIÓN:

Estuche con blíster conteniendo X comprimidos.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Mantener en lugar fresco y seco, a no más de 25°C.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. Circulation 2001; 103 (6): 904-12
2. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, et al. Plasma Bradykinin in angio-oedema. Lancet 1998; 351 (9117): 1693-7
3. Warner GT, Jarvis B. Olmesartan medoxomilo. Drugs 2002; 62 (9): 1345-53
4. Chrysant SG, Marbury TC, Robinson TD. Antihypertensive efficacy and safety of Olmesartán medoxocil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. J Hum Hypertens 2003; 17 (6): 425-32
5. Puchler K, Nussberger J, Laeis P, et al. Blood pressure and endocrine effects of single doses of CS-866, a novel angiotensin II antagonist, in salt-restricted hypertensive patients. J Hypertens 1997; 15 (12 Pt 2): 1809-12
6. Ball KJ, Williams PA, Stumpe KO. Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents: olmesartan medoxomil versus antihypertensives. J Hypertens Suppl 2001 19 Suppl 1: S49 -56
7. Neutel JM. Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. Am J Cardiol 2001; 87 (8A): 37C-43C
8. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2001; 3 (5): 283-91,318
9. Brunner HR, Stumpe KO, Januszewicz A. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil assessed by 24-hour

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLMEPRESS D 20/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. Clin Drug Invest 2003; 23 (7): 419-30

10. Chrysant SG, Weber MA, Wang AC, et al. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. Am J Hypertens 2004; 17 (3): 252-9
11. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21 (6): 1011-53
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003; 42 (6): 1206-52
13. Schuirmann DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. J Pharmacokinet Biopharm 1987; 15(6): 657-80
14. Chow S, Liu J. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. New York: Marcel Dekker, 1992: 113-7
15. Jonkman JH, van Lier JJ, van Heiningen PN, et al. Pharmacokinetic drug interaction studies with candesartan cilexetil. J Hum Hypertens 1997; 11 Suppl. 2: S31-5
16. Conlin PR, Spence JD, Williams B, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? Am J Hypertens 200; 13 (4 Pt1): 418-26