

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**HOLMES H 40/25****COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****COMPOSICIÓN****HOLMES H 40/12.5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Cada comprimido recubierto contiene:

Olmesartán Medoxomilo40,00 mg

Hidroclorotiazida.....12.50 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa Microcristalina, Hiprolosa, Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Macrogol, Alcohol polivinílico, Dióxido de Silicio, Copovidona, Caolin, Lauril sulfato de sodio, Dióxido de Titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo.

HOLMES H 20/12.5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Olmesartán Medoxomilo20,00 mg

Hidroclorotiazida.....12.50 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa Microcristalina, Hiprolosa, Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Macrogol, Alcohol polivinílico, Dióxido de Silicio, Copovidona, Silicato de aluminio (caolinita), Lauril sulfato de sodio, Dióxido de Titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo.

HOLMES H 40/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Olmesartán Medoxomilo40,00 mg

Hidroclorotiazida.....25,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa Microcristalina, Hiprolosa, Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Macrogol, Alcohol polivinílico, Dióxido de Silicio, Copovidona, Silicato de aluminio (caolinita), Lauril sulfato de sodio, Dióxido de Titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

Uso Adulto

CLASIFICACIÓN: Bloqueadores del receptor de angiotensina II y diuréticos

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades farmacológicas:

Olmesartán Medoxomilo: es un antagonista potente y selectivo del receptor para angiotensina II con actividad por vía oral. La angiotensina II es el principal agente presor del sistema renina-angiotensina, cuyos efectos incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. El olmesartán bloquea los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II mediante el bloqueo selectivo de la unión de angiotensina II con el receptor AT1 en el músculo liso vascular. Por lo tanto, su acción es independiente de la vía de síntesis de la angiotensina II. Las dosis orales de olmesartán medoxomilo de 2.5 a 40 mg inhibieron la respuesta presora a la infusión de angiotensina I exógena.

Las concentraciones plasmáticas de angiotensina I, angiotensina II y la actividad plasmática de la renina aumentaron después de la administración única o repetida de olmesartán medoxomilo a sujetos sanos o pacientes hipertensos. La administración de olmesartán medoxomilo tuvo poco efecto en los niveles plasmáticos de aldosterona.

Hidroclorotiazida: es un diurético tiazídico. El mecanismo del efecto antihipertensivo de este tipo de diuréticos no se conoce del todo. Las tiazidas afectan los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrolitos, lo que aumenta directamente la excreción de sodio y cloro en cantidades más o menos equivalentes. La acción diurética de la hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad plasmática de la renina e incrementa la secreción de aldosterona, con aumentos consecuentes en la pérdida urinaria de potasio y bicarbonato, y descenso del potasio sérico. El vínculo entre renina y aldosterona depende de la angiotensina II, por lo que la administración de un antagonista del receptor para angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio relacionada con los diuréticos tiazídicos.

Con la hidroclorotiazida, el inicio de la diuresis ocurre en unas 2 horas y el efecto máximo ocurre unas 4 horas después de la dosis, pero su acción persiste durante 6 a 12 horas aproximadamente.

La combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida produce reducciones aditivas de la presión sanguínea que casi siempre aumentan con la dosis de cada componente. El retiro del tratamiento con olmesartán medoxomilo, con o sin tratamiento concomitante con hidroclorotiazida, no causó hipertensión de rebote.

Propiedades farmacocinéticas:

La administración concomitante de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida no tuvo efectos de relevancia clínica en la farmacocinética de cualquiera de los componentes en sujetos sanos.

Absorción y distribución:

Olmesartán Medoxomilo: Después de la administración oral, Olmesartán Medoxomilo se absorbe y metaboliza rápidamente hasta su metabolito con actividad farmacológica, olmesartán. La biodisponibilidad absoluta promedio de olmesartán a partir de una formulación en tableta es cercana a 26%.

La concentración plasmática máxima promedio de Olmesartán se alcanza 2 horas después de la administración oral de Olmesartán Medoxomilo; las concentraciones plasmáticas aumentan en forma más o menos lineal conforme se incrementan las dosis orales únicas o repetidas en el intervalo terapéutico. El alimento no tiene un efecto de relevancia clínica en la biodisponibilidad de Olmesartán.

No se han observado diferencias relacionadas con el género en la farmacocinética de Olmesartán que tengan relevancia clínica.

Olmesartán mantiene un alto porcentaje de unión con proteínas plasmáticas (>99%). El volumen de distribución promedio después de la administración intravenosa está entre 16 y 29 litros.

En ratas, Olmesartán cruzó pobremente la barrera hematoencefálica, si la cruzó. Olmesartán cruzó la barrera placentaria en ratas y se distribuyó en el feto. También alcanzó niveles bajos en la leche de ratas.

Hidroclorotiazida: Después de la administración oral de Olmesartán Medoxomilo e hidroclorotiazida combinados, la mediana de tiempo hasta las concentraciones máximas de hidroclorotiazida fue 1.5 a 2 horas después de la administración. El 68% de la hidroclorotiazida está unido con proteínas en el plasma y su volumen de distribución aparente es de 0.83 a 1.14 litros por kilogramo.

Metabolismo y eliminación:

Olmesartán Medoxomilo: Después de la conversión rápida y completa de Olmesartán Medoxomilo en Olmesartán durante la absorción, éste no se metaboliza más. Cerca del 30% a 50% del fármaco absorbido al organismo se excreta en la orina, el resto se excreta en las heces (por vía biliar).

Según el origen étnico, la vida media de eliminación terminal de Olmesartán varió entre 6 y 15 horas. El estado estable se alcanzó después de las primeras dosis y no hubo acumulación adicional evidente con las dosis repetidas. La eliminación renal aproximada fue 0.5 – 0.7 litros por hora.

Hidroclorotiazida: Los humanos no metabolizan la hidroclorotiazida, se excreta casi toda por vía urinaria sin cambios. Cerca del 60% de la dosis se elimina como fármaco intacto antes de 48 horas. La eliminación renal es de 250 a 300 ml/min. La vida media de eliminación final de la hidroclorotiazida es de 10 a 15 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Ancianos: En pacientes caucásicos, el AUC del Olmesartán en estado estable se incrementó en cerca de 33% en los pacientes geriátricos. Estos aumentos en la biodisponibilidad correspondieron a reducciones en la eliminación renal cercanas a 30% en los ancianos.

Daño renal: En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones séricas de Olmesartán se elevaron en comparación con los sujetos que tenían función renal normal. Después de las dosis repetidas, el AUC casi se triplicó en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina <20 ml/min).

No se ha estudiado la farmacocinética de Olmesartán en pacientes que se someten a hemodiálisis.

Daño hepático: El AUC promedio de Olmesartán después de una dosis oral única en pacientes con daño hepático moderado aumentó en cerca de 48% en comparación con los controles sanos (grupo total).

INDICACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

No se debe usar Olmesartán medoxomilo + Hidroclorotiazida si es alérgico o sensible a cualquier componente de este producto o a otros medicamentos derivados de la sulfonamida (grupo de antibióticos – por haber semejanza entre esa sustancia y la hidroclorotiazida).

Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

Insuficiencia hepática moderada y grave, colestasis y trastornos obstructivos biliares.

Si se sufre de insuficiencia renal grave o de disminución de la cantidad de orina (anuria). No se debe usar ese producto si es diabético y está utilizando alisquireno.

Primer trimestre de gestación. Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas, sin orientación médica o del cirujano dentista.

Segundo y tercer trimestre de gestación: Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias y precauciones especiales

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

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

Depleción del 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 + Hidroclorotiazida.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan, 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 medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

Hipertensión renovascular:

El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcional, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

Olmesartán + Hidroclorotiazida no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min).

La dosis máxima de Olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de grave 30 mL/min – 60 mL/min) es de 20 mg una vez al día. No obstante, en dichos pacientes Olmesartán + Hidroclorotiazida 20 mg/12.5 mg y 20 mg/25 mg se debe administrar con precaución y se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azotemia asociada a los diuréticos. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diuréticos.

Por lo tanto, Olmesartán + Hidroclorotiazida 40 mg/12.5 mg y Olmesartán + Hidroclorotiazida 40 mg/25 mg están contraindicados en todos los estadios de la insuficiencia renal.

No se dispone de experiencia en la administración de Olmesartán + Hidroclorotiazida a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Insuficiencia hepática:

Actualmente no hay experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima de olmesartán medoxomilo es de 20 mg.

Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva.

Por lo tanto, el uso de Olmesartán + Hidroclorotiazida 40 mg/12.5 mg y Olmesartán + Hidroclorotiazida 40 mg/25 mg está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, colestasis y obstrucción biliar. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

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 + Hidroclorotiazida en dichos pacientes.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales en pacientes diabéticos. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son efectos adversos asociados al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de evidencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o ACTH.

Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de angiotensina II (AT₁) a causa del componente olmesartán medoxomilo de Olmesartán + Hidroclorotiazida, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control adecuado de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de Olmesartán + Hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución.

No hay evidencia de que Olmesartán medoxomilo reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo

del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presenta edemas.

Litio:

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de Olmesartán+ Hidroclorotiazida y litio.

Enteropatía tipo esprúe:

Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (ej, un gastroenterólogo).

Miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Diferencias étnicas:

Al igual como ocurre con los otros medicamentos que contienen antagonistas de los receptores de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de Olmesartán + Hidroclorotiazida 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.

Test de antidopaje:

Este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en los test antidopaje.

Embarazo:

No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el embarazo. Los pacientes que estén planificando con un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con antagonistas de los receptores de angiotensina II. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Otros:

Al igual que ocurre con cualquier medicamento 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 un accidente cerebrovascular.

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos.

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS**Uso concomitante no recomendado****Litio:**

Se han descrito aumentos reversibles 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, raramente, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Olmesartán + Hidroclorotiazida y litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución:**Baclofeno:**

Puede potenciar el efecto antihipertensivo.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:

Los AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Sales de calcio:

Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, deben controlarse sus niveles plasmáticos y ajustar convenientemente la dosis.

Resinas (colestiramina y colestipol):

La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Glucósidos digitálicos:

La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:

Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos), que inducen Torsades de Pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para Torsades de Pointes (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos de Clase II (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, clamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difenamilo, eritromicina iv, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamicina iv).

Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):

El efecto de los relajantes no depolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.

Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno):

Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

Antidiabéticos orales e insulina:

El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia de glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de antidiabéticos.

Metformina:

La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido:

El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina):

El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona y alopurinol):

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Amantadina:

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato):

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Salicilatos:

En caso de dosis altas de salicilatos, la hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.

Metildopa:

Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Ciclosporina:

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota.

Tetraciclinas:

La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina.

EFFECTOS ADVERSOS (no deseados)

Como con cualquier medicamento, pueden aparecer algunos efectos indeseables durante el uso de Olmesartán medoxomilo + Hidroclorotiazida. A continuación, se relatan las reacciones observadas durante los estudios clínicos del medicamento, así como durante la experiencia post-lanzamiento.

En estudios clínicos la incidencia de eventos adversos fue semejante a la del placebo. En todos los estudios, los índices de desistimiento de los pacientes tratados con la asociación por causa de eventos adversos fueron de un 2% e iguales o menores a los de los grupos tratados con placebo.

A continuación, se listan los eventos adversos observados en los estudios clínicos hechos con la combinación de Olmesartán medoxomilo + Hidroclorotiazida:

- Reacciones comunes (ocurren entre el 1% y el 10% de los pacientes que utilizan este medicamento): Mareo y fatiga.
- Reacciones poco comunes (ocurren entre el 0,1% y 1% de los pacientes que utilizan este medicamento): aumento del ácido úrico en sangre, aumento de triglicéridos en sangre, síncope, palpitaciones, disminución de la presión arterial, caída de presión por causa de la postura, erupción cutánea, eczema (inflamación de la piel), debilidad, aumento de grasa en la sangre, aumento de urea en la sangre, alteraciones de sales en la sangre (potasio y calcio).

Otros eventos adversos relatados con el uso de las sustancias aisladas se relacionan abajo:

- Reacciones comunes (ocurren entre 1% y 10% de los pacientes que utilizan este medicamento): aumento del azúcar en la sangre, aumento de la pérdida de azúcar en la orina, aumento de la cantidad de ácido úrico en la sangre, desequilibrio de las sales en la sangre (incluyendo disminución de sodio y potasio), aumento del colesterol y triglicéridos en la sangre, irritación del estómago, orina anormal, infección del tracto urinario, debilidad y cansancio.
- Reacciones poco comunes (ocurren entre 0,1% y 1% de los pacientes que utilizan este medicamento): pérdida del apetito, aumento de la sensibilidad a la luz, picazón y piel rojiza.

- Reacciones raras (ocurren entre 0,01% y 0,1% de los pacientes que utilizan este medicamento): inflamación de las glándulas salivales, disminución de todas las células de la sangre y plaquetas o de solo algunas de ellas, inquietud, visión borrosa o transitoriamente amarilla, inflamación del páncreas, ictericia (color amarillo intenso de los ojos, con orina marrón y heces blancas), vasculitis, reacciones anafilácticas, necrólisis epidérmica tóxica, fiebre, problemas respiratorios (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), calambres, dolores musculares y apatía.
- Reacciones muy raras (ocurren en menos de 0,01% de los pacientes que utilizan este medicamento): aumento de los niveles de creatinina en la sangre e indisposición, dolor de barriga, náuseas, vómitos, aumentos de enzimas de hígado en exámenes de sangre – TPO, TGP y gama-GT, tos, mal funcionamiento de los riñones (insuficiencia renal aguda), dolor de cabeza, edema periférico, diarrea, alteración de las sales de la sangre, rash cutáneo (piel rojiza), prurito (picazón de la piel) y shock anafiláctico.

También se relataron casos raros de hinchazón del rostro (ocurren en menos de 0,01% de los pacientes que utilizan este medicamento) con el uso de Olmesartán medoxomilo o de la combinación Olmesartán medoxomilo + Hidroclorotiazida.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos).

Frecuencia “no conocida”: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Descripción de determinadas reacciones adversas.

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

En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (> 50000 mg acumulados) se asoció a un OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ. 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con un OR ajustado de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta un OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (-25000 mg) y un OR de 7,7 (5,7 – 10,5) con la dosis acumulada más alta (-100000 mg).

POSOLOGÍA

En pacientes cuya presión arterial no resulta controlada de manera adecuada con el uso de olmesartán medoxomilo o hidroclorotiazida como monoterapia, se puede realizar el cambio a

HOLMES H de acuerdo con un ajuste individual de la dosis. El efecto antihipertensivo de HOLMES H aumenta si se aumentan las concentraciones de las sustancias activas. Dependiendo de la respuesta de la presión arterial, las dosis pueden ser ajustadas en períodos de 2 a 4 semanas.

HOLMES H puede ser administrado 1 vez al día con o sin alimentos y puede ser combinado con otros medicamentos antihipertensivos según sea necesario. La administración de más de 1 comprimido por día no es recomendable.

Sustitución: HOLMES H puede ser sustituido por sus componentes activos en forma separada. La dosis máxima diaria recomendada de olmesartán medoxomilo es de 40 mg y de hidroclorotiazida es de 50 mg.

Pacientes con insuficiencia renal: la dosis recomendada puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal siempre y cuando su clearance de creatinina sean mayores de 30 mL/min. En pacientes que tengan una insuficiencia renal mayor, es preferible usar diuréticos de asa por sobre las tiazidas, por lo tanto, no se recomienda el uso de HOLMES H.

Pacientes con insuficiencia hepática: no es necesario hacer modificación de la dosis.

SOBREDOSIS

El uso de una cantidad mayor que la indicada podrá causar hipotensión (disminución de la presión arterial) provocando una sensación de debilidad y posible mareo y oscurecimiento de la vista. En ese caso, la persona deberá permanecer en reposo, sentada o acostada y procurar ayuda médica, o concurriendo al centro asistencial más cercano, llevando el envase del medicamento.

CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO

Mantener en su envase original. Almacenar a no más de 30°C y protegidos de la humedad.