

## INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	OLMESARTAN
Nombre Comercial y presentaciones:	IXIA® comprimidos (Menarini), OLMETEC® comprimidos (Sankyo Pharma España), OPENWAS® comprimidos (Pfizer), 10 mg 14 comp (6,24 €) 20 mg 28 comp (12,48 €) 40 mg 28 comp (24,96 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica.
Fecha de evaluación:	Enero 2005
Fecha de comercialización:	Julio 2003
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo

### INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>:

Tratamiento de la hipertensión esencial.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>2-8</sup>:

Olmesartan medoxomilo es un profármaco que se convierte totalmente en un metabolito farmacológicamente activo, olmesartan, después de su administración oral. Este metabolito es un inhibidor competitivo y selectivo de los receptores AT1 de la angiotensina II. Inhibe los efectos hipertensivos de la angiotensina II, especialmente los relacionados con la vasoconstricción, la liberación de aldosterona, la reabsorción del sodio a nivel renal y la remodelación vascular.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS<sup>3-9</sup>

Olmesartan medoxomilo se convierte rápidamente y totalmente (100%) en olmesartan (metabolito activo) por acción de las esterasas en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción por el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta media de los comprimidos es aproximadamente del 26%-29% (similar a losartan y valsartan). Los alimentos no afectan su absorción.

La C<sub>max</sub> (entre 0,22 ± 0,05 y 2,1 ± 0,05 mg/l) se alcanza entre 1,4 – 2,8 horas.

Se une a las proteínas plasmáticas en un 99%. El estado estacionario se alcanza al cabo de 3 - 5 días.

No se conoce ningún metabolito de olmesartan en humanos. La semivida plasmática es de 12 – 18 horas. De la dosis oral administrada de olmesartan medoxomilo se elimina por orina un 5% - 12% como olmesartan. Aproximadamente un 90% se elimina por heces.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día vía oral y si no se controla adecuadamente la presión arterial, se considera como dosis óptima 20 mg al día

pudiéndose aumentar hasta un máximo de 40 mg al día. Al tratamiento se le puede añadir hidroclorotiazida.

El efecto antihipertensivo es ya evidente a las dos semanas de haber iniciado el tratamiento y alcanza su punto máximo aproximadamente a las 8 semanas.

### **DATOS DE EFICACIA (VER TABLAS)**

#### Olmesartan medoxomilo vs atenolol<sup>12,13</sup>

En dos estudios randomizados, doble ciego y multicéntricos de 12 semanas de duración se observó que los dos fármacos antihipertensivos tenían similar eficacia en disminuir la TA. En los dos estudios se comparó la eficacia de OLME 10 mg una vez al día vs atenolol 50 mg una vez al día. No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de respuesta al tratamiento ni en el porcentaje de pacientes que necesitaron aumentar la dosis.

#### Olmesartan medoxomilo vs captopril<sup>12</sup>

Se comparó la eficacia en disminuir la TA de OLME vs captopril en un estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico de 12 semanas de duración, donde OLME (5 mg una vez al día más una dosis de placebo) se mostró superior a captopril (12,5 mg dos veces al día) en reducir las cifras TA en pacientes con hipertensión leve – moderada aunque no se demostró la relevancia clínica de este hecho. Es importante observar que las dosis utilizadas de captopril y olmesartan son inferiores a las recomendadas en la práctica clínica diaria.

La proporción de pacientes que necesitaron dosis altas fue del 25% para OLME y del 54,9% para captopril.

#### Olmesartan medoxomilo vs otros ARA II (losartan, valsartan, irbesartan y candesartan)<sup>8,12,14,15</sup>

Diferentes estudios randomizados, doble ciego y multicéntricos de 8 y 12 semanas de duración, compararon la eficacia en disminuir la TA de OLME vs otros ARA II. Respecto a losartan, valsartan y candesartan, OLME mostró mayor eficacia en disminuir las cifras de TA aunque se desconoce si esta mayor disminución tiene relevancia clínica. En cambio la eficacia fue similar en comparación con irbesartan. Además, en el único estudio de 24 semanas de duración, los resultados más favorables para OLME respecto a losartan, en la disminución en mmHg de la TA a la semana 12, no fueron estadísticamente significativos a la semana 24.

#### Olmesartan medoxomilo vs felodipino / vs amlodipino<sup>13,16</sup>

La eficacia de OLME 20 mg/día para disminuir la TA se comparó con felodipino 5 mg/día y con amlodipino 5 mg/día en dos estudios randomizados, doble ciego y multicéntricos de 12 semanas y 8 semanas de duración, respectivamente. Los resultados mostraron una eficacia similar entre OLME y los dos antagonistas del calcio.

## Olmesartan medoxomilo vs olmesartan medoxomilo + hidroclorotiazida<sup>17</sup>

En un estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico de 8 semanas de duración se comparó la eficacia en disminuir la TA de la combinación de OLME + HCTZ frente a OLME y HCTZ en monoterapia, y frente a placebo. Todos los tratamientos se administraron una vez al día. El análisis estadístico de los resultados mostró que la terapia combinada de OLME + HCTZ era más eficaz en reducir la TA que cada uno de los fármacos por separado. La mayor tasa de respuesta se observó en el grupo OLME 40mg + HCTZ 25mg (92,3%) y la menor en el grupo con placebo (38,1%). No se realizó análisis estadístico entre los resultados de los diferentes grupos.

### **DATOS DE SEGURIDAD**

#### **Reacciones adversas**

En los diferentes estudios con OLME las reacciones adversas observadas fueron en general de intensidad leve a moderada, siendo su tolerabilidad similar a placebo.

En un metaanálisis de siete estudios aleatorizados la incidencia de nuevos eventos adversos fue del 55% para el grupo tratado con OLME vs el 47% para el grupo placebo para efectos adversos emergentes y del 26,9% con OLME vs 22% respectivamente para los efectos adversos relacionados con el medicamento. No se observó un aumento de esta incidencia al incrementar la dosis de OLME. Las reacciones adversas observadas más frecuentes fueron cefaleas, infecciones del tracto respiratorio superior, síndrome pseudogripal, bronquitis y mareos<sup>10</sup>.

Otras reacciones adversas descritas son: vértigo, hipotensión, angina de pecho, tos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, gastroenteritis, náuseas, rash, dolor, hematuria e infección del tracto urinario<sup>1</sup>.

De todas ellas, el mareo fue la única reacción adversa relacionada inequívocamente con el tratamiento (incidencia del 2,5% con OLME y del 0,9% con placebo)<sup>1</sup>.

En el caso de tratamiento prolongado (2 años), la incidencia de abandonos debido a acontecimientos adversos con OLME 10-20 mg una vez al día fue del 3,7%<sup>1</sup>.

Se puede considerar que, en general, OLME y todos los tratamientos con los que se ha comparado, han sido bien tolerados en los diferentes estudios<sup>12-17</sup>. OLME presenta un perfil de seguridad similar a otros ARA II<sup>12,14,15</sup>.

#### **Contraindicaciones<sup>1,8</sup>:**

- Antecedentes de hipersensibilidad a olmesartán.
- Obstrucción biliar.
- Embarazo. Lactancia.

#### **Precauciones<sup>1,8</sup>:**

- En pacientes con enfermedad hepática (cirrosis biliar) por falta de experiencia.
- En caso de enfermedad renal (estenosis de las arterias renales: riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal). No se recomienda el uso de OLME en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento creatinina < 20 ml/min). No se dispone de experiencia en caso de trasplante renal o en pacientes con insuficiencia renal terminal.
- En pacientes con disminución de volumen y/o sodio (por ejemplo en tratamiento con altas dosis de diuréticos) puede producirse hipotensión sintomática. Se tienen

que corregir estas depleciones de volumen o sodio antes de iniciar el tratamiento con OLME.

- Riesgo de hiperkalemia en pacientes con insuficiencia renal y/o cardíaca, o diabetes mellitus cuando se administra conjuntamente con fármacos que pueden aumentar el potasio sérico. En estos casos se recomienda monitorizar los niveles séricos del potasio.
- Al igual que otros vasodilatadores, en caso de estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
- Antecedentes de alergia a los IECA, aspirina o a la penicilina por riesgo de angioedema.
- En los pacientes con aldosteronismo primario porque estos pacientes, en general, no responden a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina.
- En los pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica una disminución excesiva de la TA puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

### **Interacciones con alimentos y/o medicamentos<sup>1,3,8</sup>:**

- *In vitro* OLME no tuvo efectos inhibitorios en las enzimas humanas del citocromo P450.
- En base a la experiencia con otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina no se recomienda su uso concomitante con suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio por riesgo de hiperkalemia.
- La coadministración con warfarina no afectó la coagulación. Tampoco presentó interacción relevante con digoxina ni con la administración conjunta con un antiácido (hidróxido de magnesio y aluminio).
- Se recomienda la monitorización de la función renal al comienzo del tratamiento concomitante con AINEs (incluido el AAS a dosis >3g/día y los coxibs) por el riesgo de insuficiencia renal aguda.
- Se ha descrito un aumento reversible de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con IECA y ARA II. Por lo tanto no se recomienda su uso concomitante con OLME ya que no se descarta un comportamiento similar.
- La administración conjunta con otros antihipertensivos puede potenciar su efecto.
- La toma de alimentos no afecta la absorción.

### **Utilización en grupos especiales<sup>1,3,5,8</sup>**

- ✓ Embarazo: No se dispone de experiencia en relación con el uso de OLME en mujeres embarazadas. Contraindicado.
- ✓ Lactancia: No se dispone de información y no se debe utilizar en madres lactantes.
- ✓ Niños: No hay información de la eficacia y seguridad en menores de 18 años. No se recomienda su uso en menores de 18 años.
- ✓ Ancianos. Se puede utilizar sin modificar la pauta. Debido a la escasa experiencia con dosis superiores, la dosis máxima en estos pacientes es de 20 mg/día.
- ✓ Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la pauta en insuficiencia renal leve o moderada, aunque, dada la limitada experiencia con dosis superiores en este grupo de pacientes, la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento creatinina < 20 ml/min).

- ✓ Insuficiencia hepática: No se recomienda su uso en este grupo de pacientes por falta de experiencia.

## **LUGAR EN TERAPÉUTICA**

Los estudios disponibles en los que se compara OLME frente a otros antihipertensivos, muestran una eficacia antihipertensiva similar en cuanto a la reducción de la presión arterial. Sin embargo, estos estudios son insuficientes para establecer su capacidad para prevenir las complicaciones asociadas a la HTA dada la utilización de marcadores subrogados como criterio de evaluación, en lugar de variables clínicas relevantes.

Por todo ello, la introducción en terapéutica de OLME no aporta mejoras significativas con respecto a otros antihipertensivos que han demostrado beneficios en ensayos clínicos aleatorizados con resultados de morbimortalidad.

## **RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO:**

### **1. EFICACIA.**

No se disponen en la actualidad de estudios a largo plazo donde OLME haya demostrado su eficacia en la reducción de la morbilidad - mortalidad cardiovascular. La disminución de las cifras de TA en mmHg que produce OLME es similar a los antagonistas del calcio (amlodipino y felodipino), irbesartan y atenolol, y superior (se desconoce la significación clínica de esta mayor disminución de las cifras de TA) a captopril, losartan, valsartan y candesartan en estudios de 8 a 12 semanas de duración<sup>11-16</sup>. Debe observarse que, en algunos estudios, las dosis utilizadas de los fármacos evaluados son inferiores a las que actualmente se utilizan en la práctica clínica de manera más habitual (por ejemplo en el caso de OLME vs captopril). También debe considerarse que en el único estudio de 24 semanas de duración, OLME mostraba una eficacia antihipertensiva similar a losartan. No hay estudios comparativos con enalapril.

*Conclusión: INFERIOR A LOS COMPARADORES PORQUE NO EXISTEN ESTUDIOS QUE DEMUESTREN QUE REDUCE LA MORBI-MORTALIDAD CARDIOVASCULAR.*

### **2. SEGURIDAD**

Si bien no existen publicados ensayos clínicos específicos para evaluar la seguridad de OLME, los ensayos clínicos realizados sugieren que no hay diferencias relevantes en cuanto a la seguridad con los antihipertensivos con los que se ha comparado.

*Conclusión: SEGURIDAD SIMILAR A LOS COMPARADORES.*

### **3. PAUTA**

Presenta una pauta de administración cómoda, una vez al día, así como otros ARA II y algunos IECA.

*Conclusión: SIMILAR A OTROS ARA II.*

#### 4. COSTE

	Dosis diaria definida (mg)	Coste día (euros)
<b>ARA II</b>		
Olmesartan medoxomilo	20	0,92
Losartan	50	0,92
<b>IECA</b>		
Captopril	50	0,29
Enalapril	10	0,14
Lisinopril	10	0,26
<b>Betabloqueantes</b>		
Atenolol	75	0,10
Bisoprolol	10	0,24
Metoprolol	150	0,17
<b>Diuréticos</b>		
Hidroclorotiazida	25	0,07
Clortalidona	25	0,04

Conclusión: *SUPERIOR A LOS IECA, BETABLOQUEANTES Y DIURÉTICOS DE REFERENCIA Y SIMILAR AL RESTO DE ARA II.*

**FRASE RESUMEN:** *“continuar utilizando el tratamiento considerado de elección en la hipertensión por su superioridad respecto a olmesartan medoxomilo en terminos de eficacia y similitud en seguridad”.*

**CALIFICACIÓN: “NO APORTA NADA NUEVO”**

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y Euskadi.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Anónimo . Ficha técnica del producto Ixia 10, 20 ,40 mg presentada por laboratorio Menarini, julio 2003.
2. Koike H, Sada T, Mizuno M. *In vitro* and *in vivo* pharmacology of olmesartan medoxomil, an angiotensin II type AT1 receptor antagonist. J Hypertens 2001; 19 (suppl 1): S3-S14.
3. Warner GT, Jarvis B. Olmesartan medoxomilo. Drugs 2002; 62: 1345-1353.
4. Norwood D, Branch E, Smith B, Honeywell M. Olmesartan medoxomil for hypertension: a clinical review. P&T 2002; 27: 611-618.
5. Anónimo. Olmesartan (Benicar) for hypertension. Medical Letter 2002; 44: 69-70.
6. Brousil JA, Burke JM. Olmesartan medoxomil: an angiotensin II-receptor blocker. Clin Ther 2003; 25: 1041-1055.
7. Gardner SF, Franks AM. Olmesartan medoxomil: the seventh angiotensin receptor antagonist. Ann Pharmacother 2003; 37: 99-105.
8. Olmesartan. Drugdex Drug Evaluations. Micromedex Healthcare Series vol. 121. Revisión 03/2004.
9. Laeis P, Püchler K, Kirch W. The pharmacokinetic and metabolic profile of olmesartan medoxomil limits the risk of clinically relevant drug interaction. J Hypertens 2001; 19 (suppl 1): s21-s32.
10. Püchler K, Laeis P, Stumpe KO. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. J Hypertens 2001; 19 (suppl 1): S41-S48.
11. Neutel JM, Elliot WJ, Izzo JL, Chen CL, Masonson HN. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil, a new angiotensin II receptor antagonist, as assessed by ambulatory blood pressure measurements. J Clin Hypertens 2002; IV: 325-331.
12. Ball KJ, Williams PA, Stumpe KO. Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents. Olmesartan medoxomil versus antihypertensives. J Hypertens 2001; 19 (suppl 1): S49-S56.
13. Stumpe KO, Ludwig M. Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. J Human Hypertens 2002; 16(suppl 2): S24-S28.
14. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. J Clin Hypertens 2001; III: 283-291.
15. Brunner HR, Stunpe KO, Januszewicz A. Eficacia antihipertensiva de olmesartán medoxomilo y candesartán cilexetilo evaluada mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas en pacientes con hipertensión esencial. Clin Drug Invest 2003; 23: 419-430.
16. Chrysant SG, Marbury TC, Robinson TD. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. J Human Hypertens 2003; 17: 425-432.
17. Chrysant SG, Weber MA, Wang AC, Hinman DJ. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. AJH 2004; 17: 252-259.

INFORME DE OLMESARTAN MEDOXOMILO : TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada ( <i>criterios de inclusión de los pacientes</i> )	Pauta de tratamiento	Variables de medida ( <i>endpoint</i> )	Resultados ( <i>tamaño / valores p / intervalos de confianza</i> )	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Neutel JM, et al. J Clin Hypertens 2002; IV: 325-331 (Ref en 11)  Financiado por Sankyo	Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, placebo. 8 semanas  <i>Objetivo:</i> eficacia y seguridad de OLME frente a placebo..	650 pacientes   535 fase lavado   -201 excluidos 334 randomizados   48 placebo 286 OLME   -36 pérdidas 298 finalizan   40 placebo 258 OLME  Inclusión: pacientes ≥18 años con hipertensión moderada – severa: PAD ≥100mmHg y ≤ 115mmHg y PAD (MAPA) media diaria ≥ 90 mmHg Exclusión: patologías concomitantes severas. Medicación concomitante que afecte la TA.	1) <i>Screening inicial</i> 2) <i>Fase lavado</i> (2-3 semanas): placebo 3) <i>Randomización</i>  OLME: - en una toma (A): -OLME: 5mg/día (n=43) -OLME: 20mg/día (n=41) -OLME: 80mg/día (n=45)  - en 2 tomas (B): -OLME: 2,5mg b.i.d (n=49) -OLME: 10mg b.i.d (n=45) -OLME: 40mg b.i.d (n=48)  Placebo: n=46  Todos los tratamientos son por vía oral.	Variación de la media en 24h de la PAD (en mmHg). Monitorización ambulatoria (MAPA).	<i>PAD: vs placebo</i> (p<0,0001) OLME 5mg (A) -9,6 ±1,7 OLME 5 mg (B) -8,7 ± 1,3 OLME 20mg (A) -12,2 ± 1,7 OLME 20mg (B) -11 ± 1,4 OLME 80mg (A) -10,6 ± 1,7 OLME 80mg (B) -11,1 ± 1,4  <i>PAS: vs placebo</i> (p<0,0001) OLME 5 mg (A) -14,5 ± 2,4 OLME 5 mg (B) -12,4 ± 2 OLME 20mg (A) -16,5 ± 2,4 OLME 20mg (B) -15,8 ± 2,1 OLME 80mg (A) -15,4 ± 2,3 OLME 80mg (B) -16,3 ± 2,1  NS entre A y B  Efectos adversos: 49,6% vs 56% NS. . Máximo 60% para 20mg de OLME Cefalea el más frecuente	. AIT .  . Describe el método de medición de la TA.  . Motivo de las pérdidas: Grupo OLME: 10 a petición del paciente 6 por efectos adversos 5 a juicio del investigador. Grupo placebo: 2 por efectos adversos 2 a juicio del investigador faltan motivos de 11 de las 36 pérdidas	3

INFORME DE OLMESARTAN MEDOXOMILO : TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	VARIABLES de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Ball KJ, et al. J Hypertens 2001; 19: S49-S56 (Ref en 12)  Financiado por Sankyo	3 estudios Randomizado, doble-ciego, multicéntrico. 12 semanas estudio 1 y 3; 24 semanas estudio 2.  <i>Objetivo:</i> comparar la eficacia y seguridad OLME vs - ESTUDIO 1: atenolol (PAD basal 100-120 mmHg) - ESTUDIO 2: losartan (PAD basal 95-114 mmHg) - ESTUDIO 3: captopril (PAD basal 95-114 mmHg).	ESTUDIO 1: 393 pacientes (351 fase lavado)  23 abandonos fase lavado 328 randomizados  10 abandonos 318 finalizan  ESTUDIO 2: 432 pacientes  116 abandonos fase lavado 316 randomizados  45 abandonos 271 finalizan  ESTUDIO 3: 430 pacientes  139 abandonos fase lavado 291 randomizados  25 abandonos 236 finalizan  Inclusión: caucásicos con hipertensión severa o moderada. Exclusión: Hipertensión secundaria, intolerancia fármacos.	ESTUDIO 1: - fase lavado (4 semanas): -HCTZ: 25mg/día - randomización: OLME 10mg/día+HCTZ atenolol 50mg/día HCTZ Cada grupo n=164  ESTUDIO 2: - fase lavado (3 semanas): placebo - randomización: OLME 10mg/día (n=158) losartan 50mg/día (n=152) Desde la semana 12 opcional + 12,5 o 25mg/día HCTZ  ESTUDIO 3: - fase lavado(3 semanas): placebo - randomización: OLME 5mg/día + placebo (n=148) captopril 12,5mg/dos veces día (n=143)  En los tres estudios posibilidad de doblar dosis a la semana 4 y en el estudio 3 también en la 8.	Variación de la PAD (en mmHg) en sedestación a la semana 12.	ESTUDIO 1: -Ratio respuesta: (A)OLME+HCTZ: 86% (B)Atenolol+HCTZ: 84,8% PAD: NS(IC95: -1,38; 1,23) (A) -17,3 (B)- 17,2 PAS: NS(IC95: -2,96;1,35) (A) -20,4 (B) - 19,6 -Efectos adversos: 35,4% (A); 36,6% (B)  ESTUDIO 2 (semana 12): -Ratio respuesta: (IC95: -0,3; 21,6) (A) OLME: 63% (B) Losartan: 52% PAD: (IC95: -3,6;-0,5) (A) -10,6 ± 0,5 (B) -8,5 ± 0,6 PAS: (IC95: -6; -0,6) (A) -14,9 ± 1 (B) -11,6 ± 1 -Efectos adversos: 69% (A); 67% (B)  ESTUDIO 3: -Ratio respuesta: (IC95: 4; 26,9) p<0,01 (A) OLME: 53% (B) Captopril: 38% PAD: (IC95: -4,8; -1,5) (A) -9,9 ± 0,6 (B) -6,8 ± 0,6 PAS: (IC95: -10,4; -4,7) (A) -14,7 ± 1,1 (B) -7,1 ± 1,1 -Efectos adversos: 61% (A); 62% (B)	. AIT.  . No indica el método de enmascaramiento.  . No indica el motivo de las pérdidas.  . Indica el método de medición de la TA.  . Los efectos adversos más frecuentes fueron: síntomas de resfriado, mareo, cefaleas, bronquitis, diarrea y fatiga.  . En el ESTUDIO 2 a la semana 24 la diferencia entre OLME y losartan fue NS.	2

INFORME DE OLMESARTAN MEDOXOMILO : TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada ( <i>criterios de inclusión de los pacientes</i> )	Pauta de tratamiento	VARIABLES DE medida ( <i>endpoint</i> )	Resultados ( <i>tamaño / valores p / intervalos de confianza</i> )	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Oparil S, et al. J Clin Hypertens 2001; III: 283- 291,318 (Ref en 14)	Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, paralelo. 8 semanas.  <i>Objetivo:</i> eficacia y seguridad de OLME frente a losartan, valsartan, irbesartan.	1257 pacientes   1090 fase lavado   502 abandonos fase lavado 588 randomizados   147 OLME 150 losartan 145 valsartan 146 irbesartan 578 AIT   145 OLME 146 losartan 142 valsartan 145 irbesartan 546 completan   137 OLME 137 losartan 132 valsartan 140 irbesartan  Población >18 años con PAD ≥100 y ≤115 mmHg. Excluidos casos de hipertensión secundaria. No se permitió otros AHT.	1) <i>Screening inicial.</i>  2) <i>Fase lavado</i> (4 semanas): placebo  3) <i>Randomización</i> (8 semanas): -grupo OLME 20mg/24h -grupo losartan 50mg/24h -grupo valsartan 80mg/24h -grupo irbesartan 150mg/24h  Todos los tratamientos se tomaron una vez al día.	Variación de la media diaria de la PAD en sedestación (en mmHg) a la semana 8. Medición con esfingomanómetro.	<i>PAD:</i> - OLME – 11,5 - losartan + : -8,2 - valsartan + : -7,9 - irbesartan++: -9,9  + p<0,0005 ++p<0,05 vs OLME  <i>PAS:</i> - OLME – 11,3 - losartan : -9,5 - valsartan : -8,4 - irbesartan: -11,0  NS vs OLME  Efectos adversos (NE): - OLME 30,6% (n=45) - losartan 44,8% (n=48) - valsartan 44,8% (n=65) - irbesartan: 35,6% (n=52)	. AIT .  . La dosis inicial autorizada en España para olmesartan es de 10mg y no de 20mg.  . No se han calculado los intervalos de confianza.  . Motivo de las pérdidas antes de la randomización: 70% no cumplían los criterios de inclusión de cifras de TA 9% a petición del paciente.  . Describe el método de medida de la TA y como se hizo el enmascaramiento.  . Se midió el cumplimiento mediante el recuento de las cápsulas.  . También se hizo el MAPA: OLME vs irbesartan NS (PAD y PAS).  . Efectos adversos más frecuentes: infección respiratoria, dolor de cabeza, fatiga, dolor de espalda y mareo.	2

**INFORME DE OLMESARTAN MEDOXOMILO : TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)**

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p>Stumpe KO and Ludwing M J Human Hypertens 2002; 16(suppl 2): S24-S28 (Ref en 13)</p>	<p>5 estudios Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, paralelo, fase III. 12 semanas, estudios 1-4; 24 semanas estudio 5.</p> <p><i>Objetivo:</i> eficacia y seguridad de OLME vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ESTUDIO 1+: atenolol</li> <li>- ESTUDIO 2: atenolol</li> <li>- ESTUDIO 3+: captopril</li> <li>- ESTUDIO 4: felodipino</li> <li>- ESTUDIO 5+: losartan</li> </ul> <p>+ Los estudios 1,3,5 se describen en Ball KJ, et al. (2001).</p>	<p>ESTUDIO 2: 326 pacientes (con PAD basal 95-114 mmHg).</p> <p>ESTUDIO 4: 381 pacientes (con PAD basal 100-120 mmHg).</p>	<p>ESTUDIO 2:</p> <p>1) <i>fase lavado</i> (3 semanas): placebo</p> <p>2) <i>randomización:</i> OLME 10mg/día (n=165) vs. Atenolol 50mg/día (n=161).</p> <p>ESTUDIO 4:</p> <p>1) <i>fase lavado</i> (3semanas): placebo</p> <p>2) <i>randomización:</i> OLME 20mg/día (n=187) vs. Felodipino 5mg/día (n=194).</p> <p>A la semana 4 posibilidad doblar dosis en los dos estudios.</p>	<p>Variación de la media diaria de los valores mínimos de la PAD (en mmHg) en sedestación a la semana 12.</p>	<p>ESTUDIO 2: <i>PAD:</i> NS. <i>PAS:</i> (IC95: -6,0; -0,8). <i>Ratio respuesta:</i> (IC95: -10,3; 7,7) OLME 78% Atenolol 79%.</p> <p>ESTUDIO 4: <i>PAD:</i> NS OLME: -17,5. Felodipino: -17.</p> <p><i>PAS:</i> NS OLME: -19,9 Felodipino: -19,1.</p> <p><i>Ratio respuesta:</i> OLME 82,8% Felodipino 83,3%.</p>	<p>. No indica AIT.</p> <p>. No se indican las pérdidas y sus motivos.</p> <p>. No describe el método de medida de la TA y como se hizo el enmascaramiento.</p> <p>. No se describen los efectos adversos aparecidos aunque se comenta que los tratamientos fueron en general bien tolerados y con una frecuencia similar. Solamente destaca que en el grupo con felodipino hubo 2,6% pacientes con edema periférico vs 0% con OLME.</p>	<p align="center">2</p>

INFORME DE OLMESARTAN MEDOXOMILO : TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	VARIABLES de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Chrysant SG, Marbury TC, Robinson TD J Human Hypertens 2003; 17: 425-432 (Ref en 16)  Financiado por Sankyo	Multicéntrico, randomizado, doble-cego, paralelo. 8 semanas.  <i>Objetivo:</i> eficacia y seguridad de OLME vs amlodipino vs placebo.	440 pacientes randomizados  188 OLME 186 Amlodipino 66 Placebo  —33 pérdidas   OLME 7,4% Amlodipino 3,8% Placebo 18,2%  407 finalizan  Criterios inclusión: ≥18 años con hipertensión leve-moderada (PAD 100-115 mmHg) y media diaria de 90-119 mmHg PAD ambulatoria.	1) <i>Fase lavado</i> (4 semanas): placebo  2) <i>Randomización</i> (8 semanas): 3:3:1  - OLME 20mg/día - Amlodipino 5mg/día - Placebo  La medicación se administró una vez al día.	Variación de la media diaria de la PAD (en mmHg) a la semana 8. Monitorización ambulatoria (MAPA).	<i>PAD:</i> OLME vs amlodipino: IC90: -1,88; 0,47 P<0,001 vs placebo OLME (n=171): -7,7 Amlodipino (n=172): -7 Placebo (n=54): -1,4  <i>PAS:</i> OLME vs amlodipino: IC90: -1,96; 1,96 P<0,001 vs placebo OLME (n=171): -12,2 Amlodipino (n=172): -12,3 Placebo (n=54): -2,3  <i>Ratio respuesta:</i> OLME 71,3% Amlodipino 69,8% Placebo 31,5% NS OLME vs amlodipino  <i>Efectos adversos:</i> NS OLME 35,1% Amlodipino 35,5% Placebo 25,8%	. AIT.  . No describe el método de enmascaramiento.  . Calcula el IC90 en lugar del IC95.  . Motivo pérdidas (33 pacientes): 1) A petición del paciente (OLME 8; amlodipino 3). 2) TA incontrolada (OLME 1; placebo 4). 3) Efectos adversos (OLME 1; amlodipino 1; placebo 2). 4) Violación protocolo, no cumplimiento, pérdida de seguimiento. Faltan 13 pacientes por adjudicar los motivos de las pérdidas  . Efectos adversos: amlodipino presentó más incidencia de edema y de nauseas.	3

**INFORME DE OLMESARTAN MEDOXOMILO : TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)**

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados ( <i>tamaño</i> / <i>valores p</i> / <i>intervalos de</i> <i>confianza</i> )	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Brunner HR, Stumpe KO, Januszewicz A Clin Drug Invest 2003; 23: 419-430 (Ref en 15)  Financiado por Sankyo	Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, paralelo. 8 semanas.  <i>Objetivo:</i> eficacia de OLME vs candesartan a las semanas 1, 2 y 8 de tratamiento.	645 pacientes (fase preinclusión): placebo   — 2 se retiraron 643 pacientes randomizados   — 8 no datos postbasales 635 AIT OLME n=312 candesartan n=323   — 31 suspendió tratamiento 604 pacientes finalizaron: OLME (293) Candesartan (311)  Criterios de inclusión: >18 años con PAD media en sedestación 100- 120 mmHg y PAS media en sedestación >150 mmHg Exclusión: HTA secundaria o hipersensibilidad a fármacos estudio.	1) <i>Fase preinclusión</i> (2 semanas): placebo  2) <i>Randomización</i> (8 semanas):  OLME 20mg/día vs Candesartan 8mg/día  La medicación se administró una vez al día.	Variación media de la PAD diurna (en mmHg) a las 1, 2 y 8.semana. Monitorización ambulatoria (MAPA).	<i>PAD:</i> Semana 1: OLME: $-6,7 \pm 0,5$ Candesartan: $-5,3 \pm 0,5$ Semana 2: OLME: $-8,4 \pm 0,5$ Candesartan: $-6 \pm 0,5$ Semana 8: OLME: $-9,3 \pm 0,5$ Candesartan: $-7,8 \pm 0,5$  <i>Variación de la media de mínimos cuadrados de la PAD (diferencia entre OLME y candesartan)</i> Semana 1: $-1,4 \pm 0,6$ (IC95: -2,5; -0,3) p=0,0097 Semana 2: $-2,4 \pm 0,6$ (IC95: -3,6; -1,1) p=0,0002 Semana 8: $-1,5 \pm 0,6$ (IC95: -2,8; -0,3) p=0,0126  Efectos adversos OLME 9,4% Candesartan 12,3%	. AIT.  .Describe la técnica de enmascaramiento.  . Motivo pérdidas (31 pacientes): a) a petición del paciente (13) b) falta eficacia (6) c) efectos adversos (5) d) otros motivos (7).  . Efectos adversos más frecuentes: cefaleas, aumento GGT y elevación triglicéridos.	4

INFORME DE OLMESARTAN MEDOXOMILO : TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Chrysant SG, et al AJH 2004; 17: 252-259 (Ref en 17)  Financiado por Sankyo	Multicéntrico, randomizado, doble-ciego. 8 semanas.  <i>Objetivo:</i> eficacia y seguridad de (A)OLME + HCTZ vs (B)OLME monoter. (C)HCTZ monoter. (D) placebo.	863 pacientes   750 fase lavado   502 randomizados   451 finalizan.  Criterios de inclusión: PAD media en sedestación $\geq 100$ - $\leq 115$ mmHg. Diferencia entre dos medidas $\leq 7$ mmHg. Cumplimiento como mínimo 80% en la fase de preinclusión o lavado. Exclusión: peso $\geq 50\%$ del ideal o problemas con los medicamentos	1) <i>Fase preinclusión</i> (4 semanas): placebo  2) <i>Randomización</i> (8 semanas):  OLME+hidroclorotiazida (A1) 10mg+12,5mg/día (n=35) (A2) 10mg+25mg/día (n=39) (A3) 20mg+12,5mg/día (n=44) (A4) 20mg+25mg/día (n=47) (A5) 40mg+12,5mg/día (n=42) (A6) 40mg+25mg/día (n=40)  OLME (B1) 10mg (n=39) (B2) 20mg (n=41) (B3) 40mg (n=45) hidroclorotiazida (C1) 12,5mg/día (n=45) (C2) 25mg/día (n=43) (D) placebo (n=42)  La medicación se administró una vez al día.	Variación media de los mínimos valores de la PAD en sedestación (en mmHg) a la 8.semana.	PAD: (A1) -15,3 (IC95: -15,2; -11,9) (A2) -18,3 (IC95: -18,8; -15,5) (A3) -15,5 (IC95: -8,1; -14,7) (A4) -18,9 (IC95: -21,7; -18,2) (A5) -17,9 (IC95: -19,3; -15,4) (A6) -21,9 (IC95: -24,3; -19,5) (B1) -13,1 (IC95: -13; -9,6) (B2) -12,7 (IC95: -15,5; -12,1) (B3) -14,5 (IC95: -16,8; -12,3) (C1) -9,1 (IC95: -12; -8,4) (C2) -12,9 (IC95: -18,8; -15,5) (D) -7,7 (IC95: -10,3; -6)  Test AVE $p < 0,01$ como mínimo una combinación es mejor que los componentes por separado.	. AIT.  . No describe la pérdidas.  . 2% Pérdida por efectos adversos en los tratamientos activos.  . Efectos adversos más frecuentes: mareos, infección respiratoria. 57,1% (D) 51,1% (C) 49,6% (B) 57,1% (A)	2

OLME: olmesartan medoxomil  
PAD: presión arterial diastólica  
PAS: presión arterial sistólica  
MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial  
TA: tensión arterial  
b.i.d.: dos veces al día  
AHT: fármacos antihipertensivos  
HTA: hipertensión arterial  
AIT= análisis por intención de tratar  
NS= resultados no significativos  
NE= no se especifica en el estudio la significación de los resultados  
(\* ) Estudio de baja calidad: puntuación < 3

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Anabel Giménez Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.