



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

OLMESARTAN MEDOXOMILO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de los receptores de angiotensina II, monoterapia.

Código ATC: C09CA08.

3.1. Farmacodinamia

El olmesartán medoxomilo es un antagonista competitivo de los receptores de la angiotensina II con actividad selectiva sobre el subtipo AT₁, por el cual muestra una afinidad 12.500 veces superior a la registrada por el AT₂. Bloquea la unión de la angiotensina II a sus receptores en el músculo liso, glándula suprarrenal y otros tejidos, inhibiendo así el efecto vasopresor del sistema renina angiotensina, la estimulación cardíaca, la síntesis y liberación de aldosterona y la reabsorción de sodio a nivel renal.

Tras la administración de una dosis única se obtiene una reducción eficaz y gradual de la presión arterial que se mantiene por 24 horas. Con el uso diario se evidencia un efecto antihipertensivo substancial a las 2 semanas y una respuesta terapéutica óptima en 8 semanas.

3.2. Farmacocinética

Absorción/Distribución

Olmesartán medoxomilo es un profármaco que se convierte rápidamente en el 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%.

El promedio de la concentración plasmática máxima (C_{max}) 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 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 (99,7%). Sin embargo, hay escasas posibilidades de que se produzcan 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).

Biotransformación/ 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. A partir 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 se identificó como olmesartán. No se detectó ningún otro metabolito significativo. La recirculación entero hepática 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.

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.

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, a los valores en los controles sanos. La fracción libre 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. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán fue de nuevo un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la C_{max}





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

de olmesartán fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes hipertensos, el AUC en el estado estacionario aumentó aproximadamente un 35% en pacientes de edad avanzada (65 – 75 años) y aproximadamente un 44% en pacientes de edad muy avanzada (≥ 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.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En las pruebas de mutagenicidad el olmesartán medoxomilo produjo resultados positivos en los ensayos *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células de pulmón del hámster chino y en el test de mutación de la timidina kinasa. Las pruebas *in vivo* resultaron negativas.

Los estudios de potencial carcinogénico en ratas mostraron resultados negativos.

Aunque en los estudios de reproducción no hubo evidencias de teratogenicidad ni trastornos de la fertilidad en roedores, sí se registraron efectos feto tóxicos (bajo peso fetal) y aumento de la mortalidad neonatal.

4. INDICACIONES

Tratamiento de hipertensión arterial.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

20 - 40 mg una vez al día.

5.2. Dosis máxima

40 mg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con depuración de creatinina > 60 mL/min. En pacientes con valores de 20 - 60 mL/min se recomienda usar con precaución y vigilancia periódica de la función renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia de intensidad leve. En pacientes con insuficiencia moderada se recomienda iniciar con una dosis de 10





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

mg una vez al día y ajustar, en caso necesario, sin superar los 20 mg/día. En pacientes con insuficiencia hepática severa no existen datos de seguridad; por lo tanto, el uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de olmesartán medoxomilo en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con medio vaso con agua, con o sin las comidas y preferiblemente a la misma hora del día durante todo el tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipertrigliceridemia, hiperuricemia.

Poco frecuentes: Hipercolesterolemia.

Raras: Hiperpotasemia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos, cefalea, fatiga.

Raras: Letargia.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: Angina de pecho.
Poco frecuentes: Taquicardia.

Trastornos vasculares

Raras: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Bronquitis, tos, faringitis, rinitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, gastroenteritis.
Poco frecuentes: Vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Hepatitis autoinmune*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Dermatitis alérgica, exantema, prurito, erupción, urticaria.
Raras: Angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artritis, dolor de espalda, dolor en los huesos.
Poco frecuentes: Mialgia.
Raras: Espasmos musculares.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Hematuria, infección del tracto urinario.
Raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Síndrome gripal, edema periférico.
Poco frecuentes: Astenia, edema facial, malestar general.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor, dolor de pecho, edema periférico, síntomas parecidos a los de la gripe, Fatiga.
Poco frecuentes: Edema facial, astenia, malestar.
Raras: Letargia.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas, aumento de la urea en sangre, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Raras: Aumento de creatinina en sangre.

* Se han notificado casos de hepatitis autoinmune con una latencia de pocos meses a años después de la comercialización, que fueron reversibles tras la retirada del olmesartán.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso concomitante de olmesartán medoxomilo con medicamentos que aumentan los niveles séricos de potasio (diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, heparina) o con suplementos de potasio puede conducir a hiperpotasemia.

El uso con antiinflamatorios no esteroideos, sobre todo en pacientes con depleción de volumen, o deshidratados, ancianos o con función renal comprometida, puede conducir a falla renal aguda, así como a una reducción del efecto antihipertensivo del olmesartán medoxomilo. Si la combinación fuese necesaria, se recomienda precaución y vigilancia periódica la función renal.

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos adversos durante el uso concomitante con antagonistas de angiotensina II. Por ello, se debe evita en lo posible la terapia combinada. De ser necesario el uso conjunto, se recomienda precaución y vigilancia periódica los niveles séricos de litio.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

La administración concomitante con colesevelam hidrocloreuro, agente secuestrador de ácidos biliares, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el $t_{1/2}$.

Después del tratamiento con un antiácido (hidróxido de magnesio y aluminio) se observó una leve reducción de la biodisponibilidad de olmesartán.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Dado que en pacientes con depleción de volumen y/o sodio (secundaria a restricción de sal, terapia diurética prolongada, diarrea intensa o vómitos) podría presentarse hipotensión grave al iniciar un tratamiento con antagonistas de angiotensina II, se recomienda verificar el balance hidroelectrolítico del paciente antes de comenzar la terapia y corregirlo en caso de alteración.

Durante el tratamiento se deben realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina, en especial en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes cuya función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan a este sistema (inhibidores de la ECA) se ha asociado con hipotensión aguda, oliguria, azotemia y, en raras ocasiones, con insuficiencia renal aguda y muerte. En tal sentido, se debe considerar dicha posibilidad al usar un antagonista de la angiotensina II en estos pacientes.

Durante la terapia se deben realizar controles periódicos la función renal y, ante la aparición de un cuadro de disfunción o insuficiencia clínicamente importante, considerar la suspensión del medicamento.

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario, por lo general, son refractarios al tratamiento con antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina angiotensina. Por lo tanto, no es recomendable usar olmesartán medoxomilo en ellos. Antes de iniciar tratamiento con olmesartán medoxomilo se debe descartar la posibilidad de embarazo y, así mismo, evitarlo durante el mismo.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve a moderada, estenosis valvular aórtica o mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y en ancianos.

No se ha establecido la eficacia y seguridad en menores de 18 años.

8.2. Embarazo

Dado que existe evidencia clínica de fetotoxicidad (falla renal severa, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, retraso de la osificación craneana y muerte fetal) y toxicidad neonatal (hipoplasia craneana, anuria, hipotensión, falla renal y muerte) asociada al uso de agentes que actúan sobre el sistema renina angiotensina, su uso en el embarazo está contraindicado.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el olmesartán medoxomilo se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de olmesartán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga, lo que puede alterar la capacidad de reacción.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al olmesartán medoxomilo, a otros antagonistas de los receptores de Angiotensina II y/o a los excipientes de la formulación.

Embarazo.

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 20 mL/min).

Insuficiencia hepática severa y obstrucción biliar.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Ante una sobredosis de olmesartán medoxomilo las manifestaciones más probables serían hipotensión y taquicardia; y podría observarse bradicardia si se presenta estimulación parasimpática (vagal).

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. El fármaco no es removible por hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Embarazo.

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 20 mL/min).

Insuficiencia hepática severa y obstrucción biliar.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre 2022



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

