

## INFORME ESTÀNDARD

### OLMESARTAN MEDOXOMIL

Nom comercial: IXIA <sup>®</sup> , OLMETEC <sup>®</sup> , OPENVAS <sup>®</sup> .	Laboratori fabricant: Menarini, Sankyo Pharma Espanya, Pfizer.
Composició: Olmesartan medoxomil 10 mg, 20 mg, 40 mg.	Comparadors: atenolol, bisoprolol, metoprolol, hidroclorotiazida, amilorida, clortalidona, captopril, enalapril, lisinopril, losartan.
Qualificació del CANM: No suposa un avenç terapèutic.	Data de revisió: setembre de 2005.

### RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES

#### 1. Indicacions aprovades<sup>1</sup>

Tractament de la hipertensió essencial.

#### 2. Mecanisme d'acció<sup>2-8</sup>

Olmesartan medoxomil és un profàrmac que es converteix totalment en un metabòlit farmacològicament actiu, l'olmesartan, després de la seva administració oral. Aquest metabòlit és un inhibidor competitiu i selectiu dels receptors AT1 de l'angiotensina II. Inhibeix els efectes hipertensius de l'angiotensina II, especialment els relacionats amb la vasoconstricció, l'alliberament d'aldosterona, la reabsorció del sodi als ronyons i la remodelació vascular.

#### 3. Característiques farmacocinètiques<sup>3-9</sup>

Olmesartan medoximil es converteix ràpidament i totalment (100 %) en olmesartan (metabòlit actiu) per acció de les esterases en la mucosa intestinal i en la sang portal durant l'absorció pel tracte gastrointestinal. La biodisponibilitat absoluta mitjana dels comprimets és aproximadament del 26 %-29 % (similar a losartan i valsartan). Els aliments no afecten la seva absorció.

La concentració màxima (C<sub>màx.</sub>) (entre 0,22 ± 0,05 i 2,1 ± 0,05 mg/l) s'assoleix entre 1,4 h – 2,8 h.

S'uneix a les proteïnes plasmàtiques en un 99 %. L'estat estacionari s'assoleix al cap de 3 dies - 5 dies.

No es coneix cap metabòlit d'olmesartan en éssers humans. La semivida plasmàtica és de 12 hores – 18 hores. De la dosi oral administrada d'olmesartan medoximil s'elimina per orina un 5 % - 12 % com a olmesartan. Aproximadament, un 90 % s'elimina pels excrements.

#### 4. Posologia i forma d'administració<sup>1</sup>

La dosi inicial recomanada és de 10 mg una vegada per dia, per via oral, i si no es controla adequadament la pressió arterial, es considera com a dosi òptima 20 mg per dia, podent-se augmentar fins a un màxim de 40 mg per dia. Al tractament, s'hi pot afegir hidroclorotiazida (HCTZ).

L'efecte antihipertensiu és ja evident a les dues setmanes d'haver iniciat el tractament i assoleix el seu punt màxim aproximadament a les 8 setmanes.

#### 5. Dades d'eficàcia (vegeu les taules)

##### **Olmesartan medoximil vs. atenolol<sup>12,13</sup>**

En dos estudis aleatoritzats, doblement cecs i multicèntrics de 12 setmanes de durada es va observar que els dos fàrmacs antihipertensius tenien similar eficàcia per disminuir la tensió arterial (TA). En els dos estudis es va comparar l'eficàcia d'olmesartan (OLME) 10 mg una vegada per dia vs. atenolol 50 mg una vegada per dia. No es van observar diferències significatives en el percentatge de resposta al tractament ni en el percentatge de pacients que van necessitar augmentar les dosis.

##### **Olmesartan medoximil vs. captopril<sup>12</sup>**

Es va comparar l'eficàcia per disminuir la TA d'OLME vs. captopril en un estudi aleatoritzat, doblement cec i multicèntric de 12 setmanes de durada, en què OLME (5 mg una vegada per dia més una dosi de placebo) es va mostrar superior a captopril (12,5 mg dues vegades per dia) per reduir les xifres de TA en pacients amb hipertensió lleu-moderada encara que no es va demostrar la rellevància clínica d'aquest fet. És important observar que la dosi utilitzada de captopril és inferior a la dosi que s'utilitza habitualment en la pràctica clínica diària.

La proporció de pacients que van necessitar dosis altes va ser del 25 % per a OLME i del 54,9 % per a captopril.

##### **Olmesartan medoximil vs. altres antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (losartan, valsartan, irbesartan i candesartan)<sup>8,12,14,15</sup>**

Diferents estudis aleatoritzats, doblement cecs i multicèntrics de 8 setmanes i 12 setmanes de durada, van comparar l'eficàcia per disminuir la TA d'OLME vs. altres antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (ARA II). Respecte a losartan, valsartan i candesartan, OLME va mostrar major eficàcia a disminuir les xifres de TA encara que es desconeix si aquesta major disminució té rellevància clínica. En canvi, l'eficàcia va ser similar en comparació amb irbesartan. A més, en l'únic estudi de 24 setmanes de durada, els resultats més favorables per a OLME respecte a losartan, en la disminució en mmHg de la TA a la setmana 12, no van ser estadísticament significatius a la setmana 24.

##### **Olmesartan medoximil vs. felodipina i vs. amlodipina<sup>13,16</sup>**

L'eficàcia d'OLME 20 mg/dia per disminuir la TA es va comparar amb felodipina 5 mg/dia i amb amlodipina 5 mg/dia en dos estudis aleatoritzats, doblement cecs i multicèntrics de 12 setmanes i 8 setmanes de durada, respectivament. Els resultats van mostrar una eficàcia similar entre OLME i els dos antagonistes del calci.

##### **Olmesartan medoximil vs. olmesartan medoximil + hidroclorotiazida<sup>17</sup>**

En un estudi aleatoritzat, doblement cec, multicèntric de 8 setmanes de durada es va comparar l'eficàcia per disminuir la TA de la combinació d'OLME + HCTZ respecte d'OLME i HCTZ en monoteràpia, i respecte de placebo. Tots els tractaments es van administrar una vegada per dia. L'anàlisi estadística dels resultats va mostrar que la teràpia combinada d'OLME + HCTZ era més eficaç per reduir la TA que cadascun dels fàrmacs per separat. La major taxa de resposta es va observar en el grup OLME 40 mg + HCTZ 25 mg (92,3 %) i la menor en el grup amb placebo (38,1 %). No es va fer anàlisi estadística entre els resultats dels diferents grups.

## 6. Dades de seguretat

### Reaccions adverses

En els diversos estudis amb OLME les reaccions adverses observades van ser, en general, d'intensitat lleu a moderada, i la seva tolerabilitat va ser similar a placebo.

En una metaanàlisi de set estudis aleatoritzats, la incidència d'efectes adversos associats al medicament va ser del 26,9 % per al grup tractat amb OLME vs. el 22 % per al grup de placebo. No es va observar un augment d'aquesta incidència quan es va incrementar la dosi d'OLME. Les reaccions adverses observades més freqüents van ser cefalees, infeccions del tracte respiratori superior, síndrome psedogripal, bronquitis i marejos<sup>10</sup>.

Altres reaccions adverses descrites són: vertigen, hipotensió, angina de pit, tos, dolor abdominal, diarrea, dispèpsia, gastroenteritis, nàusees, erupció, dolor, hematúria i infecció del tracte urinari<sup>1</sup>.

De totes elles, el mareig va ser l'única reacció adversa relacionada inequívocament amb el tractament (incidència del 2,5 % amb OLME i del 0,9 % amb placebo)<sup>1</sup>.

En el cas de tractament prolongat (2 anys), la incidència d'abandonaments a causa d'esdeveniments adversos amb OLME 10 mg - 20 mg, una vegada per dia, va ser de 3,7 %<sup>1</sup>.

Es pot considerar que, en general, OLME i tots els tractaments amb els quals s'ha comparat, han estat ben tolerats en els diversos estudis<sup>12-17</sup>. OLME presenta un perfil de seguretat similar a altres ARA II<sup>12,14,15</sup>.

### Contraindicacions<sup>1,8</sup>

- Antecedents d'hipersensibilitat a olmesartan.
- Obstrucció biliar.
- Embaràs. Lactància.

### Precaucions<sup>1,8</sup>

- En pacients amb malaltia hepàtica (cirrosi biliar) per falta d'experiència.
- En cas de malaltia renal (estenosi de les artèries renals: risc d'hipotensió greu i d'insuficiència renal). No es recomana l'ús d'OLME en pacients amb insuficiència renal severa (aclarament de la creatinina < 20 ml/min). No es disposa d'experiència en cas de trasplantament renal o en pacients amb insuficiència renal terminal.
- En pacients amb disminució de volum i sodi (per exemple, en el tractament amb altes dosis de diürètics) pot produir-se hipotensió simptomàtica. S'han de corregir aquestes deplecions de volum o sodi abans de començar el tractament amb OLME.
- Risc d'hipercalèmia en pacients amb insuficiència renal i cardíaca, o diabetis *mellitus* quan s'administra conjuntament amb fàrmacs que poden augmentar el potassi sèric. En aquests casos es recomana monitorar els nivells sèrics de potassi.
- De la mateixa manera que altres vasodilatadors, en cas d'estenosi valvular aòrtica o mitral; miocardiopatia hipertròfica obstructiva.
- Antecedents d'al·lèrgia als inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina (IECA), aspirina o a la penicil·lina per risc d'angioedema.

- En els pacients amb aldosteronisme primari, perquè aquests pacients, en general, no responen als medicaments antihipertensius que actuen per inhibició del sistema renina-angiotensina.
- En els pacients amb malaltia coronària isquèmica o malaltia vascular cerebral isquèmica una disminució excessiva de la TA pot provocar un infart de miocardi o un accident vascular cerebral.

### **Interaccions amb aliments i medicaments<sup>1,3,8</sup>**

- *In vitro*, OLME no va tenir efectes inhibitoris en els enzims humans del citocrom P450.
- D'acord amb l'experiència amb altres fàrmacs que afecten el sistema renina-angiotensina no es recomana el seu ús concomitant amb suplementes de potassi i diürètics estalviadors de potassi per risc d'hipercalèmia.
- La coadministració amb warfarina no va afectar la coagulació. Tampoc va presentar interacció rellevant amb digoxina ni amb l'administració conjunta amb un antiàcid (hidròxid de magnesi i alumini).
- Es recomana el monitoratge de la funció renal al començament del tractament concomitant amb AINE (inclòs l'AAS en dosis >3 g/dia i els coxibs) pel risc d'insuficiència renal aguda.
- S'ha descrit un augment reversible de la concentració sèrica de liti i casos de toxicitat durant l'administració concomitant de litit amb IECA i ARA II. Per tant, no es recomana el seu ús concomitant amb OLME, ja que no es descarta un comportament similar.
- L'administració conjunta amb altres antihipertensius pot potenciar-ne l'efecte.
- La presa d'aliments no afecta l'absorció.

### **Utilització en grups especials<sup>1,3,5,8</sup>**

- ✓ **Embaràs:** No es disposa d'experiència en relació amb l'ús d'OLME en dones embarassades. Contraindicat.
- ✓ **Lactància:** No es disposa d'informació i no cal utilitzar-lo en mares lactants.
- ✓ **Nens:** No hi ha informació de l'eficàcia i la seguretat en nens menors de 18 anys. No es recomana el seu ús en menors de 18 anys.
- ✓ **Ancians.** Es pot utilitzar sense modificar-ne la pauta. A causa de l'escassa experiència amb dosis superiors, la dosi màxima en aquests pacients és de 20 mg/dia.
- ✓ **Insuficiència renal:** No cal ajustar la pauta en insuficiència renal lleu o moderada, encara que, atesa la limitada experiència amb dosis superiors en aquest grup de pacients, la dosi màxima recomanada és de 20 mg/dia. No es recomana el seu ús en pacients amb insuficiència renal severa (aclariment de la creatinina < 20 ml/min).
- ✓ **Insuficiència hepàtica:** No es recomana el seu ús en aquest grup de pacients per falta d'experiència.

## **RESUM DE L'ANÀLISI COMPARATIVA**

### **EFICÀCIA:**

No es disposa en l'actualitat d'estudis a llarg termini en què OLME hagi demostrat la seva eficàcia en la reducció de la morbiditat i mortalitat cardiovascular. La disminució de les xifres de TA en mmHg que produeix OLME és similar als antagonistes del calci, irbesartan i atenolol, i superior (es desconeix la significació clínica d'aquesta major disminució de les xifres de TA) a captopril, losartan, valsartan i candesartan en estudis de 8 setmanes a 12 setmanes de durada<sup>11-16</sup>. Cal observar que, en alguns estudis, les dosis utilitzades del fàrmac comparador són inferiors a les que actualment s'empren en la pràctica clínica de manera més habitual (per exemple, en el cas del captopril). També s'ha de considerar que en l'únic estudi de 24 setmanes de durada, OLME mostrava una eficàcia antihipertensiva similar a losartan. No hi ha estudis comparatius amb enalapril.

Conclusió: *INFERIOR ALS FÀRMACS COMPARADORS PERQUÈ NO HI HA ESTUDIS QUE DEMOSTRIN QUE REDUEIX LA MORBIDITAT I MORTALITAT CARDIOVASCULAR.*

### **SEGURETAT:**

Els assaigs clínics realitzats suggereixen que no hi ha diferències rellevants quant a la seguretat amb els antihipertensius amb els quals s'ha comparat.

Conclusió: *SEGURETAT SIMILAR ALS FÀRMACS COMPARADORS.*

### **PAUTA:**

Presenta una pauta d'administració còmoda, una vegada per dia, així com altres ARA II i alguns IECA.

Conclusió: *SIMILAR A ALTRES ARA II.*

### **COST:**

	<b>Dosi diària definida (mg)</b>	<b>Cost per dia (euros)</b>
<b>ARA II</b>		
Olmesartan medoxomil	20	0,92
Losartan	50	0,92
<b>IECA</b>		
Captopril	50	0,29
Enalapril	10	0,14
Lisinopril	10	0,26
<b>Betablocadors</b>		
Atenolol	75	0,10
Bisoprolol	10	0,24
Metoprolol	150	0,17
<b>Diürètics</b>		
Hidroclorotiazida	25	0,07
Clortalidona	25	0,04

Conclusió: *SUPERIOR ALS IECA, BETABLOCADORS I DIÜRÈTICS DE REFERÈNCIA I SIMILAR A LA RESTA D'ARA II.*

## DICTAMEN:

### **NO SUPOSA UN AVENÇ TERAPÈUTIC.**

*CONTINUAR UTILITZANT EL TRACTAMENT CONSIDERAT D'ELECCIÓ EN LA HIPERTENSIÓ PER LA SEVA SUPERIORITAT RESPECTE A OLMESARTAN MEDOXOMIL EN TERMES D'EFICÀCIA I SIMILITUD EN SEGURETAT.*

## BIBLIOGRAFIA:

1. Anònim. Fitxa tècnica del producte Ixia 10 mg, 20 mg, 40 mg presentada pel laboratori Menarini, juliol de 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 medoxomil. *Drugs* 2002; 62: 1.345-1.353.
4. Norwood D, Branch E, Smith B, Honeywell M. Olmesartan medoxomil for hypertension: a clinical review. *P&T* 2002; 27: 611-618.
5. Anònim. Olmesartan (Benicar) for hypertension. *Medical Letter* 2002; 44: 69-70.
6. Brousil HA, Burke JM. Olmesartan medoxomil: an angiotensin II-receptor blocker. *Clin Ther* 2003; 25: 1.041-1.055.
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. Revisió 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. Eficàcia antihipertensiva d'olmesartan medoxomil i candesartan cilexetil avaluada mitjançant monitoratge ambulatori de la pressió arterial de 24 hores en pacients amb hipertensió essencial. *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 D'OLMESARTAN MEDOXOMIL: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS**

<b>Referència</b> <i>(autor, publicació)</i>	<b>Tipus d'estudi i objectiu</b>	<b>Població estudiada</b> <i>(criteris d'inclusió dels pacients)</i>	<b>Pauta de tractament</b>	<b>Variables de mesura</b> <i>(endpoint)</i>	<b>Resultats</b> <i>(mida/valors p/intervals de confiança)</i>	<b>Comentaris</b>	<b>Qualitat de l'estudi</b> <b>(Escala Jadad) (*)</b>
Neutel JM, et al. J Clin Hypertens 2002; IV: 325-331 (Ref. a 11)	Multicèntric, aleatoritzat, doblement cec, placebo. 8 setmanes.  <i>Objectiu:</i> eficàcia i seguretat d'OLME respecte de placebo.	650 pacients  535 fase de rentat 201 exclosos 334 aleatoritzats 48 placebo 286 OLME  36 pèrdues 298 finalitzen 40 placebo 258 OLME  Inclusió: pacients ≥18 anys amb hipertensió moderada-severa: PAD ≥100 mmHg i ≤115 mmHg i PAD (MAPA) mitjana diària ≥ 90 mmHg. Exclusió: patologies concomitants severes. Medicació concomitant que afecti la TA.	1) <i>Cribratge inicial</i> 2) <i>Fase rentat</i> (2-3 setmanes): placebo 3) <i>Aleatorització</i>  AIT OLME: - en una presa (A): - OLME: 5 mg/dia (n=43) - OLME: 20 mg/dia (n=41) - OLME: 80 mg/dia (n=45)  - en 2 preses (B): - OLME: 2,5 mg b.i.d (n= 49) - OLME: 10 mg b.i.d (n= 45) - OLME: 40 mg b.i.d (n= 48)  Placebo: n= 48  Tots els tractaments són per via oral	Variació de la mitjana en 24 h de la PAD (en mmHg). Monitoratge ambulatori (MAPA).	<i>PAD: vs. placebo</i> (p<0,0001) OLME 5 mg (A) -9,6 ±1,7 OLME 5 mg (B) -8,7 ± 1,3 OLME 20 mg (A) -12,2 ± 1,7 OLME 20 mg (B) -11 ± 1,4 OLME 80 mg (A) -10,6 ± 1,7 OLME 80 mg (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 i B  Efectes adversos: 49,6% vs. 56% NS Cefalea el més freqüent	. AIT  . Descriu el mètode de mesurament de la TA  . Motiu de les pèrdues: <b>Grup d'OLME:</b> 10 a petició del pacient 6 per efectes adversos 5 segons el parer de l'investigador <b>Grup de placebo:</b> 2 per efectes adversos 2 segons el parer de l'investigador	<b>3</b>

**INFORME D'OLMESARTAN MEDOXOMIL: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS**

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió dels pacients)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida/valors p/ interval·ls de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (Escala Jadad) (*)
Ball KJ, et al. J Hypertens 2001; 19: S49-S56 (Ref. a 12)	3 estudis aleatoritzats, doblement cecs, multicèntrics. 12 setmanes estudi 1 i 3; 24 setmanes estudi 2  <i>Objectiu:</i> comparar l'eficàcia i seguretat OLME vs. – ESTUDI 1: atenolol (PAD basal 100-120 mmHg) - ESTUDI 2: losartan (PAD basal 95-114 mmHg) - ESTUDI 3: captopril (PAD basal 95-114 mmHg)	ESTUDI 1: 393 pacients (351 fase rentat) 23 abandonaments fase rentat  328 aleatoritzats 10 abandonaments 318 finalitzen ESTUDI 2: 432 pacients 116 abandonaments fase rentat 316 aleatoritzats 45 abandonaments 271 finalitzen ESTUDI 3: 430 pacients 139 abandonaments fase rentat 291 aleatoritzats 55 abandonaments 236 finalitzen Inclusió: caucàsics amb hipertensió severa o moderada. Exclusió: hipertensió secundària, intolerància a fàrmacs.	ESTUDI 1 - fase rentat (4 setmanes): - HCTZ: 25 mg/dia - aleatorització: OLME 10 mg/dia+HCTZ atenolol 50 mg/dia HCTZ Cada grup n= 164  ESTUDI 2 - fase rentat (3 setmanes): placebo - aleatorització: OLME 10 mg/dia (n= 158) losartan 50 mg/dia (n= 152) Des de la setmana 12 opcional + 12,5 o 25 mg/dia HCTZ  ESTUDI 3 - fase rentat (3 setmanes): placebo - aleatorització: OLME 5 mg/dia + placebo (n= 148) captopril 12,5 mg/dues vegades per dia (n= 143)  En els tres estudis possibilitat de doblar les dosis en la setmana 4. A l'estudi 3 possibilitat de doblar les dosis també en la setmana 8.	Variació de la PAD (en mmHg) en sedestació a la setmana 12.	ESTUDI 1: - <b>Ràtio resposta:</b> (A) OLME+HCTZ: 86 % (B) Atenolol+HCTZ: 84,8 % <b>PAD:</b> NS (IC 95: -1,38; 1,23) (A) – 17,3 (B) – 17,2 <b>PAS:</b> NS (IC 95: -2,96; 1,35) (A) – 20,4 (B) – 19,6 - <b>Efectes adversos:</b> 35,4 % (A); 36,6 % (B) ESTUDI 2 (setmana 12): - <b>Ràtio resposta:</b> (IC 95: -0,3; 21,6) (A) OLME: 63 % (B) Losartan: 52 % <b>PAD:</b> (IC 95: -3,6;-0,5) (A) –10,6 ± 0,5 (B) – 8,5 ± 0,6 <b>PAS:</b> (IC 95: -6; -0,6) (A) – 14,9 ± 1 (B) – 11,6 ± 1 - <b>Efectes adversos:</b> 69 % (A); 67 % (B) ESTUDI 3: - <b>Ràtio resposta:</b> (IC 95: 4; 26,9) p <0,01 (A) OLME: 53 % (B) Captopril: 38 % <b>PAD:</b> (IC 95: -4,8; -1,5) (A) –9,9 ± 0,6 (B) –6,8 ± 0,6 <b>PAS:</b> (IC 95: -10,4; -4,7) (A) –14,7 ± 1,1 (B) –7,1 ± 1,1 - <b>Efectes adversos:</b> 61 % (A); 62 % (B)	. AIT.  . No indica el mètode d'emascament.  . No indica el motiu de les pèrdues.  . Indica el mètode de mesurament de la TA.  . Els efectes adversos més freqüents van ser: símptomes de refredat, mareig, cefalees, bronquitis, diarrea i fatiga.  . A l'ESTUDI 2, a la setmana 24, la diferència entre OLME i losartan va ser NS.	<b>2</b>

**INFORME D'OLMESARTAN MEDOXOMIL: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS**

<b>Referència</b> (autor, publicació)	<b>Tipus d'estudi i objectiu</b>	<b>Població estudiada</b> (criteris d'inclusió dels pacients)	<b>Pauta de tractament</b>	<b>Variables de mesura</b> (endpoint)	<b>Resultats</b> (mida/ valors p/intervals de confiança)	<b>Comentaris</b>	<b>Qualitat de l'estudi</b> (Escala Jadad) (*)
Oparil S, et al. J Clin Hypertens 2001; III: 283-291, 318 (Ref. a 14)	Multicèntric, aleatoritzat, doblement cec, paral·lel. 8 setmanes.  <i>Objectiu:</i> eficàcia i seguretat d'OLME respecte de losartan, valsartan, irbesartan.	1.257 pacients  1.090 fase rentat  502 abandonaments fase rentat 588 aleatoritzats 147 OLME 150 losartan 145 valsartan 146 irbesartan 578 AIT 145 OLME 146 losartan 142 valsartan 145 irbesartan  546 completen 137 OLME 137 losartan 132 valsartan 140 irbesartan  Població >18 anys amb PAD $\geq$ 100 i $\leq$ 115 mmHg. Exclusos casos d'hipertensió secundària. No es van permetre altres AHT.	1) Cribratge <i>inicial</i>  2) <i>Fase rentat</i> (4 setmanes): placebo  3) Aleatorització (8 setmanes): - grup OLME 20 mg/24 h - grup losartan 50 mg/ 24 h - grup valsartan 80 mg/ 24 h - grup irbesartan 150 mg/ 24 h  Tots els tractaments es van prendre una vegada per dia	Variació de la mitjana diària de la PAD en sedestació (en mmHg) a la setmana 8. Mesurament amb esfingomanòmetre.	<i>PAD:</i> - OLME – 11,5 - losartan + : -8,2 - valsartan + : -7,9 - irbesartan++: -9,9  + p <0,0005 ++p <0,05 <i>vs.</i> OLME  <i>PAS:</i> - OLME: -11,3 - losartan : -9,5 - valsartan : -8,4 - irbesartan: -11,0  NS <i>vs.</i> OLME  Efectes adversos (NE): - OLME 30,6 % (n= 45) - losartan 44,8 % (n= 48) - valsartan 44,8 % (n= 65) - irbesartan: 35,6% (n= 52)	. AIT.  . No s'han calculat els intervals de confiança.  . Motiu de les pèrdues abans de l'aleatorització: 70 % no complien els criteris d'inclusió de xifres de TA. 9 % a petició del pacient.  . Descriu el mètode de mesura de la TA i com es va fer l'emascament.  . Es va mesurar el compliment mitjançant el recompte de les càpsules.  . També es va fer el MAPA: OLME <i>vs.</i> irbesartan NS (PAD i PAS).  . Efectes adversos més freqüents: infecció respiratòria, mal de cap, fatiga, dolor a l'esquena i mareig.	<b>2</b>

**INFORME D'OLMESARTAN MEDOXOMIL: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS**

<b>Referència</b> <i>(autor, publicació)</i>	<b>Tipus d'estudi i objectiu</b>	<b>Població estudiada</b> <i>(criteris d'inclusió dels pacients)</i>	<b>Pauta de tractament</b>	<b>Variables de mesura</b> <i>(endpoint)</i>	<b>Resultats</b> <i>(mida/valors p/interval de confiança)</i>	<b>Comentaris</b>	<b>Qualitat de l'estudi</b> <b>(escala Jadad) (*)</b>
Stumpe KO and Ludwig M. J Human Hypertens 2002; 16(suppl 2): S24-S28 (Ref. a 13)	5 estudis Multicèntric, aleatoritzat, doblement cec, paral·lel, fase III. 12 setmanes, estudis 1-4; 24 setmanes estudi 5.  <i>Objectiu:</i> eficàcia i seguretat d'OLME vs.:  - ESTUDI 1+: atenolol  - <b>ESTUDI 2:</b> atenolol  - ESTUDI 3+: captopril  - <b>ESTUDI 4:</b> felodipina  - ESTUDI 5+: losartan  + Els estudis 1,3,5 es descriuen a Ball KJ, et al. (2001).	<b>ESTUDI 2:</b> 326 pacients (amb PAD basal 95-114 mmHg).  <b>ESTUDI 4:</b> 381 pacients (amb PAD basal 100-120 mmHg).	<b>ESTUDI 2:</b> 1) <i>fase rentat</i> (3 setmanes): placebo  2) <i>aleatorització:</i> OLME 10 mg/dia (n= 165) vs. atenolol 50 mg/dia (n= 161)  <b>ESTUDI 4:</b> 1) <i>fase rentat</i> (3 setmanes): placebo  2) <i>aleatorització:</i> OLME 20 mg/dia (n= 187) vs. felodipina 5 mg/dia (n= 194)  A la setmana 4, possibilitat doblar les dosis en els dos estudis	Variació de la mitjana diària dels valors mínims de la PAD (en mmHg) en sedestació a la setmana 12.	<b>ESTUDI 2:</b> <i>PAD:</i> NS  <i>PAS:</i> (IC 95: -6,0; -0,8)  <i>Ràtio resposta:</i> (IC 95: -10,3; 7,7) OLME 78 % atenolol 79 %  <b>ESTUDI 4:</b> <i>PAD:</i> NS OLME: -17,5 felodipina: -17  <i>PAS:</i> NS OLME: -19,9 felodipina: -19,1  <i>Ràtio resposta:</i> OLME 82,8 % felodipina 83,3 %	. No indica AIT.  . No s'indiquen les pèrdues i els seus motius.  . No descriu el mètode de mesura de la TA i com es va fer l'emascament.  . No es descriuen els efectes adversos apareguts encara que es comenta que els tractaments van ser en general ben tolerats i amb una freqüència similar. Només destaca que en el grup amb felodipina va haver 2,6 % pacients amb edema perifèric vs. 0 % amb OLME	<b>2</b>

**INFORME D'OLMESARTAN MEDOXOMIL: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS**

<b>Referència</b> <i>(autor, publicació)</i>	<b>Tipus d'estudi i objectiu</b>	<b>Població estudiada</b> <i>(criteris d'inclusió dels pacients)</i>	<b>Pauta de tractament</b>	<b>Variables de mesura</b> <i>(endpoint)</i>	<b>Resultats</b> <i>(mida/valors p/intervals de confiança)</i>	<b>Comentaris</b>	<b>Qualitat de l'estudi</b> <b>(escala Jadad) (*)</b>
Chrysant SG, Marbury TC, Robinson TD. J Human Hypertens 2003; 17: 425-432 (Ref. a 16)	Multicèntric, aleatoritzat, doblement cec, paral·lel. 8 setmanes.  <i>Objectiu:</i> eficàcia i seguretat d'OLME vs. amlodipina vs. placebo.	440 pacients aleatoritzats 188 OLME 186 amlodipina 66 placebo  33 pèrdues OLME 7,4 % amlodipina 3,8 % placebo 18,2 % 407 finalitzen  Criteris d'inclusió: ≥18 anys amb hipertensió lleu-moderada (PAD 100-115 mmHg) i mitjana diària de 90-119 mmHg PAD ambulatòria.	1) <i>Fase rentat</i> (4 setmanes): placebo  2) Aleatorització (8 setmanes): 3: 3: 1  - OLME 20 mg/dia - amlodipina 5 mg/dia - placebo  La medicació es va administrar una vegada per dia.	Variació de la mitjana diària de la PAD (en mmHg) a la setmana 8. Monitoratge ambulatori (MAPA).	<i>PAD:</i> OLME vs. amlodipina: IC 90: -1,88; 0,47 P <0,001 vs. placebo OLME (n= 171): -7,7 amlodipina (n= 172): -7 placebo (n= 54): -1,4  <i>PAS:</i> OLME vs. amlodipina: IC 90: -1,96; 1,96 P <0,001 vs. placebo OLME (n= 171): -12,2 amlodipina (n= 172): -12,3 placebo (n= 54): -2,3  <i>Ràtio de resposta:</i> OLME 71,3 % amlodipina 69,8 % placebo 31,5 % NS OLME vs. amlodipina  <i>Efectes adversos:</i> NS OLME 35,1 % amlodipina 35,5 % placebo 25,8 %	. AIT.  . No descriu el mètode d'emascarament.  . Calcula l'IC 90 en lloc de l'IC 95.  . Motiu de pèrdues (33 pacients): 1) A petició del pacient (OLME 8; amlodipina 3). 2) TA incontrolada (OLME 1; placebo 4). 3) Efectes adversos (OLME 1; amlodipina 1; placebo 2). 4) Violació del protocol, no compliment, pèrdua de seguiment.  . Efectes adversos: amlodipina va presentar més incidència d'edema i de nàusees.	<b>3</b>

**INFORME D'OLMESARTAN MEDOXOMIL: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS**

<b>Referència</b> <i>(autor, publicació)</i>	<b>Tipus d'estudi i objectiu</b>	<b>Població estudiada</b> <i>(criteris d'inclusió dels pacients)</i>	<b>Pauta de tractament</b>	<b>Variables de mesura</b> <i>(endpoint)</i>	<b>Resultats</b> <i>(mida/valors p/intervals de confiança)</i>	<b>Comentaris</b>	<b>Qualitat de l'estudi</b> <b>(escala Jadad) (*)</b>
Brunner HR, Stumpe KO, Januszewicz A. Clin Drug Invest 2003; 23: 419-430 (Ref. a 15)	Multicèntric, aleatoritzat, doblement cec, paral·lel. 8 setmanes  <i>Objectiu:</i> eficàcia d'OLME vs. candesartan a les setmanes 1, 2 i 8 de tractament	645 pacients (fase preinclusió): placebo  2 es van retirar 8 no dades postbasals  635 AIT OLME n= 312 candesartan n= 323  31 van suspendre el tractament 604 pacients van finalitzar: OLME (293) candesartan (311)  Criteris d'inclusió: >18 anys amb PAD mitjana en sedestació 100-120 mmHg i PAS mitjana en sedestació >150 mmHg. Exclusió: HTA secundària o hipersensibilitat a fàrmacs de l'estudi.	1) <i>Fase preinclusió</i> (2 setmanes): placebo  2) <i>Aleatorització</i> (8 setmanes):  OLME 20 mg/dia vs. candesartan 8 mg/dia  La medicació es va administrar una vegada per dia.	Variació mitjana de la PAD diürna (en mmHg) a la setmana 1, 2 i 8.  Monitoratge ambulatori (MAPA).	<i>PAD:</i> <b>Setmana 1:</b> OLME: $-6,7 \pm 0,5$ candesartan: $-5,3 \pm 0,5$ <b>Setmana 2:</b> OLME: $-8,4 \pm 0,5$ candesartan: $-6 \pm 0,5$ <b>Setmana 8:</b> OLME: $-9,3 \pm 0,5$ candesartan: $-7,8 \pm 0,5$  <i>Variació de la mitjana de mínims quadrats de la PAD (diferència entre OLME i candesartan)</i> <b>Setmana 1:</b> $-1,4 \pm 0,6$ (IC 95: -2,5; -0,3) p= 0,0097 <b>Setmana 2:</b> $-2,4 \pm 0,6$ (IC 95: -3,6; -1,1) p= 0,0002 <b>Setmana 8:</b> $-1,5 \pm 0,6$ (IC 95: -2,8; -0,3) p= 0,0126  <i>Efectes adversos</i> OLME 9,4 % candesartan 12,3 %	. AIT.  . Descriu la tècnica d'emascament.  . Motiu de pèrdues (31 pacients): a) a petició del pacient (13) b) falta eficàcia (6) c) efectes adversos (5) d) altres motius (7)  . Efectes adversos més freqüents: cefalees, augment de GGT i elevació de triglicèrids.	<b>4</b>

**INFORME D'OLMESARTAN MEDOXOMIL: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS**

<b>Referència</b> <i>(Autor, publicació)</i>	<b>Tipus d'estudi i objectiu</b>	<b>Població estudiada</b> <i>(criteris d'inclusió dels pacients)</i>	<b>Pauta de tractament</b>	<b>Variables de mesura</b> <i>(endpoint)</i>	<b>Resultats</b> <i>(mida/valors p/ intervals de confiança)</i>	<b>Comentaris</b>	<b>Qualitat de l'estudi</b> <b>(escala Jadad) (*)</b>
Chrysant SG, et al AJH 2004; 17: 252-259 (Ref. a 17)	Multicèntric, aleatoritzat, doblement cec. 8 setmanes  <i>Objectiu:</i> eficàcia i seguretat de: (A) OLME + HCTZ <i>vs.</i> (B) OLME monoter. (C) HCTZ monoter. (D) placebo	863 pacients  750 fase rentat  502 aleatoritzats  451 finalitzen  Criteris d'inclusió: PAD mitjana en sedestació $\geq 100$ - $\leq 115$ mmHg Diferència entre dues mesures $\leq 7$ mmHg Compliment com a mínim 80 % en la fase de preinclusió o rentat. Exclusió: pes $\geq 50$ % de l'ideal o problemes amb els medicaments	1) <i>Fase de preinclusió</i> (4 setmanes): placebo  2) Aleatorització (8 setmanes):  (A1) 10 mg+12,5 mg/dia (n= 35) (A2) 10 mg+25 mg/dia (n= 39) (A3) 20 mg+12,5 mg/dia (n= 44) (A4) 20 mg+25 mg/dia (n= 47) (A5) 40 mg+12,5 mg/dia (n= 42) (A6) 40 mg+25 mg/dia (n= 40) (B1) 10 mg (n= 39) (B2) 20 mg (n= 41) (B3) 40 mg (n= 45) (C1) 12,5 mg/dia (n= 45) (C2) 25 mg/dia (n= 43) (D) placebo (n= 42)  La medicació es va administrar una vegada per dia.	Variació mitjana dels mínims valors de la PAD en sedestació (en mmHg) a la setmana 8.	<i>PAD:</i> <b>(A1)</b> -15,3 (IC95: -15,2; -11,9) <b>(A2)</b> -18,3 (IC95: -18,8; -15,5) <b>(A3)</b> -15,5 (IC95: -8,1; -14,7) <b>(A4)</b> -18,9 (IC95: -21,7; -18,2) <b>(A5)</b> -17,9 (IC95: -19,3; -15,4) <b>(A6)</b> -21,9 (IC95: -24,3; -19,5) <b>(B1)</b> -13,1 (IC95: -13; -9,6) <b>(B2)</b> -12,7 (IC95: -15,5; -12,1) <b>(B3)</b> -14,5 (IC95: -16,8; -12,3) <b>(C1)</b> -9,1 (IC95: -12; -8,4) <b>(C2)</b> -12,9 (IC95: -18,8; -15,5) <b>(D)</b> -7,7 (IC95: -10,3; -6)  Test AVE $p < 0,01$ com a mínim una combinació és millor que els components per separat	. AIT.  . No descriu les pèrdues.  . 2% Pèrdua per efectes adversos en els tractaments actius.  . Efectes adversos més freqüents: marejos, infecció respiratòria 57,1% (D) 51,1% (C) 49,6% (B) 57,1% (A)	<b>2</b>

OLME: olmesartan medoxomil

PAD: pressió arterial diastòlica

PAS: pressió arterial sistòlica

MAPA: monitoratge ambulatori de la pressió arterial

TA: tensió arterial

b.i.d.: dues vegades per dia

AHT: fàrmacs antihipertensius

HTA: hipertensió arterial

AIT= anàlisi per intenció de tractament

NS= resultats no significatius

NE= no s'especifica a l'estudi la significació dels resultats

(\*) Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3

ACC= assaig clínic controlat