

Madrid, España
Junio de 2006

RIESGO CARDIOVASCULAR DESDE UN PUNTO DE VISTA GLOBAL

Foco en Olmesartán

ESH

RIESGO CARDIOVASCULAR DESDE UN PUNTO DE VISTA GLOBAL

Foco en Olmesartán

Las opiniones expresadas en esta crónica pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones del Laboratorio.

Resumen elaborado por el Staff Médico de Europa Press a partir de su presencia en el Simposio.

21.08. AMEN
ESP. VI

PRODUCCION EDITORIAL:
© EUROPA PRESS



Diseño Editorial: Julieta González
COPYRIGHT 2006

4

Introducción

6

Efectos de Olmesartán sobre el síndrome de resistencia a la insulina, adipocinas y parámetros inflamatorios en pacientes con enfermedad crónica renal

Dr. S. García de Vinuesa¹, Dr. M. Goicoechea¹, Dr. J. Kanter¹, Dr. M. Puerta¹, Dr. V. Cachafeiro², Dr. V. Lahera²,

Dr. F.J. Gomez Campederá¹, Dr. J. Luño¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ²Universidad Complutense, Madrid, España

9

Eficacia de Olmesartán para la reducción de presión arterial en comparación con otros antagonistas del receptor de angiotensina II: Revisión de estudios aleatorizados controlados

Dr. Faiez Zannad, Dr. Renaud Fay

Departamento de Cardiología, División de Hipertensión y Cardiología Preventiva, Hospital Jeanne d'Arc, Francia

Introducción

El pasado mes de Junio se realizó en Madrid el XVI Congreso de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) que ha congregado a más de 6.000 especialistas de todo el mundo. El paciente hipertenso tiene otros factores de riesgo además de la hipertensión, que se suman o se potencian con ésta y que hacen que la hipertensión deba ser tratada de la mejor manera posible.

Por este motivo la Sociedad Europea de Hipertensión analizó la posibilidad de llevar a cabo una revisión de sus recomendaciones para el manejo y tratamiento de la hipertensión arterial desde un punto de vista global.

El control ambulatorio y el tratamiento de la presión arterial resultan fundamentales, pero las guías europeas intentan contemplar además la identificación precoz del daño tisular, lo que permitiría un tratamiento más temprano, en los casos en que sea necesario.

En este contexto uno de los aspectos más relevantes presentados en el Congreso, fueron los estudios de las terapias dirigidas hacia la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) mediante el uso de fármacos inhibidores de los receptores de angiotensina (ARA II), que además de reducir la presión arterial, han demostrado ser beneficiosos para la disminución del riesgo asociado a complicaciones cardiovasculares y renales.

Se confirma de esta forma que los ARA II van a convertirse en agentes terapéuticos de primera línea, ya que la amplitud de sus beneficios puede ser de gran ayuda para el tratamiento de los pacientes hipertenso.

Olmesartán es uno de los ARA II de última generación y el objetivo de esta publicación es presentar a toda la Comunidad Médica de España algunos de los trabajos comunicados en este Congreso que guardan una relación directa con lo mencionado previamente.

Efectos de Olmesartán sobre el síndrome de resistencia a la insulina, adipocinas y parámetros inflamatorios en pacientes con enfermedad crónica renal
S. García de Vinuesa y col.

El riñón es un órgano diana de la enfermedad vascular, por lo que su afectación incrementa significativamente el riesgo cardiovascular. La insuficiencia renal es precedida por microalbuminuria y por la caída del filtrado glomerular. La excreción urinaria de albúmina está en relación directa con los niveles de glucosa plasmática, aún para valores normales de esta última, por lo que las alteraciones del metabolismo de la glucosa predisponen a la pérdida urinaria de proteínas. Ello se produce además desde el momento en que aparecen las alteraciones más precoces del metabolismo de la glucosa como la insulinoresistencia, en que se observa un incremento de la tasa de microalbuminuria.

Se ha descrito la relación entre el síndrome metabólico, la albuminuria y el riesgo de enfermedad renal. A medida que se asocian los distintos componentes del síndrome metabólico en pacientes no diabéticos, aumenta el riesgo de microalbuminuria y de insuficiencia renal.

La utilidad del tratamiento con ARA II en los pacientes con síndrome metabólico se fundamenta en que mejorarían el daño renal causado por la diabetes cuando esta se manifieste completamente.

Clínicamente los ARA II han demostrado su utilidad en el tratamiento de la microalbuminuria en pacientes con diabetes, consiguiendo una regresión de la proteinuria.

La acción de los ARA II va más allá del control hemodinámico de la presión arterial, ya que no sólo revierten o limitan la progresión de microalbuminuria sino que también evitan la aparición de esta alteración en los pacientes con diabetes.

En este trabajo se demostró que la administración de olmesartán en pacientes con deterioro crónico de la función renal mejora la resistencia a la insulina, la proteinuria y el control glucémico sin modificar los niveles plasmáticos de adipocinas.

Eficacia de Olmesartán para la reducción de presión arterial en comparación con otros antagonistas del receptor de angiotensina II: Revisión de estudios aleatorizados controlados

Faiez Zannad y col.

Los antagonistas del receptor tipo I de angiotensina II (ARA II) proporcionan un control efectivo de la presión arterial con una tolerabilidad similar a la del placebo y además brindan una protección efectiva contra las complicaciones cardiovasculares. La evidencia disponible indica que las diferencias clínicamente relevantes en la eficacia de la reducción de la presión arterial y en la duración de la acción son evidentes entre los distintos fármacos que componen esta clase de antihipertensivos.

Olmesartán medoxomilo es un profármaco que se convierte totalmente en su metabolito farmacológicamente activo, olmesartán, después de su administración oral. Este metabolito es un inhibidor selectivo y competitivo de los receptores AT-1 de la angiotensina II, y contrarresta consecuentemente los efectos hipertensivos de la angiotensina II especialmente aquellos relacionados con la vasoconstricción, la liberación de aldosterona, la reabsorción renal de sodio y la remodelación vascular.

Es poco habitual que se establezcan las relaciones dosis-respuesta completas durante el desarrollo clínico de un fármaco. Desafortunadamente, el fracaso en la definición apropiada del extremo inferior de la relación dosis-respuesta y en consecuencia la dosis efectiva mínima, es responsable de la introducción de muchos fármacos antihipertensivos a dosis excesivamente altas. Dado que los datos de eficacia son frecuentemente incompletos por el fracaso en la exploración adecuada de los extremos superior o inferior del rango de dosis, en los ensayos clínicos se utilizan los análisis Emax de los fármacos bloqueantes de los receptores. El conocimiento adecuado de la relación dosis-respuesta completa es muy útil porque proporciona una base racional para la titulación de dosis o para definir los efectos terapéuticos esperables.

En esta revisión de estudios aleatorizados en los que se comparó olmesartán con otros fármacos ARA II utilizando el análisis Emax se demostró que aunque todos los ARA II comparten un mecanismo de acción común, la cinética de unión al receptor difiere entre ellos, como también difieren las propiedades farmacocinéticas. Esto sugiere que pueden demostrarse diferencias clínicamente importantes en la eficacia máxima, así como en la eficacia de las dosis recomendadas según prospecto entre los distintos fármacos ARA II.

Efectos de Olmesartán sobre el síndrome de resistencia a la insulina, adipocinas y parámetros inflamatorios en pacientes con enfermedad crónica renal

Dr. S. García de Vinuesa¹, Dr. M. Goicoechea¹, Dr. J. Kanter¹, Dr. M. Puerta¹, Dr. V. Cachofeiro², Dr. V. Lahera², Dr. F.J. Gomez Campederá¹, Dr. J. Luño¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ²Universidad Complutense, Madrid, España

Introducción

Muchos estudios epidemiológicos sugieren que los pacientes con insuficiencia renal crónica (CKD, *Chronic Kidney Disease*) presentan una elevada prevalencia de síndrome metabólico y de resistencia a la insulina.

En el **cuadro 1** se observa el porcentaje de pacientes con distinto número de factores de riesgo para el síndrome metabólico (SM) presentes de acuerdo con 2 tasas diferentes de función renal (n=710 pacientes).

En este cuadro se observa que cuando la tasa de filtrado glomerular (GFR) es <60 ml/min/1.73 m² el porcentaje de pacientes con factores de riesgo se incrementa, al tiempo que aumenta el número de factores de riesgo.

Las diferencias entre la población de pacientes con CKD con síndrome metabólico versus la población con CKD sin síndrome metabólico se representa en el **cuadro 2**.

Objetivo

El objetivo de nuestro estudio fue estudiar la hipótesis de que olmesartán podría mejorar la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en pacientes con CKD.

Resultados

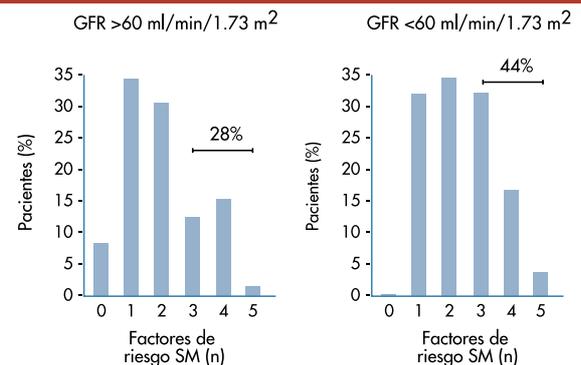
Las diferencias observadas en una serie de parámetros entre la población de pacientes con CKD y los controles en nuestro estudio se presentan en el **cuadro 3**.

Estos datos muestran que la población de pacientes renales presentan diferencias estadísticamente significativas frente a los controles con respecto a los valores de insulinemia, resistencia insulínica, triglicéridos, colesterol HDL, proteína C reactiva de alta sensibilidad, IL-6, TNFα y TGF. Es decir que existen diferencias significativas entre ambas poblaciones cuando se evalúan parámetros que caracterizan el síndrome metabólico.

Efectos de Olmesartán

La administración de olmesartán mejora significativamente tanto las cifras de presión arterial como la proteinuria (valorada en un subgrupo de pacientes). (**Cuadro 4**)

Factores de riesgo y función renal



GFR: Tasa de filtrado glomerular

Cuadro 1

	Pacientes CKD con SM (n=29)	Pacientes CKD sin SM (n=24)	p
IMC (kg.m ²)	31±5	27±4	0.02
Circunferencia de cintura (cm)	105±5	93±12	0.01
HOMA-IR (μUI/ml) x (mmol/l)	6.6±2.7	5.1±0.49	0.03
Hb glicosilada (%)	5.5±0.63	5.1±0.49	0.03
Glucosa (mg/dl)	107.4±16	93±15	0.03
Insulina (UI/ml)	25.8±8.5	19.9±8.8	0.02
C-HDL (mg/dl)	51.2±14	60.5±10	0.01
Triglicéridos (mg/dl)	159±42	117±34	0.000
GFR (ml/min)	48±21	37±12	0.03

Cuadro 2

El olmesartán también mejora en forma estadísticamente significativa la resistencia insulínica medida de acuerdo al índice HOMA-IR (valoración de la resistencia a la insulina por el modelo homeostático) tal como se observa en el **cuadro 5**.

Grupo control Pacientes renales
(n=25) (n=52) *p*

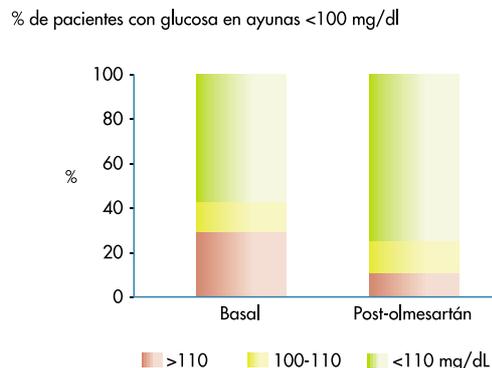
Sexo (masculino/femenino)	15/10	33/19	ns
Edad (años)	67.2±13	71±11	ns
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.0±5	28.9±4	ns
GFR (ml/min/1.73 m ²)	97.7±12.3	42±17	0.000
Glucosa (mg/dl)	96.7±11	99.2±16	ns
Insulina (mU/L)	16.1±4.4	23.1±8.8	0.04
Índice HOMA-IR	2.9±2.2	6±2.7	0.000
Triglicéridos (mg/dl)	96.4±38	137.2±44.3	0.001
Colesterol HDL	61.5±118	56.4±13	0.02
hs-CRP (mg/L)	1.5 (1-32)	4.4 (2.4-9)	0.000
IL-6 (pg/ml)	2.39 (1.1-4.1)	4.8 (2.9-9.6)	0.000
IL-1β (pg/ml)	1.3 ± 0.5	1.3±0.6	ns
TNF-α (pg/ml)	5.07 ± 2.7	8.2±3.6	0.04
PAI-1 (U/ml)	8.7 ± 1.7	10.6±9.5	ns
t-PA (U/ml)	0.20 (0.1-0.2)	0.21(0.2-0.25)	0.02
TGF (ng/ml)	8.1 (6.5-9.3)	11 (8.4-14.9)	0.000
Leptina (ng/ml)	20 (12-57)	19 (10-66)	ns
Adiponectina (mg/L)	13.9 (10-23)	14.2 (10-25)	ns

Índice HOMA-IR: índice de valoración de la resistencia a la insulina mediante el modelo homeostático; hs-CRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Cuadro 3

ayunas inferiores a 100 mg/dl (**cuadro 6**) y por valores inferiores de hemoglobina glicosilada (**cuadro 7**) después de recibir olmesartán.

Olmesartán: Glucemias en ayunas



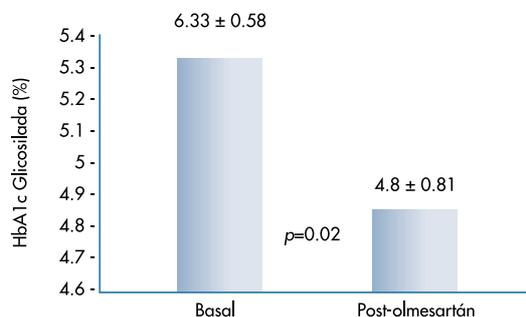
Cuadro 6

Basal Post-olmesartán *p*

Peso (kg)	73±13	71.1±10.6	ns
IMC (kg. m2)	28.9±4.8	27.9±4.5	ns
Circ. de la cintura (cm)	99.3±12.8	96.4±13.6	ns
PAS (mm Hg)	158±23	137±21	0.000
PAD (mm Hg)	84±13	75±9	0.000
Proteinuria (mg/día)	2.29±2.04	1.21±1.19	0.03

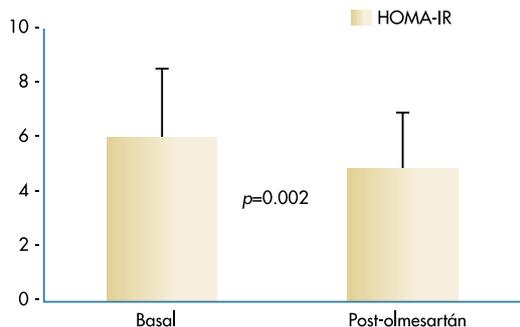
Cuadro 4

Olmesartán: Hemoglobina glicosilada



Cuadro 7

HOMA-IR basal y post-tratamiento con Olmesartán



Cuadro 5

La administración de olmesartán mejoró significativamente el control glucémico lo que se manifiesta por un mayor porcentaje de pacientes con glucemias en

El tratamiento con olmesartán también mejoró notablemente los parámetros inflamatorios de esta población de pacientes y no modificó los niveles plasmáticos de adipocinas (leptina y adiponectina).

Conclusión

- Estos datos demuestran una alta prevalencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico en pacientes con insuficiencia renal crónica y la capacidad de olmesartán (un ARA II), de mejorar la resistencia a la insulina en estos pacientes.
- Los niveles de adipocina en plasma no se modificaron con el tratamiento con olmesartán, mientras que sí se produjo una tendencia a reducir algunos parámetros inflamatorios con el tratamiento.

Eficacia de Olmesartán para la reducción de presión arterial en comparación con otros antagonistas del receptor de angiotensina II: Revisión de estudios aleatorizados controlados

Dr. Faiez Zannad, Dr. Renaud Fay

Departamento de Cardiología, División de Hipertensión y Cardiología Preventiva, Hospital Jeanne d'Arc, Francia

Antecedentes

La terapia antihipertensiva es efectiva para prevenir el daño de órgano diana y la morbi-mortalidad cardiovascular. Aunque todavía es motivo de debate, en general se está de acuerdo en que el mecanismo principal de prevención cardiovascular con agentes antihipertensivos está relacionado con su potencia de reducción de presión arterial (PA). La introducción de antagonistas del receptor tipo I de angiotensina II (ARA II) supuso un gran avance, ofreciendo un control efectivo de la PA con tolerabilidad similar a la del placebo, junto con protección efectiva contra las complicaciones cardiovasculares. Hasta ahora, la evidencia disponible indica que existen diferencias clínicamente relevantes en la eficacia de reducción de la PA y en la duración de la acción entre los ARA individuales.

Objetivos

Revisar estudios publicados que investigaron la relación dosis-eficacia sobre la PA de olmesartán y de otros ARA II comercialmente disponibles.

Población

Pacientes adultos hipertensos leves a moderados.

Características basales de pacientes en estudios controlados con placebo

Fármaco	Candesartán Reif 1998 [24]	Irbesartán Reeves 1998 [25]	Losartán Gradman 1995 [26]	Olmesartán Püchler 2001 [23]	Valsartán Oparil 1996 [13]
Duración del estudio (semanas)	8	6 a 12*	8	6 a 52*	8
Número total de pacientes	365	2.631	493	3.055	736
Pacientes tratados con ARA (n)	301	1.954	415	2.511	588
Pacientes tratados con placebo (n)	64	677	78	544	148
Edad Media	55	54	53	55	53.4
Dosis usadas (mg od)	2, 4, 8, 16, 32	1, 5, 10, 25, 37.5, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 600, 900	10, 25, 50, 100, 150	2.5, 5, 10, 20, 40, 80	20, 80, 160, 320
PAD basal (media; mmHg)	100.2	101	103.8	100 a 120***	101.0
PAS basal (media; mmHg)	152.8	151	158.4	No documentado	151.4

* con evaluación a las 8 semanas (7) o 6 semanas (1);
 ** con evaluaciones a las 8 semanas;
 *** criterios de inclusión; valores promedio no documentados.

Tabla 1

Respuesta de PA a 8 semanas en estudios controlados con placebo

Fármaco	Candesartán Reif 1998 [24]	Irbesartán* Reeves 1998 [25]	Losartán Gradman 1995 [26]	Olmesartán Püchler 2001 [23]	Valsartán Oparil 1996 [13]
Δ PAS ajustada por placebo (mmHg)	2mg: -4.5 4mg: -5.8 8mg: -6.1 16mg: -5.2 32mg: -7.6	1mg: +0.9 5mg: -0.3 10mg: -2.2 25mg: -1 37.5mg: -3 50mg: -2.7 75mg: -4.2 100mg: -4.1 150mg: -5.1 200mg: -4.4 300mg: -6.1 600mg: -6.8 900mg: -5.9	10mg: -2.3 25mg: -1.2 50mg: -4.5 100mg: -4.3 150mg: -4.1	2.5mg: -1.4 5mg: -4.4 10mg: -3.8 20mg: -5.6 40mg: -4.6 80mg: -7.7	20mg: -3.4 80mg: -5.2 160mg: -5.3 320mg: -6.5
Valores Emax predichos para PADSe (mmHg) en punto mínimo°	-6.7	-6.5	-3.3	-9.0	-6.3
Δ PAS ajustada por placebo (mmHg)	2mg: -8.6 4mg: -10.2 8mg: -9.6 16mg: -10.4 32mg: -12.3	1mg: +2 5mg: +0.4 10mg: -2.8 25mg: -2 37.5mg: -3.6 50mg: -3.9 75mg: -6.6 100mg: -6.5 150mg: -8.1 200mg: -6.3 300mg: -10.1 600mg: -11.5 900mg: -8.4	10mg: -3.8 25mg: -4.0 50mg: -9.2 100mg: -5.1 150mg: -6.7	2.5mg: -4.2 5mg: -6.6 10mg: -7.4 20mg: -9.8 40mg: -11.4 80mg: -13.0	20mg: -5.0 80mg: -7.3 160mg: -7.6 320mg: -9.3
Valores Emax predichos para PASSe (mmHg) en punto mínimo°	-11.3	-11.2	-6.9	-12.4	-8.9

(Δ): media del cambio desde el basal; * Valores estimados de dosis en negrilla: dosis de mantenimiento recomendadas; PADSe: presión arterial diastólica sentado; PASSe: presión arterial sistólica sentado.

Tabla 2

Respuesta de PA en estudios comparativos de olmesartán vs. otros ARA

Fármaco	Olmesartán vs. Losartán Stumpe 2002 [27]	Olmesartán vs. Losartán, Valsartán, e Irbesartán Oparil 2001 [28]	Olmesartán vs. Candesartán Brunner 2003 [29]
Dosis usada (mg od)	Olmesartán 10-20 Losartán 50-100	Olmesartán 20 Losartán 50 Valsartán 80 Irbesartán 150	Olmesartán 20 Candesartán 8
Número total de pacientes	316	588	645
Número de pacientes por grupo	Olmesartán: 160 Losartán: 156	Olmesartán: 147 Losartán: 150 Valsartán: 145 Irbesartán: 146	Olmesartán: 312 Candesartán: 323
Período de inclusión con placebo (semanas)	3	4	2
Período tratamiento activo (semanas)	12	8	8
Definición de hipertensión PAD (mmHg)	95-114	100-115	100-120 PAS >150
Media de PAD basal (mmHg)	101.6	104	104.6 ± 3.7
ΔPAD desde basal (mmHg)	Olmesartán: -10.6±0.5 Losartán: -8.5±0.6*	Olmesartán: -11.5 Losartán: -8.2 [§] Valsartán: -7.9 [§] Irbesartán: -9.9 [§]	Olmesartán: -15.8±8.9 Candesartán: -15.1±7.9
Media PAS basal (mmHg)	159.4	156.3	162.5 ± 9.3
ΔPAS desde basal (mmHg)	Olmesartán: -14.9±1.0 Losartán: -11.6±1.0*	Olmesartán: -11.3 Losartán: -9.5 Valsartán: -8.4 Irbesartán: -11.0	Olmesartán: -21.2±13.0 Candesartán: -21.1±11.7

(Δ): media del cambio desde el basal; * p<0.05 vs. Olmesartán;
§ p<0.0005 vs. Olmesartán.

Tabla 3

Métodos

Seleccionamos estudios con diseño y rangos de dosis comparables. Las curvas de relación dosis-efecto se adecuaron para la PA diastólica (PAD) y sistólica (PAS) al modelo Emax simplificado. También analizamos estudios controlados de olmesartán vs. otros ARA II individuales.

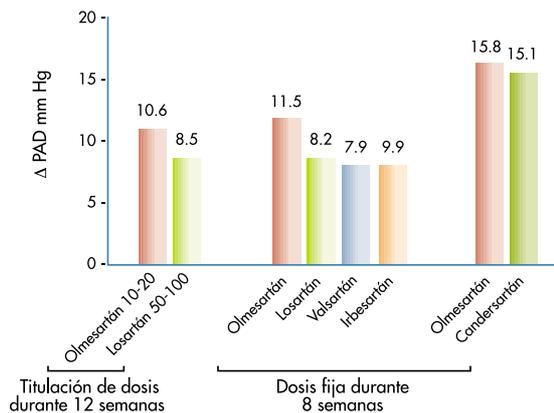
Resultados

Nuestra perspectiva general se basa en 7.280 pacientes, de los cuales 5.769 recibieron un ARA II y 1.511 recibieron placebo. Excepto en el caso de losartán, los datos se adecuaron correctamente al modelo Emax, con coeficientes de correlación de 0.77 a 0.99. La eficacia de reducción de la PA definida según Emax fue superior con olmesartán (PAD/PAS mm Hg: -9.0/-12.4) en comparación con candesartán (-6.7/-11.3), irbesartán (-6.5/-11.2) y valsartán (-6.3/-8.9). Las comparaciones directas de olmesartán con cada uno de los otros ARA II usados en dosis de mantenimiento recomendadas según prospecto respaldan el hallazgo de un mayor efecto reductor de la PA de olmesartán.

En los cuadros siguientes (Cuadros 1 y 2) se pueden observar los cambios en la PAD y en la PAS desde la situación basal en estudios comparativos.

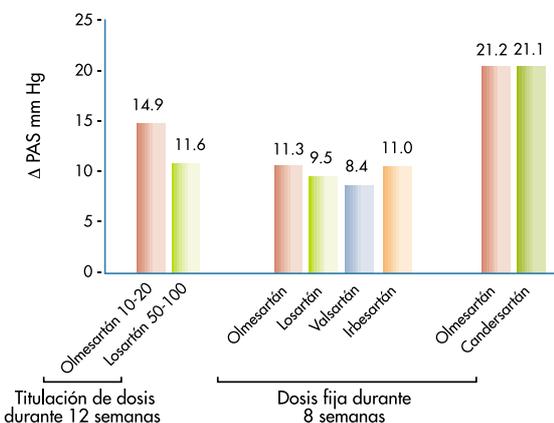
De la misma forma, en los cuadros 3 y 4 se observa la relación dosis-efecto (corregida con placebo) para la PAD y PAS.

Cambios en presión arterial diastólica desde la situación basal en estudios comparativos



Cuadro 1

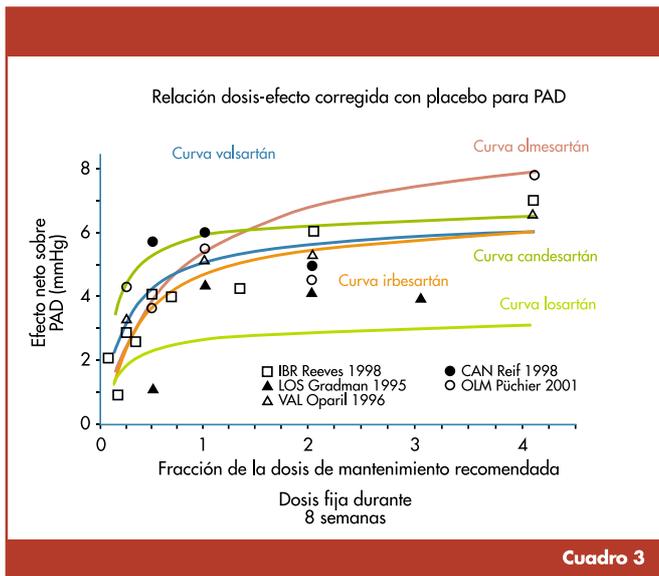
Cambios en presión arterial sistólica desde la situación basal en estudios comparativos



Cuadro 2

Discusión

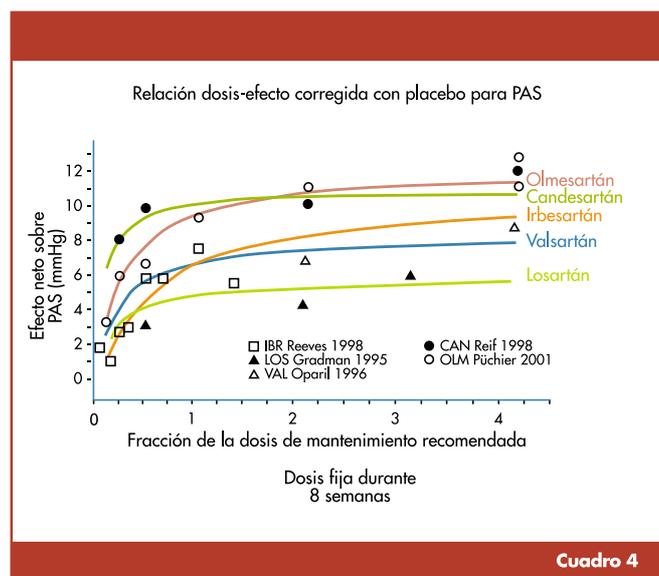
- Las diferencias observadas en la eficacia máxima en la reducción de la presión arterial entre los ARA II disponibles pueden relacionarse con diversas causas.
- Los agentes ARA II comparten un mecanismo de acción en común, concretamente el antagonismo de los receptores AT-1 de la angiotensina II.
 - sin embargo, la cinética de unión al receptor difiere considerablemente. Olmesartán y candesartán tienen una afinidad más alta para el receptor AT-1 que los demás ARA II. Además, candesartán e irbesartán son antagonistas no competitivos, mientras que losartán y valsartán son antagonistas competitivos.



- Las propiedades farmacocinéticas de los ARA II también difieren en términos de biodisponibilidad oral, tasa de absorción, metabolismo, y vía y tasa de eliminación.
 - en base a la vida media de eliminación terminal, losartán y valsartán pueden clasificarse como de corta acción, mientras que candesartán cilexetil, irbesartán y olmesartán se clasifican como de acción prolongada.

Conclusión

- Esta revisión señala que existen diferencias clínicamente relevantes en la eficacia máxima, así como también en la eficacia de las dosis recomendadas según prospecto, que pueden ser demostradas entre los distintos ARA II.
- La eficacia de olmesartán coincide con el extremo superior del rango de eficacia de otros ARA II estudiados.



FICHA TÉCNICA. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: Ixia® 10 mg comprimidos recubiertos. Ixia® 20 mg comprimidos recubiertos. Ixia® 40 mg comprimidos recubiertos.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Cada comprimido contiene 10 mg de olmesartán medoxomilo. Cada comprimido contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo. Cada comprimido contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, dióxido de titanio (E 171), talco, hipromelosa.

DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de la hipertensión esencial. **Posología y forma de administración Adultos** La dosis inicial recomendada de olmesartán medoxomilo es de 10 mg una vez al día. En pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente con la dosis anterior, se podrá incrementar la dosis a 20 mg al día, como dosis óptima. Si se requiere una reducción adicional de la presión arterial, la dosis de olmesartán medoxomilo se puede aumentar hasta un máximo de 40 mg al día o puede añadirse hidroclorotiazida al tratamiento. El efecto antihipertensivo de olmesartán medoxomilo es ya evidente a las 2 semanas de iniciar el tratamiento y alcanza su punto máximo aproximadamente a las 8 semanas. Esto se debe tener en cuenta si se plantea un cambio del régimen de dosis en cualquier paciente. Con el fin de facilitar el cumplimiento terapéutico, se recomienda tomar Ixia® comprimidos aproximadamente a la misma hora cada día, con o sin alimentos, por ejemplo, a la hora del desayuno. **Ancianos** Dada la limitada experiencia con dosis superiores, la dosis máxima en pacientes ancianos es de 20 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día. **Insuficiencia renal** La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 20 - 60 ml/min) es de 20 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, dada la limitada experiencia con dosis superiores en este grupo de pacientes. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min), ya que sólo se tiene una experiencia limitada en este grupo de pacientes. **Insuficiencia hepática** No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática, dado que sólo se dispone de una experiencia limitada en este grupo de pacientes (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). **Niños y adolescentes** La seguridad y eficacia de olmesartán medoxomilo no se ha establecido en niños ni en adolescentes menores de 18 años. **Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de Ixia® comprimidos (ver composición). Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver Embarazo y Lactancia). Lactancia (ver Embarazo y Lactancia). Obstrucción biliar. **advertencias y precauciones especiales de empleo. Depleción de volumen intravascular:** Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar olmesartán medoxomilo. **Otras condiciones, con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones insuficiencia renal aguda. No se puede excluir la posibilidad de efectos similares con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. **Hipertensión renovascular:** El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcionante, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona. **Insuficiencia renal y trasplante de riñón:** Se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina en caso de administrar olmesartán medoxomilo a pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) (ver Posología y formas de administración). No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán medoxomilo a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (es decir, aclaramiento de creatinina < 12 ml/min). **Insuficiencia hepática:** Actualmente la experiencia en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada es limitada, y no hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa. Por lo tanto, el uso de olmesartán medoxomilo no se recomienda en estos grupos de pacientes (ver Posología y formas de administración). **Hiperkalemia:** Al igual que sucede con otros antagonistas de la angiotensina II e inhibidores de la ECA, se puede producir hiperkalemia durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o cardíaca (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se recomienda realizar una estrecha monitorización de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. **Litio:** Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda la combinación de litio y olmesartán medoxomilo (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrofica obstructiva:** Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrofica obstructiva. **Aldosteronismo primario:** Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en dichos pacientes. **Diferencias étnicas:** Al igual que ocurre con los otros antagonistas de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, posiblemente a causa de una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra. **Otros:** Al igual que sucede con cualquier antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Efectos de otros medicamentos sobre olmesartán medoxomilo:** **Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio:** En base a la experiencia con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutivos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina) puede producir un aumento de potasio en plasma (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Por lo tanto, no se recomienda dicho uso concomitante. **Otros medicamentos antihipertensivos:** El uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos puede aumentar el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo. **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES):** Los AINES (incluyendo el ácido acetilsalicílico a dosis > 3 g/día y también los inhibidores COX-2) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II pueden actuar sinérgicamente disminuyendo la filtración glomerular. El riesgo del uso concomitante de AINES y antagonistas de angiotensina II es la aparición de insuficiencia renal aguda. Se recomienda la monitorización de la función renal al comienzo del tratamiento, así como la hidratación regular del paciente. Además, el tratamiento concomitante puede reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de angiotensina II, ocasionando pérdida parcial de su eficacia. **Otros medicamentos:** Después del tratamiento con un antiácido (hidróxido de magnesio y aluminio) se observó una leve reducción de la biodisponibilidad de olmesartán. La administración conjunta de warfarina y de digoxina no afectó a la farmacocinética de olmesartán. **Efectos de olmesartán medoxomilo sobre otros medicamentos:** **Litio:** Se ha descrito aumento reversible de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de angiotensina II. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán medoxomilo y litio (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio. **Otros medicamentos:** Los medicamentos investigados en estudios clínicos específicos en voluntarios sanos incluyen warfarina, digoxina, un antiácido (hidróxido de aluminio y magnesio), hidroclorotiazida y pravastatina. No se observaron interacciones clínicamente relevantes y, en particular, olmesartán medoxomilo no tuvo efecto significativo en la farmacocinética y farmacodinamia de warfarina ni en la farmacocinética de digoxina. Olmesartán no tuvo efectos inhibitorios *in vitro* clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y tuvo un mínimo o ningún efecto inductor sobre la actividad del citocromo P 450 de rata. Por lo tanto, no se realizaron estudios de interacción *in vivo* con inhibidores e inductores del enzima citocromo P450 y no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriores. **Embarazo y lactancia** **Uso en el embarazo (ver Contraindicaciones):** No se dispone de experiencia en relación con el uso de olmesartán medoxomilo en mujeres embarazadas. Sin embargo, medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina, administrados durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, causan lesiones fetales y neonatales (hipotensión, disfunción renal, oliguria y/o anuria, oligohidramnios, hipoplasia del cráneo, crecimiento intrauterino retardado, hipoplasia pulmonar, anomalías faciales, contractura de los miembros) e incluso la muerte. Por consiguiente, al igual que cualquier otro medicamento de esta clase, olmesartán medoxomilo está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Además, olmesartán medoxomilo no se debe usar durante el primer trimestre. En caso de embarazo durante el tratamiento, la administración de olmesartán medoxomilo se debe interrumpir lo antes posible. **Uso durante la lactancia (ver Contraindicaciones):** Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes, pero se desconoce si olmesartán se excreta en la leche materna. Está contraindicado el uso de olmesartán medoxomilo durante la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios específicos en relación con el efecto de Ixia® comprimidos sobre la capacidad para conducir. Al conducir o utilizar maquinaria, es necesario tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga. **Reacciones adversas** Experiencia de comercialización Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante la fase de post-comercialización. Estas se clasifican según los Grupos Sistémicos y se ordenan por convenio según su frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000, < 1/100); raras (≥ 1/10.000, < 1/1000); muy raras (< 1/10.000) incluyendo las notificaciones aisladas.

Grupos Sistémicos	Muy raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema, rash
	Afecciones alérgicas tales como edema angioneurótico, dermatitis alérgica, edema facial y urticaria.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Fallo renal agudo e insuficiencia renal (ver también exploraciones complementarias)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga, letargia, malestar general
Exploraciones complementarias	Pruebas anormales de la función renal tales como aumento de creatinina en sangre y aumento de urea en sangre.
	Aumento de enzimas hepáticas

Ensayos clínicos En los estudios en monoterapia doble ciego controlados con placebo, la incidencia general de acontecimientos adversos originados por el tratamiento fue del 42,4% con olmesartán medoxomilo y del 40,9% con placebo. En los estudios en monoterapia controlados con placebo, el mareo fue la única reacción adversa relacionada inequívocamente con el tratamiento (incidencia del 2,5% con olmesartán medoxomilo y del 0,9% con placebo). En el caso de tratamiento prolongado (2 años), la incidencia de abandonos debido a acontecimientos adversos con olmesartán medoxomilo 10 - 20 mg una vez al día fue del 3,7%. Los acontecimientos adversos siguientes han sido descritos en todos los ensayos clínicos realizados con olmesartán medoxomilo (incluyendo los ensayos controlados tanto con principio activo como con placebo), independientemente de la causalidad o incidencia relacionada con el placebo. Estos acontecimientos se clasifican por órganos y sistemas y se ordenan según su frecuencia tal y como se ha descrito anteriormente.

Trastornos del sistema nervioso central: Frecuentes: mareos. Poco frecuentes: vértigo. **Trastornos cardiovasculares:** Poco frecuentes: angina de pecho. Raros: hipotensión. **Trastornos del sistema respiratorio:** Frecuentes: bronquitis, tos, faringitis, rinitis. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, gastroenteritis, náuseas. **Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos:** Poco frecuentes: rash. **Trastornos musculoesqueléticos:** Frecuentes: artritis, dolor de espalda, dolor óseo. **Trastornos del sistema urinario:** Frecuentes: hematuria, infección del tracto urinario. **Trastornos generales:** Frecuentes: dolor torácico, fatiga, síntomas gripales, edema periférico, dolor. **Parámetros de laboratorio** En los estudios de monoterapia controlados frente a placebo, se observó una incidencia algo mayor de hipertriglicidemia (2,0% frente a 1,1%) y de creatinofosfocinasa elevada (1,3% frente a 0,7%) en el grupo de olmesartán medoxomilo comparado con el grupo de placebo. Los acontecimientos adversos de laboratorio descritos en todos los ensayos clínicos con olmesartán medoxomilo (incluyendo los ensayos no controlados con placebo), independientemente de la causalidad o incidencia relacionada con el placebo, fueron: **Trastornos del metabolismo y nutrición:** Frecuentes: aumento de creatinofosfocinasa, hipertriglicidemia, hiperuricemia. Raros: hiperkalemia. **Trastornos hepáticos:** Frecuentes: aumento de enzimas hepáticas. **Sobredosis** Se dispone de información limitada sobre la sobredosificación en seres humanos. El efecto más probable de la sobredosificación es la hipotensión. En caso de sobredosis, se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de mantenimiento. No hay información disponible sobre la dializabilidad de olmesartán. **DATOS FARMACÉUTICOS: Incompatibilidades** No aplicable. **Instrucciones de uso, manipulación y eliminación** No se requieren instrucciones especiales. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG, S.A.** 1, Avenue de la Gare L-1611 Luxembourg **Comercializado por:** LABORATORIOS MENARINI, S.A. Alfonso XII, 587 - 08918 Badalona (Barcelona) España. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Enero de 2005. **PRESENTACIONES Y PVP.** Envase de 28 comprimidos recubiertos. Ixia® 10 mg: PVPiva 22,28 euros. Ixia® 20 mg: PVPiva 24,82 euros. Ixia® 40 mg: PVPiva 33,64 euros. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN** Con receta médica. Financiado por la Seguridad Social con aportación reducida. Bajo licencia de Daiichi Sankyo Europe GmbH.



LA EVOLUCIÓN DE LOS ARA II

- Rápido inicio de acción ⁽¹⁾
- Gran reducción de cifras tensionales ⁽¹⁾
- Cobertura 24 h. ⁽²⁾



1. Gardner SR, Franks AM. Olmesartan Medoxomil : the seventh angiotensin receptor antagonist. The Annals of Pharmacotherapy 2003; 37: 99-105. 2. Brunner HR, Laeis P. Clinical efficacy of olmesartan medoxomil. Journal of Hypertension 2003; 21 (s-2): S43-S46.



GRUPO
MENARINI

www.menarini.es