



Foco en
Olmesartán

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

Efectos de olmesartán medoxomil, irbesartán y valsartán sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona en individuos sanos

Dr. Michael Jones

- Daiichi Sankyo, Inc., Parsipanny, Nueva Jersey, Estados Unidos

Introducción

El bloqueo del receptor AT₁ en personas con funcionamiento normal del sistema renina-angiotensina-aldosterona, provoca un aumento compensatorio de la actividad de renina plasmática (ARP) y una disminución de los niveles de aldosterona. Los cambios tanto en la ARP como en los niveles de aldosterona urinaria pueden proporcionar una valoración cuantitativa del grado y persistencia del bloqueo del receptor AT₁ *in vivo*. De hecho, el aumento reactivo de la ARP en individuos sanos se ha utilizado para valorar las características de la unión al receptor AT₁ de diversos antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA).

En un estudio llevado a cabo por Resnick y colaboradores en 12 individuos normotensos, la administración de una dosis única de olmesartán medoxomil (5, 20, o 40 mg) indujo un aumento significativo, dosis-dependiente, del nivel medio de los niveles de la ARP en comparación con placebo. Asimismo, se produjo una disminución significativa de los niveles medios de la aldosterona urinaria excretada durante 24 horas con todas las dosis de olmesartán medoxomil, en comparación con placebo.

Un estudio previo realizado en 20 individuos sanos comparó el efecto sobre la ARP a lo largo de un

período de 24 horas de la administración de dosis únicas de placebo, olmesartán medoxomil a dosis de 20 y 40 mg o valsartán a dosis de 80 y 160 mg, y encontró, por un lado, un efecto estimulante dosis-dependiente sobre la ARP de olmesartán medoxomil 20 mg y 40 mg y, por otro, la dosis diaria más alta aprobada de olmesartán medoxomil (40 mg) indujo un bloqueo más prolongado del receptor AT₁ a lo largo del intervalo del estudio de 24 horas que el observado con cualquiera de las dosis de valsartán (80 mg o 160 mg).

El objetivo de este nuevo estudio fue caracterizar aún más los patrones de respuesta de la ARP a lo largo de un período de 24 horas en individuos sanos tras la administración única de olmesartán medoxomil (40 mg), irbesartán (300 mg), y valsartán (160 y 320 mg).

Materiales y métodos

• Diseño del estudio

Se trató de un estudio de 5 semanas de duración, de dosis única, aleatorizado, controlado con placebo, simple ciego, cruzado con 5 brazos. Se reclutaron 20 voluntarios sanos de ambos sexos y de entre 16 y 65 años de edad.

Se estableció un programa de aleatorización predeterminado para la administración de una dosis única de cada medicamento (**Cuadro 1**). Se hicieron

grupos de dos voluntarios, que fueron aleatorizados en 1 de 10 secuencias de tratamiento y en cada secuencia se incluyó una dosis de olmesartán medoxomil 40 mg, irbesartán 300 mg, valsartán 160 mg, valsartán 320 mg y placebo. Las dosis del medicamento se administraron a intervalos semanales a lo largo de 5 semanas, permitiendo un período de lavado (washout) de 7 días entre cada dosis. Se recolectaron muestras de sangre antes de la dosis (muestra 0 o basal) y a las 2, 4, 8, y 24 horas tras la administración de la dosis.

	Período (semanas)				
	1	2	3	4	5
Secuencia 1 (n = 2)	A	E	B	D	C
Secuencia 2 (n = 2)	B	A	C	E	D
Secuencia 3 (n = 2)	C	B	D	A	E
Secuencia 4 (n = 2)	D	C	E	B	A
Secuencia 5 (n = 2)	E	D	A	C	B
Secuencia 6 (n = 2)	C	D	B	E	A
Secuencia 7 (n = 2)	D	E	C	A	B
Secuencia 8 (n = 2)	E	A	D	B	C
Secuencia 9 (n = 2)	A	B	E	C	D
Secuencia 10 (n = 2)	B	C	A	D	E

A = placebo; B = olmesartán medoxomil 40 mg; C = irbesartán 300 mg; D = valsartán 160 mg; E = valsartán 320 mg.

Cuadro 1

• **Variables de eficacia**

- **Primaria:** cambio en ARP (Δ ARP) entre el nivel basal y las 24 horas post-dosis. La ARP se determinó mediante un método cinético enzimático, acompañada de la cuantificación de angiotensina I (Ang I) por radioinmunoensayo. Ang I se generó por 3 horas. Para las muestras con ARP < 1.0 ng/mL/h, la generación de Ang I se realizó por 18 horas. Los resultados se expresan como ng Ang I mL/h.
- **Secundaria:** excreción urinaria media de 24 horas de sodio, creatinina, y aldosterona. La

excreción urinaria de aldosterona se midió por radioinmunoensayo (ICN Biomedicals, ahora MP Biomedicals).

• **Análisis estadístico**

El análisis de eficacia se realizó con los resultados obtenidos de los voluntarios que finalizaron las cinco secuencias de tratamiento del estudio.

Las diferencias entre grupos de tratamiento se analizaron con un modelo de análisis de varianza, que incluyó como efectos fijos el tratamiento, período y secuencia de tratamiento y como efecto aleatorio los individuos anidados dentro de una secuencia. Se realizaron comparaciones estadísticas entre todos los tratamientos activos y placebo, y entre cada tratamiento activo y los otros tratamientos activos.

Resultados

• **Disposición de los voluntarios**

El diseño del estudio requirió 20 voluntarios para recibir los 5 tratamientos. Dos voluntarios interrumpieron el estudio, uno debido a un análisis positivo de fármacos, y otro porque antes de finalizar los 5 tratamientos no acudió a una visita de seguimiento. Ambos voluntarios fueron reemplazados. El número total que finalizó y los resultados de exposición al medicamento se muestran en el **Cuadro 2**.

• **Características demográficas y basales**

Es importante resaltar que aproximadamente el 60% de los voluntarios reclutados en este estudio eran afro-americanos, mientras que en el estudio anterior sólo lo era el 25%. Las características demográficas y basales de los voluntarios se muestran en el **Cuadro 3**.

Resumen de la disposición de individuos y exposición al medicamento

	Nº de individuos
Randomizados	22
Finalizaron estudio	20
Recibieron placebo	20
Recibieron olmesartán medoxomil 40 mg	21
Recibieron irbesartán 300 mg	21
Recibieron valsartán 160 mg	21
Recibieron valsartán 320 mg	20
Discontinuaron	2

Cuadro 2

Características demográficas y basales

Variable	Todos los individuos que finalizaron (n = 20)	Todos los individuos aleatorizados (n = 22)
Edad media, años (DE)	41.2 (14.1)	41.0 (13.4)
Género, n (%) hombres	14 (70.0)	16 (72.7)
Raza, n (%)		
Caucásica	5 (75.0)	5 (22.7)
Negra	12 (60.0)	14 (63.6)
Hispana	3 (15.0)	3 (13.8)
Peso medio, kg (SD)	52.4 (26.1)	52.2 (36.7)
PA sistólica media, mmHg (SD)	128.2 (6.3)	122.3 (9.4)
PA diastólica media, mmHg (SD)	76.7 (6.8)	76.4 (6.5)
Frecuencia cardíaca media, lpm (SD)	69.2 (9.5)	66.7 (8.1)

Cuadro 3

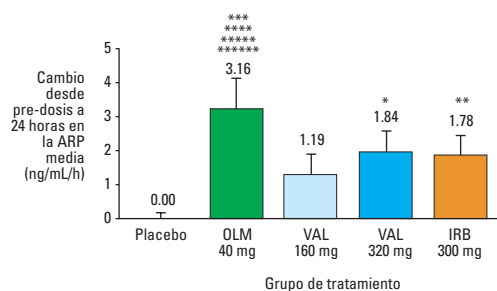
• Eficacia

Los resultados del control de la presión arterial pre-dosis y a distintos tiempos en las 24 horas post-dosis se muestran en el Cuadro 7. Como puede verse, los cambios en la PA tras 1 dosis fueron pequeños y no se encontraron diferencias respecto al valor pre-dosis para ninguno de los ARA estudiados. Ello se debe probablemente al hecho de que se trata de voluntarios sanos, con PA normal. Las disminuciones de la PA siguieron el mismo curso de variación temporal (aunque en sentido contrario) que los aumentos de la ARP. No obstante no se encontraron correlaciones entre ambos parámetros (disminuciones de PA y aumentos de la ARP) para ninguno de los regímenes de tratamiento individuales o para los voluntarios tratados (considerados como un único grupo) y el grupo control.

• Seguridad

La mayoría de los efectos adversos (EA) que se

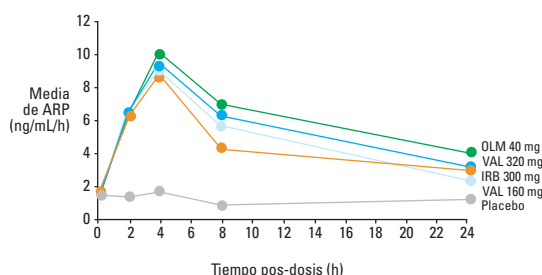
AARP media desde antes de la dosis a 24 horas post-dosis



*p<0.01 VAL 320 mg placebo; **p<0.01 IRB 300 mg placebo; *
p<0.0001 OLM 40 mg placebo; **p<0.01 OLM 40 mg VAL 160 mg;
*****p<0.05 OLM 40 mg VAL 320 mg; *****p<0.05 OLM 40 mg IRB 300 mg

Cuadro 4

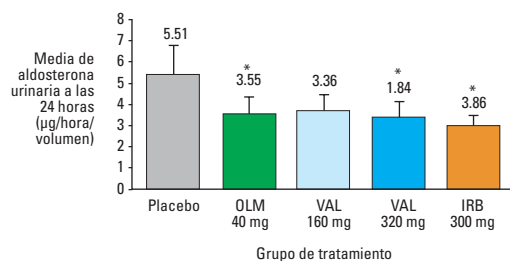
Media de ARP a lo largo de 24 horas



Olmesartán medoxomil (OLM), valsartán (VAL) e irbesartán (IRB), en todas las dosis administradas, tuvieron como resultado una mayor media de ARP en comparación con placebo. Inicialmente, hubo un periodo de rápido aumento (2 horas) y pico (4 horas), seguido de una lenta disminución entre 8 y 24 horas luego de cada dosis.

Cuadro 5

Media de aldosterona urinaria a las 24 horas



*p<0.01 placebo

Cuadro 6

produjeron como consecuencia del tratamiento durante el estudio fueron leves; ningún individuo experimentó un EA grave. Seis voluntarios comunicaron uno o más EA durante el periodo de tratamiento. Todos ellos fueron considerados sin

Respuestas de la presión arterial (PA), mostradas como PA sistólica /PA diastólica, \pm SD (mm Hg)

	Pre-dosis	Horas pos-dosis			
		2	4	8	24
Placebo	112 \pm 12/ 71 \pm 9	118 \pm 11/ 72 \pm 7	111 \pm 15/ 68 \pm 8	112 \pm 12/ 69 \pm 7	115 \pm 11/ 73 \pm 8
Olmesartan medoxomil 40 mg	118 \pm 8/ 73 \pm 9	114 \pm 12/ 69 \pm 7	112 \pm 11/ 68 \pm 7	112 \pm 11/ 68 \pm 9	113 \pm 12/ 72 \pm 7
Irbesartan 300 mg	116 \pm 12/ 73 \pm 9	114 \pm 12/ 70 \pm 8	113 \pm 11/ 67 \pm 8	113 \pm 12/ 69 \pm 9	111 \pm 8/ 74 \pm 7
Valsartan 160 mg	116 \pm 14/ 72 \pm 10	111 \pm 10/ 71 \pm 7	100 \pm 13/ 69 \pm 7	114 \pm 12/ 70 \pm 8	116 \pm 9/ 75 \pm 9
Valsartan 320 mg	116 \pm 8/ 73 \pm 5	114 \pm 10/ 71 \pm 8	109 \pm 8/ 67 \pm 8	113 \pm 12/ 67 \pm 9	115 \pm 11/ 78 \pm 7

Cuadro 7

relación con el medicamento del estudio o con poca probabilidad de estar relacionados, excepto un caso de trastorno de equilibrio y otro de alteración de la atención posiblemente relacionados con el tratamiento con 160 mg de valsartán. Ambos EA fueron leves y se resolvieron 1 día después de su aparición, sin tratamiento. No se produjeron anomalías clínicamente significativas en los parámetros bioquímicos, hematológicos, o el análisis de orina ni alteraciones clínicamente significativas en la PA ni en la frecuencia cardíaca durante el tratamiento.

Resumen

- La administración en individuos sanos de una dosis oral única de olmesartán medoxomil 40 mg, irbesartán

300 mg, y valsartán 320 mg produce, comparada con placebo, un aumento estadísticamente significativo de la variación media de la ARP entre el valor basal y los observados a las 24 horas post-dosis, así como disminuciones de los niveles de aldosterona urinaria. Dichos cambios no son significativos en el caso de la administración de valsartán 160 mg.

- El tratamiento con olmesartán medoxomil 40 mg produce un bloqueo más prolongado del receptor AT₁ que el alcanzado con irbesartán 300 mg o valsartán 160 mg o 320 mg, como se deduce de un aumento significativamente más alto de la variación media de la ARP.
- Todos los tratamientos fueron bien tolerados.

Conclusión

Estos resultados demuestran un bloqueo más prolongado del receptor AT₁ con la dosis más alta recomendada de olmesartán medoxomil (40 mg) que con la dosis más alta recomendada de valsartán (320 mg) o irbesartán (300 mg) en individuos sanos. Las implicaciones clínicas de estos hallazgos, aunque son interesantes, necesitarán ser evaluadas en pacientes con hipertensión.

Estudios comparativos de olmesartán con otras clases de antihipertensivos

A) Beta-bloqueantes

- Comparación con atenolol

A multicentre, double-blind, efficacy, tolerability, and safety study of the oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil versus atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension.

Van Mieghem WA, et al *J Hypertens* 2001; 19(suppl 2): 152

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego que incluyó pacientes con hipertensión esencial leve a moderada que recibieron olmesartán 10 mg/día o atenolol 50 mg/día durante 12 semanas.

La variable principal fue la reducción media de la presión arterial diastólica.

Si después de cuatro semanas de tratamiento, no se alcanzaban los objetivos de respuesta de presión arterial, podía duplicarse la dosis.

A las cuatro semanas, olmesartán resultó ser por lo menos tan efectivo como atenolol en la reducción de la presión arterial diastólica (-14.0±0.6 mm Hg vs.

-14.3±0.6 mm Hg, respectivamente) y produjo una reducción significativamente mayor de la presión arterial sistólica (-20.7±1.0 mm Hg vs. -17.2±1.0 mm Hg, respectivamente).

- Comparación con atenolol

A comparison of the efficacy and safety of the oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil with those of atenolol in patients with moderate to severe hypertension under continuous treatment with hydrochlorothiazide.

Püchler K, et al *J Hypertens* 2001; 19 (suppl 2): 153

Estudio comparativo, doble-ciego, que incluyó pacientes con hipertensión esencial moderada a severa que ya estaban recibiendo 25 mg de hidroclorotiazida (HCTZ).

Los participantes fueron aleatorizados a recibir olmesartán 10 mg una vez/día más HCTZ o atenolol 50 mg una vez /día más HCTZ durante 12 semanas.

La dosis de olmesartán o atenolol podía duplicarse a las cuatro semanas si no se cumplían los criterios de

respuesta. Olmesartán demostró ser , por lo menos, tan efectivo como atenolol en las reducciones medias de la presión arterial sistólica/diastólica (-20.4±10.5 mm Hg/-17.3±6.3 mm Hg y -19.6±10.5 mm Hg/-17.2±6.4 mm Hg, respectivamente).

B) Inhibidores ECA

• Comparación con captopril

A multi-centre, double-blind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil versus captopril in patients with mild to moderate essential hypertension.

Williams PA, et al *J Hypertens* 2001; 19(suppl 2): 300.

Estudio multicéntrico, doble-ciego, que comparó el efecto de olmesartán 5 mg una vez/ día con captopril 25 mg dos veces/día sobre la presión arterial diastólica media durante un período de 12 semanas en pacientes con hipertensión leve a moderada. Las dosis podían duplicarse a las cuatro semanas, y otra vez a las ocho semanas, si no se alcanzaba una presión arterial diastólica ≤ 90 mm Hg y/o una reducción de ≥ 10 mm Hg desde la situación basal. A las 12 semanas, el cambio de la presión arterial diastólica media fue mayor en el grupo olmesartán (-9.9±0.6 mm Hg) que en el de captopril (-6.8±0.6 mm Hg). El cambio de la presión arterial sistólica media fue también mayor con olmesartán (-14.7±1.1 mm Hg) que con captopril (-7.1±1.1 mm Hg).

C) Bloqueantes de los canales de calcio

• Comparación con amlodipino

The antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension.

Chrysant SG, et al *J Hum Hypertens* 2003;17:425-32.

En este estudio doble-ciego, controlado con placebo, aleatorizado, que ha seleccionado a pacientes con hipertensión esencial leve a moderada recibieron amlodipino 5 mg una vez/día, olmesartán 20 mg una vez/día, o placebo durante ocho semanas después de un periodo de pre-inclusión con placebo de cuatro semanas. El objetivo principal fue la reducción de la presión arterial diastólica media de 24 horas según MAPA. Los objetivos secundarios fueron el cambio de la presión arterial sistólica de 24 horas, el cambio de la PAS y de la PAD medias en sedestación, las tasas de control para presión arterial diastólica <90 mm Hg y <85 mm Hg durante 24 horas, y las tasas de control para la presión arterial sistólica <140 mm Hg y <135 mm Hg durante 24 horas. Ambos medicamentos mostraron una reducción significativa de la presión arterial en comparación con placebo ($p<0.001$). Las reducciones de la presión arterial sistólica/diastólica medias fueron similares para olmesartán y amlodipino (12.2/7.7 mm Hg y 12.3/7.0 mm Hg, respectivamente), pero más pacientes en el grupo olmesartán alcanzaron el control $<135/<85$ mm Hg que en el grupo amlodipino. Una mayor proporción de pacientes presentó edema maleolar en el grupo amlodipino, pero esto no fue estadísticamente significativo.

• Comparación con amlodipino

Use of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate.

Marbury TC. et al *Presented at the American Society of Hypertension*, San Francisco, California, May 2005

El MAPA es una herramienta útil para la monitorización de la eficacia antihipertensiva del medicamento durante todo el intervalo de la dosis durante 24 horas, y a menudo distingue efectos de los medicamentos cuando las mediciones clínicas de la presión arterial no lo hacen. Utilizamos el MAPA en este estudio de 12

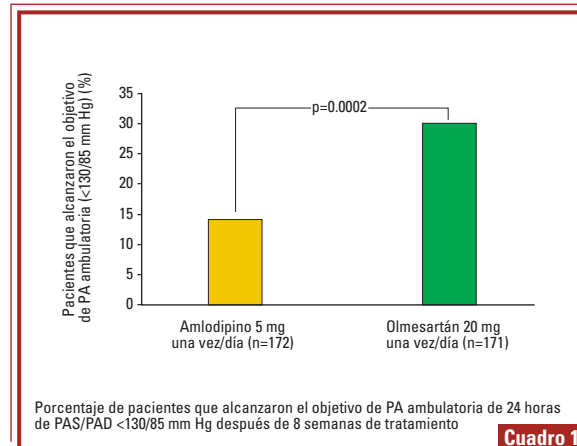
semanas, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, para comparar la eficacia en monoterapia de las dosis recomendadas de olmesartán 20 mg y de amlodipina 5 mg en pacientes con hipertensión esencial (PA diastólica en sedestación medida en la consulta [PADSe] ≥ 100 y ≤ 115 mm Hg y PAD media diurna ≥ 90 y ≤ 119 mm Hg por MAPA). La demografía de los pacientes fue similar entre los grupos de tratamiento.

Después de un periodo de pre-inclusión de 4 semanas con placebo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir olmesartán 20 mg/día, amlodipina 5 mg/día o placebo durante 8 semanas. Tanto el objetivo principal, el cambio desde la situación basal de la PAD media de 24 horas por MAPA en la semana 8, como los objetivos secundarios, el cambio desde la situación basal de la PAS media en sedestación medida en la consulta (PASSe)/PADSe, PAS media de 24 horas, y PAS/PAD media diurna y nocturna fueron descritos anteriormente. (Chrysant SG et al *J Hum Hyper* 2003; 17: 425-432).

Olmesartán y amlodipino produjeron reducciones medias significativas y comparables vs. placebo para PASSe/PADSe y PA diurna, nocturna y de 24 horas a las 8 semanas. Sin embargo, este análisis secundario del número de pacientes que alcanzaron los objetivos reales combinados de PAS/PAD mostró que significativamente más pacientes aleatorizados a olmesartán alcanzaron los objetivos de PA ambulatoria de $<130/80$ y $<130/85$ mm Hg para la PA ambulatoria media de 24 horas, $<130/80$ y $<135/85$ mm Hg para la PA ambulatoria media diurna, y $<120/75$ y $<130/85$ mm Hg para la PA ambulatoria media nocturna a las 8 semanas. **(Cuadro 1)**

Conclusión

Estos resultados demuestran que a pesar de las reducciones medias de la presión arterial clínica y



de 24 horas, la proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos de presión arterial ambulatoria fue significativamente mayor con olmesartán en comparación con amlodipino en sus respectivas dosis recomendadas para hipertensión.

D) ARA II

• Comparación con losartán

A multicentre, double-blind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil versus losartan in patients with mild to moderate essential hypertension.

Ball K et al, *J Hypertens* 2001;19(suppl 2):153

Pacientes con presión arterial diastólica media en sedestación de 95-114 mm Hg fueron reclutados en un estudio multicéntrico, doble-ciego y aleatorizado a recibir olmesartán 10 mg/día o losartán 50 mg/día durante 24 semanas. Fueron evaluados después de cuatro semanas de tratamiento. En ese momento podía duplicarse la dosis del medicamento si la presión arterial diastólica era ≥ 90 mm Hg o si la reducción desde la situación basal era ≤ 10 mm Hg. A las 12 semanas, los participantes fueron evaluados nuevamente, y en ese momento podía añadirse hidroclorotiazida (HCTZ) 12.5 mg si todavía no se

alcanzaba la respuesta mencionada anteriormente. A las 16 semanas, podía duplicarse la dosis de HCTZ. La reducción tanto en la presión arterial diastólica como sistólica debido a olmesartán fue significativamente mayor que losartán a las 2, 4, 8 y 12 semanas.

- **Comparación con losartán y valsartán**

Comparison of ascending doses of olmesartan medoxomil, losartan potassium and valsartan in patients with essential hypertension.

Giles T. y col. *Presented at the American Society of Hypertension*, San Francisco, California, May 2005

Este estudio de 12 semanas, aleatorizado, doble-ciego, con titulación forzada, comparó la eficacia antihipertensiva de olmesartán con valsartán y losartán en regímenes de dosis recomendadas. Los pacientes con hipertensión estadio 2 (PAS/PAD \geq 160/100 mm Hg; n=723; 79% no negros, 21% negros) fueron aleatorizados a recibir olmesartán 20 mg una vez/día, valsartán 80 mg una vez/día, losartán 50 mg una vez/día o placebo.

En la semana 4, las dosis fueron tituladas a olmesartán 40 mg una vez/día, valsartán 160 mg una vez/día y losartán 100 mg una vez/día. En la semana 8, los pacientes que tomaban olmesartán permanecieron con 40 mg diarios (dosis máxima recomendada) durante 4 semanas más; los pacientes que tomaban valsartán fueron titulados a 320 mg diarios, y los pacientes que tomaban losartán fueron titulados a 50 mg dos veces/día. El objetivo principal fue la reducción de la PA diastólica media en sedestación medida en la consulta (PADSe) desde la situación basal a la semana 8. Las variables secundarias incluyeron el cambio de la PA sistólica media en sedestación medida en la consulta (PASSe). Se realizó un análisis secundario para determinar las tasas objetivo de PA. El análisis de la semana 12 se diseñó para mostrar la equivalencia

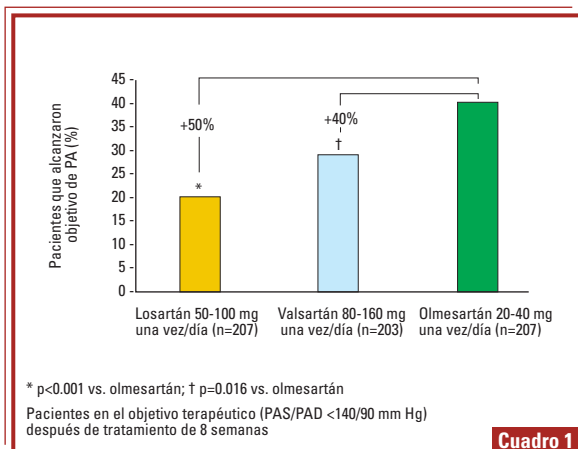
de los tratamientos. Las PA se midieron 21-27 horas pos-dosis (momento valle).

La administración diaria de olmesartán 40 mg, valsartán 160 mg o losartán 100 mg redujo significativamente la PADSe y PASSe medias desde la situación basal ($p < 0.001$) y vs. placebo ($p < 0.01$) en la semana 8. Para el objetivo principal, la reducción de la PADSe media con olmesartán (-13.1 mm Hg) fue mayor que con losartán (-9.6 mm Hg; $p < 0.001$) y placebo (-6.8 mm Hg; $p < 0.001$) y numéricamente mayor que con valsartán (-11.8 mm Hg; $p = 0.078$, NS). La reducción de la PASSe media con olmesartán (-15.1 mm Hg) también fue mayor que con losartán (-11.0 mm Hg; $p = 0.001$) y placebo (-6.2 mm Hg; $p < 0.001$) y numéricamente mayor que con valsartán (-12.8 mm Hg; $p = 0.054$, NS). Las diferencias de PA permitieron que un mayor porcentaje de pacientes alcanzaran una PA $< 140/90$ mm Hg con olmesartán en comparación con valsartán (40.3% vs. 28.5%; $p = 0.016$), y el doble de pacientes alcanzó este objetivo con olmesartán en comparación con losartán (40.3% vs. 20.1%; $p < 0.001$) en la semana 8. **(Cuadro 1)**

Un 12.2% de pacientes tratados con placebo alcanzaron este objetivo. A las 12 semanas (dosis altas), las reducciones de la PASSe y PADSe medias fueron similares para cada brazo de tratamiento activo. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que alcanzaron PA $< 130/85$ mm Hg con olmesartán fue numéricamente mayor que con valsartán (18.0% vs. 10.9%; $p = 0.057$, NS) y con L (18.0% vs. 11.2%; $p = 0.069$, NS) y significativamente mayor que con placebo (18.0% vs. 2.3%; $p < 0.001$).

Conclusión

Olmesartán es un agente antihipertensivo efectivo y consiguió que más pacientes alcanzaran los objetivos de PA en comparación con valsartán y losartán en la



Cuadro 1

semana 8 en pacientes con hipertensión en estadio 2 (PAS/PAD \geq 160/100 mm Hg).

- **Comparación con losartán, valsartán e irbesartán**
Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension.

Oparil S et al *J Clin Hypertens* 2001;3:283-91

Como parte de un estudio doble-ciego, con grupos paralelos realizado en 68 centros en Estados Unidos, 588 pacientes con hipertensión esencial leve a moderada (PAD en sedestación 115 mm Hg; presión arterial diastólica ambulatoria diurna 90-119 mm Hg) fueron aleatorizados para recibir olmesartán 20 mg/día, losartán 50 mg/día, valsartán 80 mg/día o irbesartán 150 mg/día. Todos los participantes finalizaron un período de pre-inclusión con placebo de cuatro semanas. La PAD en sedestación se midió después de 2, 4 y 8 semanas, y se realizó un MAPA en la situación basal y a las 8 semanas. No se permitieron otros medicamentos. A las ocho semanas, hubo una reducción significativamente mayor en la presión arterial diastólica en los pacientes que recibían olmesartán en comparación con losartán (p<0.0002), valsartán (p<0.0001) e irbesartán (p=0.0412). Los cuatro agentes redujeron

en forma significativa la PAS y la PAD en sedestación en comparación con placebo. (**Cuadro 1**)

Cambio en presión arterial diastólica media en sedestación (PADSe) y presión arterial sistólica (PASse) y monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) de 24 horas después de ocho semanas de tratamiento en individuos con PAD basal de 100-115 mm Hg

	Olmesartán 20 mg/día	Losartán 50 mg/día	Valsartán 80 mg/día	Irbesartán 150 mg/día
Cambio medio de PADSe (mm Hg)				
Semana 2	-10.7*	-7.6*¥	-9.0*¥	-9.0*¥
Semana 8	-11.5*	-8.2*†	-7.9*†	-8.9*¥
Cambio medio de PASse (mm Hg)				
Semana 2	-13.0*	-8.9*	-9.2*	-10.8*
Semana 8	-11.3	-9.5**	-8.4**	-11.0**
Cambio medio de PAS/PAD en MAPA mm Hg				
Semana 8	-12.5/-8.5*	-9.0/-6.2**¥	-8.1/5.6**¥	-11.3/-7.4

*p<0.001 vs. placebo; **p<0.05 vs. placebo; †p<0.001 vs. olmesartán; ¥p<0.05 vs. olmesartán.

Cuadro 1

En el grupo olmesartán, las reducciones de la presión arterial sistólica media (12.5 mm Hg) y de la presión arterial diastólica media (8.5 mm Hg) ambulatorias de 24 horas fue significativamente mayor que losartán (vs. 9.0 y 6.2 mm Hg, respectivamente; p<0.05) o valsartán (vs. 8.1 y 5.6 mm Hg, respectivamente; p<0.05) y no significativamente mayor que irbesartán (vs. 11.3 y 7.4 mm Hg, respectivamente). La reducción de la PAS en sedestación fue numéricamente mayor, pero no estadísticamente significativa, en el grupo olmesartán a las ocho semanas.

- **Comparación con losartán, valsartán e irbesartán**
Olmesartan medoxomil reduces blood pressure load and improves goal rates more effectively than losartan potassium and valsartan in patients with essential hypertension.

Neutel J. et al, *Presented at the American Society of Hypertension*, San Francisco, California, May 2005

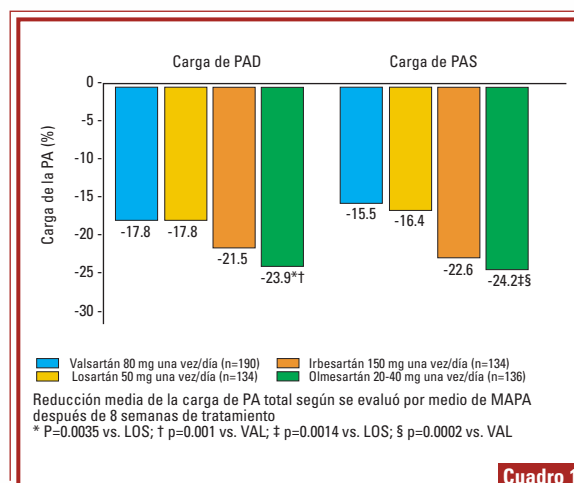
La carga total de presión arterial (PA) se define como el porcentaje de lecturas de PA mayores que los valores límites diurnos (8:00-19:59) de 90 mm Hg para la

PA diastólica (PAD) y 140 mm Hg para la PA sistólica (PAS) y que los valores límites nocturnos (20:00-7:59) de 85 mm Hg para PAD y 130 mm Hg para PAS.

Existe una relación directa entre la carga de la PA y la lesión de órgano diana: cuanto más tiempo permanezca la PA por encima de los valores límites de PA, mayor el riesgo de lesión orgánica.

Este fue un estudio de eficacia aleatorizado, doble-ciego, con grupos paralelos. Después de un periodo de pre-inclusión de 4 semanas con placebo, los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento de 8 semanas con dosis de olmesartán 20 mg/día, losartán 50 mg/día, valsartán 80 mg/día o irbesartán 150 mg/día.

El análisis de los datos del MAPA de 24 horas mostró que olmesartán 20 mg/día fue significativamente más efectivo para reducir la carga media de PA total (PAD y PAS) vs. losartán 50 mg/día y valsartán 80 mg/día, y numéricamente mayor vs. irbesartán 150 mg/día en la población ITT en la semana 8. **(Cuadro 1)**



Cuadro 1

Conclusión

Además de la reducción absoluta de la PA, la capacidad de un agente para disminuir la carga de PA también es una importante medida de la eficacia antihipertensiva. La disminución de la carga de PA puede reducir el riesgo de daño orgánico y, por lo tanto, puede mejorar los resultados clínicos.



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

2492_MEN
ESP_VI

PRODUCCION EDITORIAL:
© EUROPA PRESS



Diseño Editorial: Florencia Bezzi
COPYRIGHT 2006



1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: lixia®10 mg comprimidos recubiertos; lixia®20 mg comprimidos recubiertos; lixia®40 mg comprimidos recubiertos. **2. 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 monohidrato, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, dióxido de titanio (E 171), talco, hipromelosa. **3. DATOS CLÍNICOS: 3.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de la hipertensión esencial. **3.2 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 lixia® 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. **3.3 Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de lixia® comprimidos (ver composición). • Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver Embarazo y Lactancia). • Lactancia (ver Embarazo y Lactancia). • Obstrucción biliar. **3.4 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 funcionando, 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 hipertrófica obstructiva:** Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica 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. **3.5 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 un 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 citocromo P450 y no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriores. **3.6 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. **3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios específicos en relación con el efecto de lixia® 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. **3.8 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, < 1/100); raras ($\geq 1/10.000$, < 1/1000); muy raras (< 1/10.000) incluyendo las notificaciones aisladas. **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; Raras: 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 hipertrigliceridemia (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, hipertrigliceridemia, hiperuricemia; Raras: hiperkalemia. **Trastornos hepatobilíares:** 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. **4. DATOS FARMACÉUTICOS: 4.1 Incompatibilidades:** No aplicable. **4.2 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación:** No se requieren instrucciones especiales. **5. 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. **6. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero de 2006. **7. PRESENTACIONES Y PVP:** Envase de 28 comprimidos recubiertos, lixia®10 mg: PVP/iva 22,28 euros; lixia®20 mg: PVP/iva 24,82 euros; lixia®40 mg: PVP/iva 33,64 euros. **8. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Financiado por la Seguridad Social con aportación reducida. Bajo licencia de DAJICH-SANKYO, Europe. **Bibliografía:** 1) Ficha técnica de lixia. 2) Gardner SR, Franks AM. Olmesartán Medoxomil: the seventh angiotensin receptor antagonist. The Annals of Pharmacotherapy 2003; 37: 99-105. 3) Brunner HR, Laeis P. Clinical efficacy of olmesartán medoxomilo. Journal of Hypertension 2003; 21 (s-2): S43-S45.

La evolución de los ARA II...



041-840 Enero 07

Rápido inicio de acción^(1,2)

Gran reducción de cifras
tensionales⁽²⁾

Cobertura de 24 h⁽³⁾

