



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

### Disposición

Número: DI-2017-12592-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 12 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-011184-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011184-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

#### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada OLMETECAMLO D / OLMESARTAN MEDOXOMILO – AMLODIPINA - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE OLMETECAMLO D 20/5/12,5 mg: OLMESARTAN MEDOXOMILO 20,000 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO DE AMLODIPINA 6,944) 5,000 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; OLMETECAMLO D 40/5/12,5 mg: OLMESARTAN MEDOXOMILO 40,000 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO DE AMLODIPINA 6,944 mg) 5,000 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; OLMETECAMLO D 40/5/25 mg: OLMESARTAN MEDOXOMILO 40,000 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO DE AMLODIPINA 6,944 mg) 5,000 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg; OLMETECAMLO D 40/10/12,5 mg: OLMESARTAN MEDOXOMILO 40,000 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO DE AMLODIPINA 13,888 mg) 10,000 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; OLMETECAMLO D 40/10/25 mg: OLMESARTAN MEDOXOMILO 40,000 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO DE AMLODIPINA 13,888 mg) 10,000 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg; aprobada por Certificado N° 57.905.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada OLMETECAMLO D / OLMESARTAN MEDOXOMILO – AMLODIPINA - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE OLMETECAMLO D 20/5/12,5 mg: OLMESARTAN MEDOXOMILO 20,000 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO DE AMLODIPINA 6,944) 5,000 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; OLMETECAMLO D 40/5/12,5 mg: OLMESARTAN MEDOXOMILO 40,000 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO DE AMLODIPINA 6,944 mg) 5,000 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; OLMETECAMLO D 40/5/25 mg: OLMESARTAN MEDOXOMILO 40,000 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO DE AMLODIPINA 6,944 mg) 5,000 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg; OLMETECAMLO D 40/10/12,5 mg: OLMESARTAN MEDOXOMILO 40,000 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO DE AMLODIPINA 13,888 mg) 10,000 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; OLMETECAMLO D 40/10/25 mg: OLMESARTAN MEDOXOMILO 40,000 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO DE AMLODIPINA 13,888 mg) 10,000 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-23918235-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-23918342-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.905, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011184-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2017.12.12 09:37:09 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.12.12 09:37:13 -03'00'

**PROYECTO DE PROSPECTO**



**INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR**

**OLMETECAMLO® D**

**Olmesartán medoxomilo / Amlodipina / Hidroclorotiazida**

**20/5/12,5 mg – 40/5/12,5 mg – 40/5/25 mg- 40/10/12,5 mg – 40/10/25 mg**

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de OLMETECAMLO D 20/5/12,5 mg contiene: **Olmesartán medoxomilo 20,000 mg; Amlodipina (como besilato de amlodipina 6,944) 5,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg.** Excipientes: Almidón pregelatinizado 70,000 mg; Celulosa microcristalina silicificada 79,756 mg; Croscarmelosa sódica 10,000 mg; Estearato de Magnesio 0,800 mg; Alcohol polivinílico\* 3,2000 mg; Dióxido de Titanio\* 1,9704 mg; Macrogol 3350\* 1,6160 mg; Talco\* 1,1840 mg; Óxido férrico amarillo\* 0,0192 mg; Óxido férrico rojo\* 0,0048 mg; Óxido férrico negro\* 0,0056 mg.

Cada comprimido recubierto de OLMETECAMLO D 40/5/12,5 mg contiene: **Olmesartán medoxomilo 40,000 mg; Amlodipina (como besilato de amlodipina 6,944 mg) 5,000mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg.** Excipientes: Almidón pregelatinizado 105,000 mg; Celulosa microcristalina silicificada 119,356 mg; Croscarmelosa sódica 15,000 mg; Estearato de Magnesio 1,200 mg; Alcohol polivinílico\* 4,0000 mg; Dióxido de Titanio\* 2,0550 mg; Macrogol 3350\* 2,0200 mg; Talco\* 1,4800 mg; Óxido férrico amarillo\* 0,4450 mg.

Cada comprimido recubierto de OLMETECAMLO D 40/5/25 mg contiene: **Olmesartán medoxomilo 40,000 mg; Amlodipina (como besilato de amlodipina 6,944 mg) 5,000mg; Hidroclorotiazida 25,000 mg.** Excipientes: Almidón pregelatinizado 140,000 mg; Celulosa microcristalina silicificada 166,456 mg; Croscarmelosa sódica 20,000 mg; Estearato de Magnesio 1,600 mg; Alcohol polivinílico\* 4,8000 mg; Dióxido de Titanio\* 2,4660 mg; Macrogol 3350\* 2,4240 mg; Talco\* 1,7760 mg; Óxido férrico amarillo\* 0,5340 mg.

Cada comprimido recubierto de OLMETECAMLO D 40/10/12,5 mg contiene: **Olmesartán medoxomilo 40,000 mg; Besilato de amlodipina (como besilato de amlodipina 13,888 mg) 10,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg.** Excipientes: Almidón pregelatinizado 105,000 mg; Celulosa microcristalina silicificada 112,412 mg; Croscarmelosa sódica 15,000 mg; Estearato de Magnesio 1,200 mg; Alcohol polivinílico\* 4,0000 mg; Dióxido de Titanio\* 2,3500 mg; Macrogol 3350\* 2,0200 mg; Talco\* 1,4800 mg; Óxido férrico amarillo\* 0,0500 mg; Óxido férrico rojo\* 0,1000 mg.

Cada comprimido recubierto de OLMETECAMLO D 40/10/25 mg contiene: **Olmesartán medoxomilo 40,000 mg; Besilato de amlodipina (como besilato de amlodipina 13,888 mg) 10,000 mg; Hidroclorotiazida 25,000 mg.** Excipientes: Almidón pregelatinizado 140,000 mg; Celulosa microcristalina silicificada 159,512 mg; Croscarmelosa sódica 20,000 mg; Estearato de Magnesio 1,600 mg; Alcohol polivinílico\* 4,8000 mg; Dióxido de Titanio\* 2,8200 mg; Macrogol 3350\* 2,4240 mg; Talco\* 1,7760 mg; Óxido férrico amarillo\* 0,0600 mg; Óxido férrico rojo\* 0,1200 mg.

\* La mezcla de los componentes corresponde al Opadry®.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**Confidencial**

IF-2017-25918235-APN-DERM#ANMAT  
Co. Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



### ACCIÓN TERAPEUTICA

OLMETECAMLO D es una combinación a dosis fijas de olmesartan medoxomilo (ARA II), amlodipina (BCC) e hidroclorotiazida (diurético tiazídico).

Según código ATC: C09DX03 – Antagonistas de receptores de Angiotensina II, otras combinaciones

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de acción

Los principios activos de OLMETECAMLO D se dirigen a tres mecanismos distintos implicados en la regulación de la presión arterial. Específicamente, la amlodipina bloquea los efectos contráctiles del calcio sobre las células del músculo cardíaco y músculo liso vascular; el olmesartán medoxomilo bloquea la vasoconstricción y los efectos de retención de sodio de la angiotensina II en las células de músculo cardíaco, músculo liso vascular, células adrenales y renales; y la hidroclorotiazida promueve directamente la excreción de sodio y cloruro en el riñón, conduciendo a reducciones en el volumen intravascular. Para una descripción más detallada de los mecanismos de acción de cada componente individual, ver más adelante.

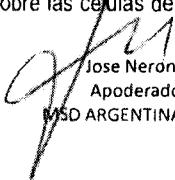
**Olmesartan medoxomilo.** La angiotensina II se forma a partir de angiotensina I a través de una reacción catalizada por la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA, quininasa II). La angiotensina II es la principal sustancia presora del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, 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 al bloquear selectivamente la unión de la angiotensina II a los receptores AT<sub>1</sub> en el músculo liso de la pared vascular. Por lo tanto, su acción es independiente de las vías seguidas para la síntesis de angiotensina II.

También se han encontrado receptores AT<sub>2</sub> en otros tejidos, pero se desconoce su vinculación con la homeostasis cardiovascular. El olmesartán tiene una afinidad 12500 veces superior por el receptor AT<sub>1</sub> que por el receptor AT<sub>2</sub>.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina con inhibidores de la ECA, que inhiben la biosíntesis de la angiotensina II a partir de la angiotensina I, es un mecanismo de muchas drogas utilizadas para tratar la hipertensión. Los inhibidores de la ECA también inhiben la degradación de la bradiquinina, una reacción también catalizada por ECA. Como olmesartán medoxomilo no inhibe la ECA (quininasa II), no afecta la respuesta a la bradiquinina. No se conoce si esta diferencia tiene relevancia clínica.

El bloqueo del receptor de la angiotensina II inhibe la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, pero el incremento resultante de la actividad de la renina plasmática y los niveles de angiotensina II circulantes no supera el efecto del olmesartán sobre la presión arterial.

**Amlodipina.** La amlodipina es un bloqueante de los canales de calcio que inhibe el flujo transmembrana de los iones de calcio dentro del músculo liso vascular y el músculo cardíaco. Los datos experimentales indican que la amlodipina se une a los sitios de unión tanto dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos. Los procesos contráctiles del músculo cardíaco y del músculo liso vascular dependen del movimiento de los iones de calcio extracelulares dentro de estas células a través de canales iónicos específicos. La amlodipina inhibe selectivamente el ingreso de iones de calcio a través de las membranas celulares, con un mayor efecto sobre las células del músculo liso vascular que sobre las células del músculo cardíaco. Los efectos inotrópicos negativos pueden detectarse *in vitro*, pero estos efectos no se

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **C** Confidencial

IF-2017-2318233-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



han observado en animales intactos a dosis terapéuticas. La concentración sérica de calcio no se ve afectada por la amlodipina. Dentro del intervalo de pH fisiológico, la amlodipina es un compuesto ionizado ( $pK_a = 8,6$ ), y su interacción cinética con el receptor del canal de calcio se caracteriza por una tasa gradual de asociación y disociación con el sitio de unión al receptor, dando lugar a un inicio gradual del efecto. La amlodipina es un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre el músculo liso vascular para provocar una reducción de la resistencia vascular periférica y una reducción de la presión sanguínea.

**Hidroclorotiazida.** La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que actúa sobre los mecanismos de reabsorción de electrolitos en los túbulos renales, incrementando en forma directa la excreción de sodio y de cloro en cantidades aproximadamente equivalentes. Indirectamente, la acción diurética de la hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, con el consiguiente aumento de actividad de la renina plasmática, incremento de la secreción de aldosterona, aumento de la excreción urinaria de potasio y disminución del potasio sérico. El eje renina-aldosterona está mediado por la angiotensina II, de modo que la coadministración de un antagonista de los receptores de angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada a estos diuréticos. El mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas no es del todo conocido.

### Farmacodinamia

OLMETECAMLO D ha demostrado ser eficaz en la reducción de la presión arterial. Los tres componentes del OLMETECAMLO D (Olmesartán medoxomilo, Amlodipina e Hidroclorotiazida), bajan la presión arterial a través de mecanismos complementarios, cada uno trabajando separadamente y el bloqueando diferentes efectos o vías. La farmacodinamia de cada componente individual se describe a continuación.

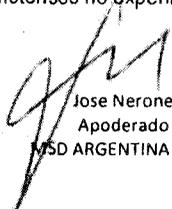
**Olmesartán Medoxomil.** Dosis de 2,5 hasta 40 mg de olmesartán medoxomilo inhiben el efecto vasopresor de la infusión de angiotensina I. La duración del efecto inhibitorio estuvo relacionada con la dosis, hallándose que dosis de olmesartán medoxomilo  $>40$  mg produce una inhibición  $>90\%$  a las 24 horas.

Las concentraciones plasmáticas de angiotensina I y angiotensina II y de actividad renina plasmática (ARP) aumentan después de la administración única y repetida de olmesartán medoxomilo en sujetos sanos y pacientes hipertensos. La administración repetida de hasta 80 mg de olmesartán medoxomilo tuvo una influencia mínima sobre los niveles de aldosterona y ningún efecto sobre el potasio sérico.

### Amlodipina.

Después de la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, la amlodipina produce vasodilatación resultando en una reducción efectiva de la presión arterial en posiciones decúbiteo supino y de pie. El uso crónico de amlodipina no está asociado con cambios significativos en la frecuencia cardíaca o los niveles plasmáticos de las catecolaminas.

Con la administración oral crónica una vez al día, la eficacia antihipertensiva se mantiene durante al menos 24 horas. Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto en pacientes jóvenes y ancianos. La magnitud de la reducción de la presión arterial con amlodipina también se correlaciona con la elevación en el pretratamiento; por lo tanto, los individuos con hipertensión moderada (presión diastólica 105-114 mmHg) tuvieron una respuesta aproximadamente 50% mayor que los pacientes con hipertensión leve (presión diastólica 90-104 mmHg). Los sujetos normotensos no experimentaron cambios clínicamente significativos en las presiones arteriales ( $+1/-2$  mmHg).

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

IF-2017-23918239-APN-DERM#ANMAT  
Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



En pacientes hipertensos con función renal normal, dosis terapéuticas de amlodipina reducen la resistencia vascular renal y aumentan la velocidad de filtración glomerular y el flujo plasmático renal efectivo, sin modificar la fracción de filtración o la proteinuria.

Al igual que ocurre con otros bloqueadores de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o estimulación) en pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipina generalmente han demostrado un pequeño aumento en el índice cardíaco sin influencia significativa en  $dP/dt$  o en la presión o volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo. En los estudios hemodinámicos, la amlodipina no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el intervalo de dosis terapéutica a animales intactos y al hombre, incluso cuando se coadministró con betabloqueantes al hombre. Sin embargo, se han observado hallazgos similares en pacientes normales o bien compensados con insuficiencia cardíaca con agentes que poseen efectos inotrópicos negativos significativos.

La amlodipina no cambia la función nodal sinoatrial o la conducción atrioventricular en animales intactos o en el hombre. En estudios clínicos en los que se administró amlodipina en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron reacciones adversas en los parámetros electrocardiográficos.

**Hidroclorotiazida.** Tras la administración de hidroclorotiazida, el comienzo de la diuresis se produce en alrededor de 2 horas y el efecto máximo ocurre en alrededor de 4 horas después de la dosis, mientras que la acción persiste durante aproximadamente 6-12 horas.

### Interacciones farmacológicas

*Alcohol, barbitúricos o narcóticos:* puede producirse potenciación de la hipotensión ortostática.

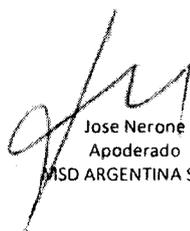
*Relajantes musculares no despolarizantes (por ej.: tubocurarina):* Posible aumento de la respuesta al relajante muscular.

### Farmacocinética

**OLMETECAMLO D.** Después de la toma por vía oral de OLMETECAMLO D en adultos normales sanos, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de olmesartán, amlodipina e hidroclorotiazida entre 1,5 a 3 horas, 6 a 8 horas y 1,5 a 2 horas, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción de olmesartán medoxomilo, amlodipina e hidrolorotiazida de OLMETECAMLO D son equivalentes a la velocidad y el grado de absorción cuando se los administra individualmente. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de OLMETECAMLO D.

**Olmesartán medoxomilo.** El olmesartán medoxomilo es bioactivado rápida y completamente por hidrólisis del éster a olmesartán durante la absorción gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta de olmesartán medoxomilo es de aproximadamente el 26%. Después de la administración oral de olmesartán, se alcanza la concentración plasmática pico ( $C_{max}$ ) después de 1 a 2 horas. El alimento no afecta la biodisponibilidad de olmesartán medoxomilo.

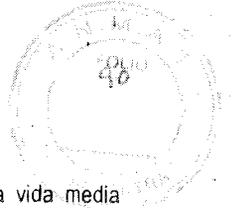
**Amlodipina.** Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipina, la absorción produce concentraciones plasmáticas máximas entre 6 y 12 horas. La biodisponibilidad absoluta se estima entre 64% y 90%.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



  
IF-2017-25918285-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



**Hidroclorotiazida.** Cuando se han seguido los niveles plasmáticos durante al menos 24 horas, se ha observado que la vida media plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas.

### Distribución

**Olmesartán medoxomilo.** El volumen de distribución es de aproximadamente 17 L. El olmesartán se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (99%) y no penetra en los glóbulos rojos. La unión proteica es constante aún a concentraciones plasmáticas de olmesartán muy superiores al rango alcanzado con las dosis recomendadas.

En ratas, el olmesartán atravesó la barrera hematoencefálica en forma escasa, si es que lo hizo; atravesó la barrera placentaria y se distribuyó en el feto. En ratas, también se distribuyó en la leche, en bajas concentraciones.

**Amlodipina.** Estudios *ex vivo* han demostrado que aproximadamente el 93% del fármaco circulante está unido a proteínas plasmáticas en pacientes hipertensos. Los niveles plasmáticos estables de amlodipina se alcanzan después de 7 a 8 días de dosificación diaria consecutiva.

**Hidroclorotiazida.** La hidroclorotiazida atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica y se excreta en la leche materna.

### Metabolismo y excreción

**Olmesartán medoxomilo.** Después de la conversión rápida y completa de olmesartán medoxomilo a olmesartán durante la absorción, no hay prácticamente ningún metabolismo adicional de olmesartán. El clearance plasmático total del olmesartán comúnmente fue 1,3 l/h, con un clearance renal de 0,6 l/h. Aproximadamente 35% a 50% del fármaco absorbido sistémicamente se excreta en la orina, mientras que el resto se excreta en las heces, a través de la bilis.

El olmesartán parece eliminarse en forma bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 13 horas. Con posterioridad a la administración de dosis orales únicas de hasta 320 mg y de dosis orales múltiples de hasta 80 mg, el olmesartán presenta una farmacocinética lineal. Los niveles de olmesartán en estado de equilibrio se alcanzan al cabo de 3 a 5 días y con la administración de una sola toma diaria no se produce acumulación plasmática.

**Amlodipina:** La amlodipina se convierte ampliamente (aproximadamente el 90%) en metabolitos inactivos a través del metabolismo hepático. La eliminación del plasma es bifásica con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. El 10% del compuesto original y el 60% de los metabolitos son excretado en orina.

**Hidroclorotiazida.** La hidroclorotiazida no se metaboliza en el hombre y se elimina rápidamente por el riñón. Alrededor del 60% de la dosis oral administrada se elimina sin cambios dentro de 24 horas.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes geriátricos

**Olmesartán medoxomilo.** La farmacocinética de olmesartán medoxomilo se estudió en ancianos ( $\geq 65$  años). En general, las concentraciones plasmáticas pico de olmesartán fueron similares en adultos jóvenes y en ancianos. Se observó una acumulación moderada

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



IF-2017-29918295-A-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



de olmesartán en ancianos con dosis repetidas; el AUC<sub>0-∞</sub> fue 33% mayor en pacientes ancianos, lo que corresponde a una reducción aproximada del 30% en clearance renal (CL<sub>R</sub>).

**Amlodipina.** En los pacientes ancianos el clearance de amlodipina está reducido resultando en un incremento del AUC de aproximadamente 40 a 60%, y puede ser necesaria una dosis inicial más baja.

### Sexo

El análisis de la farmacocinética poblacional indicó que el sexo no tuvo ningún efecto sobre el clearance del olmesartán y la amlodipina. Los pacientes femeninos tuvieron un clearance de hidroclorotiazida aproximadamente 20% menor que los pacientes masculinos.

**Olmesartán medoxomilo.** Se observaron diferencias menores en la farmacocinética de olmesartán medoxomilo en las mujeres en comparación con los hombres. El AUC y la C<sub>max</sub> fueron 10% a 15% mayores en las mujeres que en los hombres.

### Insuficiencia renal

**Olmesartán medoxomilo.** En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de olmesartán fueron elevadas en comparación con sujetos con función renal normal. Tras la administración repetida, el AUC de olmesartán en estado de equilibrio prácticamente se triplicó en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <20 ml/min). La farmacocinética de olmesartán medoxomilo en pacientes sometidos a hemodiálisis no se ha estudiado.

**Amlodipina.** La farmacocinética de amlodipina no es influenciada por la insuficiencia renal.

### Insuficiencia hepática

**Olmesartán medoxomilo.** Se han observado incrementos en el AUC<sub>0-∞</sub> y en la C<sub>max</sub> en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con aquéllas de los controles correspondientes, con un incremento en el AUC de aproximadamente 60%.

**Amlodipina.** El clearance de amlodipina disminuye en pacientes con disfunción hepática, lo cual produce un aumento en el AUC de alrededor del 40% a 60%.

### Insuficiencia cardíaca

**Amlodipina.** Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen disminución en el clearance de amlodipina con un aumento resultante en el AUC de aproximadamente 40% a 60%.

### Interacciones farmacológicas

**Simvastatina:** La co-administración de múltiples dosis de 10 mg de amlodipina con 80 mg de simvastatina resultó en un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la simvastatina sola (Ver Interacciones farmacológicas, Interacciones farmacológicas con amlodipina).

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

IF-2017-25918233-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



*Inhibidores de CYP3A:* La co-administración en pacientes ancianos hipertensos de una dosis diaria de 180 mg de diltiazem con 5 mg de amlodipina resultaron en un aumento del 60% a la exposición sistémica de amlodipina. La co-administración en voluntarios sano de eritromicina no alteró significativamente la exposición sistémica a amlodipina. Sin embargo, los inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, itraconazol, claritromicina) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipina en mayor medida (Ver Interacciones farmacológicas, Interacciones farmacológicas con amlodipina).

*Ciclosporina:* En un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal, se observó un aumento promedio del 40% en los niveles de ciclosporina en presencia de amlodipina (Ver Interacciones farmacológicas, Interacciones farmacológicas con amlodipina).

*Colesevelam:* La administración concomitante de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3750 mg de clorhidrato de colesevelam en sujetos sanos resultó en una reducción del 28% en la  $C_{max}$  y una reducción del 39% en el AUC de olmesartán. Se observaron efectos menores, 4% y 15% de reducción en  $C_{max}$  y AUC respectivamente, cuando olmesartán medoxomilo era administrado 4 horas antes al clorhidrato de colesevelam (Ver Interacciones farmacológicas, Interacciones farmacológicas con olmesartán medoxomilo).

*Cimetidina:* La co-administración de amlodipina con cimetidina no alteró la farmacocinética de la amlodipina.

*Jugo de pomelo:* La co-administración de 240 ml de jugo de pomelo con una dosis oral única de 10 mg de amlodipina en 20 voluntarios sanos no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de la amlodipina.

*Hidróxido de aluminio/Hidróxido de magnesio (Antiácido):* La coadministración del antiácido de hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio con una dosis única de amlodipina no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de la amlodipina.

*Sildenafil:* Una dosis única de 100 mg de sildenafil en sujetos con hipertensión idiopática no tuvo ningún efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de la amlodipina. Cuando se usaron amlodipina y sildenafil en combinación, cada agente independientemente ejerció su propio efecto de disminución de la presión arterial.

*Atorvastatina:* La co-administración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina con 80 mg de atorvastatina no produjo ningún cambio significativo en los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de la atorvastatina.

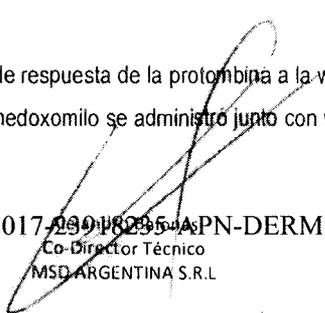
*Digoxina:* La co-administración de amlodipina con digoxina no cambió los niveles séricos de digoxina o el clearance renal de digoxina en voluntarios normales.

*Etanol (alcohol):* Las dosis únicas y múltiples de 10 mg de amlodipina no tuvieron un efecto significativo en la farmacocinética del etanol.

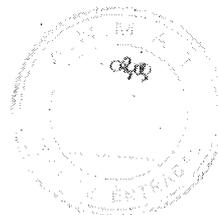
*Warfarina:* La co-administración concomitante de amlodipina con warfarina no cambió el tiempo de respuesta de la protombina a la warfarina. No se registraron interacciones farmacológicas significativas en estudios en los que olmesartán medoxomilo se administró junto con warfarina en voluntarios sanos

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

  
IF-2017-29918295-4-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



**Digoxina:** En estudios en los que olmesartán medoxomilo fue co-administrado con digoxina en voluntarios sanos no se informaron interacciones farmacológicas significativas.

**Antiácidos:** La biodisponibilidad de olmesartán no fue significativamente alterada por la administración concomitante de antiácidos [Al(OH)<sub>3</sub>/Mg(OH)<sub>2</sub>].

### INDICACIONES

OLMETECAMLO D está indicado para el tratamiento de la hipertensión en adultos.

OLMETECAMLO D no está indicado para tratamiento inicial.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La posología recomendada de OLMETECAMLO D es 1 comprimido diario. La dosis puede incrementarse luego de 2 semanas de tratamiento. La dosis máxima recomendada de OLMETECAMLO D es 40/10/25 mg.

La selección de la dosis debería ser individualizada sobre la base de la terapia previa.

### CONTRAINDICACIONES

OLMETECAMLO D está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del comprimido o a los derivados de la dihidropiridina o a otro derivado de las sulfonamidas (dado que la hidroclorotiazida es una droga derivada de las sulfonamidas)
- Durante el embarazo. (*Ver Uso en poblaciones especiales. Uso durante el embarazo*).
- En pacientes con anuria debido a la hidroclorotiazida.
- El uso concomitante de olmesartán medoxomil con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (*Ver Interacciones farmacológicas*).

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### Toxicidad fetal

#### Embarazo: categoría D

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal del feto y aumenta la morbilidad fetal y neonatal y la muerte. Los oligohidramnios resultantes pueden estar asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones del esqueleto. Los efectos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y la muerte. Cuando se detecta el embarazo, deje de tomar OLMETECAMLO D tan pronto como sea posible (*Ver Uso en poblaciones especiales. Uso durante el embarazo*).

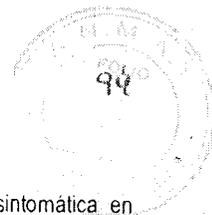
#### Hipotensión en pacientes con hipovolemia o depleción de sodio

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



  
IF-2017-23918237-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



**Olmesartan medoxomilo.** Luego del inicio del tratamiento con olmesartan medoxomilo puede anticiparse hipotensión sintomática en pacientes cuyo sistema renina-angiotensina esté activado, como aquellos con depleción del volumen y/o del sodio (por ej., pacientes en tratamiento con altas dosis de diuréticos). El tratamiento con OLMETECAMLO debe comenzarse bajo una cuidadosa supervisión médica. En caso de producirse hipotensión se debe colocar al paciente en posición supina y, si es necesario, debe administrarse una infusión intravenosa de solución salina normal. La aparición de una respuesta hipotensora transitoria no constituye una contraindicación para el posterior tratamiento, el cual por lo general puede continuarse sin dificultad una vez que se haya estabilizado la presión arterial.

**Amlodipina.** La hipotensión sintomática es posible, sobre todo en pacientes con estenosis aórtica severa. Debido a la aparición gradual de la acción, la hipotensión aguda es poco probable.

### Incremento de la angina de pecho y/o infarto de miocardio

**Amlodipina.** Al iniciar la terapia con un bloqueante de los canales de calcio o al aumentar la dosis los pacientes, en particular aquellos con enfermedad coronaria obstructiva severa, pueden desarrollar una mayor frecuencia, duración o gravedad de la angina o infarto agudo de miocardio. El mecanismo de este efecto no ha sido dilucidado.

### Insuficiencia renal

#### OLMETECAMLO D.

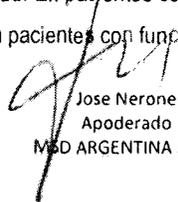
Se notificó una reacción adversa de deterioro de la función renal en el 2,1% de los sujetos que recibieron OLMETECAMLO D en comparación con el 0,2% al 1,3% de los sujetos que recibieron terapia de combinación dual de olmesartán medoxomilo y amlodipina, olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida o amlodipina e hidroclorotiazida.

Si el deterioro renal progresivo se vuelve evidente, considere la posibilidad de suspender o discontinuar OLMETECAMLO D.

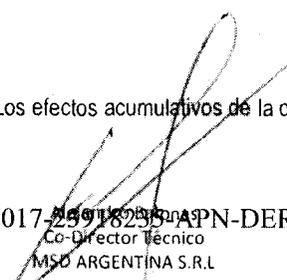
**Olmesartan medoxomilo.** Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden anticiparse alteraciones de la función renal en individuos susceptibles tratados con olmesartán medoxomilo. En los pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave severa), el tratamiento con inhibidores de la ECA y con antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Pueden esperarse efectos similares en los pacientes tratados con OLMETECAMLO D debido al componente olmesartan medoxomilo (*Ver Interacciones farmacológicas, Interacciones farmacológicas con Olmesartan medoxomilo y Propiedades farmacológicas, Farmacocinética*).

En los estudios efectuados con inhibidores de la ECA en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se informaron aumentos de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN). No existe experiencia con el uso prolongado de olmesartán medoxomilo en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, pero cabe esperar resultados similares con OLMETECAMLO D debido al componente olmesartan medoxomilo.

**Hidroclorotiazida.** En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden precipitar azoemia. Los efectos acumulativos de la droga pueden desarrollarse en pacientes con función renal alterada.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

  
IF-2017-25918239-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



### Pacientes con insuficiencia hepática

**Amlodipina.** Debido a que la amlodipina se metaboliza extensamente en el hígado y la vida media de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) es de 50 horas en pacientes con función hepática severamente alterada, guardar lentitud cuando se administre en pacientes con insuficiencia hepática severa.

### Balance electrolítico y metabólico

OLMETECAMLO D contiene hidroclorotiazida, que puede causar hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia. La Hipomagnesemia puede dar lugar a hipokalemia que puede ser difícil de tratar pese a la reposición de potasio. OLMETECAMLO D también contiene olmesartán, un fármaco que afecta el sistema-renina-angiotensina (SRA). Los fármacos que inhiben el SRA también pueden causar hiperkalemia.

La hidroclorotiazida puede alterar la tolerancia a la glucosa e incrementar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

En algunos pacientes, el tratamiento con tiazidas puede producir hiperuricemia o precipitar una crisis de gota.

La hidroclorotiazida disminuye la excreción urinaria de calcio y puede causar elevaciones leves del calcio sérico. Monitorear los niveles de calcio.

### Pacientes post-simpatectomizados

El efecto antihipertensivo del fármaco puede reforzarse en los pacientes post-simpatectomizados.

### Lupus Eritematoso Sistémico

**Hidroclorotiazida.** Los diuréticos tiazídicos promueven la exacerbación o activación del Lupus Eritematoso Sistémico.

### Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, resultando en miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y suelen ocurrir en cuestión de horas a semanas de iniciar el tratamiento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede conducir a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en discontinuar la hidroclorotiazida lo más rápido posible. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos si la presión intraocular permanece sin controlar. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir una historia de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

### Enteropatía similar al espuere

**Olmesartán medoxomilo.** Se ha reportado diarrea severa y crónica con considerable pérdida de peso en pacientes que toman olmesartán medoxomilo, que puede empezar meses o años después de la iniciación de la droga. A menudo se demostraron mediante biopsias intestinales atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo, descartar otras etiologías. Considere la interrupción de OLMETECAMLO D en los casos en que no se identifica ninguna otra etiología.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

IF-2017-03018295-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

#### Interacciones farmacológicas con olmesartán medoxomilo

*Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) incluyendo Inhibidores Selectivos de la Ciclooxygenasa-2 (COX-2)*

En pacientes añosos, con depleción del volumen (incluyendo aquellos tratados con diuréticos), o con función renal comprometida, el uso concomitante de AINES incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2 con antagonistas del receptor de la angiotensina II, como olmesartán medoxomil, puede resultar en un deterioro de la función renal incluyendo una posible falla renal aguda. En general estos efectos son reversibles. Monitorear periódicamente la función renal en pacientes que reciben tratamiento con olmesartán medoxomilo y AINES.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo olmesartán medoxomil, puede ser atenuado por los AINES, incluyendo inhibidores selectivos de COX-2.

#### *Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina (SRA)*

El bloqueo dual del SRA con antagonistas de los receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperkalemia y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con la monoterapia. La mayoría de los pacientes que reciben la combinación de dos inhibidores de SRA no obtienen ningún beneficio adicional en comparación con la monoterapia. En general, evite el uso combinado de inhibidores del SRA. Se recomienda monitorear la presión sanguínea, la función renal y los electrolitos en los pacientes tratados con olmesartán y otros agentes que afectan a la SRA.

No coadministrar aliskiren con olmesartán medoxomilo en pacientes con diabetes (*Ver Contraindicaciones*). Evite el uso de OLMETECAMLO en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min).

#### *Uso con Clorhidrato de colestevlam*

La administración concomitante con el agente secuestrador de ácido biliar clorhidrato de colestevlam reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática pico de olmesartán. La administración de olmesartán al menos 4 horas antes del clorhidrato de colestevlam disminuyó el efecto de la interacción de las drogas. Considere la administración de olmesartán por lo menos 4 horas antes de la dosis de clorhidrato de colestevlam (*Ver Propiedades farmacológicas, Farmacocinética*).

#### *Litio*

Han sido reportados aumentos en las concentraciones plasmáticas de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo olmesartán. Se recomienda monitorear los niveles de plasmáticos de litio durante la administración concomitante.

#### Interacciones farmacológicas con amlodipina

##### *Simvastatina*

La co-administración de amlodipina con simvastatina aumenta en la exposición sistémica de la simvastatina. Limitar la dosis de simvastatina a 20 mg al día en pacientes que toman amlodipina.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

IF-2017-2901825-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



### **inmunosupresores**

Cuando se administran concomitantemente la amlodipina puede aumentar la exposición sistémica a la ciclosporina o el tacrolimus. Se recomienda una monitorización frecuente de los niveles en sangre de ciclosporina y tacrolimus y ajustar la dosis cuando sea apropiado (Ver propiedades farmacológicas. Farmacocinética).

### **Inhibidores de la CYP3A**

La administración concomitante de amlodipina con inhibidores de la CYP3A (moderados y fuertes) resulto en un aumento de la exposición sistémica a la amlodipina y puede requerir reducción de la dosis. Monitorear los síntomas de hipotensión y edema cuando la amlodipina se co-administra con inhibidores de la CYP3A para determinar la necesidad de ajustar la dosis.

### **Inductores de la CYP3A4**

No existe información disponible sobre los efectos cuantitativos de los inductores de la CYP3A sobre la amlodipina. Cuando se co-administra amlodipina con inductores de la CYP3A la presión arterial debería ser estrechamente monitoreada

### **Interacciones farmacológicas con hidroclorotiazida**

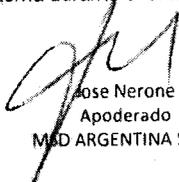
Los siguientes fármacos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se administran concomitantemente:

- *Fármacos antidiabéticos (insulina e hipoglucemiantes orales):* puede requerirse un ajuste de la dosis de la medicación.
- *Resinas de colestiramina y colestipol:* la absorción de la hidroclorotiazida se ve perjudicada en presencia de resinas de intercambio iónico. Una única dosis de las resinas de colestiramina o colestipol fija la hidroclorotiazida y reduce su absorción desde el tracto gastrointestinal hasta en un 85% y 43%, respectivamente.
- *Corticoesteroides y ACTH:* Pérdida de electrolitos intensificada, particularmente hipokalemia.
- *Antiinflamatorios no esteroideos:* en algunos pacientes, la administración de un antiinflamatorio no esteroide puede reducir los efectos diurético, natriurético, y antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos, del asa y ahorradores de potasio. Por lo tanto, cuando se utilizan comprimidos de hidroclorotiazida y agentes anti-inflamatorios no esteroideos concomitantemente, los pacientes deben ser monitoreados para determinar si se obtiene el efecto deseado del diurético.

## USO EN POBLACIONES ESPECIALES

### **Uso durante el embarazo: categoría D**

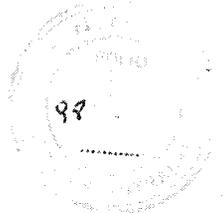
El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal del feto y aumenta la morbilidad fetal y neonatal y la muerte. Los oligohidramnios resultantes pueden estar asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones del esqueleto. Los efectos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y la muerte. Cuando se detecta un embarazo, se debe discontinuar OLMETECAMLO D tan pronto como sea posible. Estos resultados adversos se asocian generalmente con el uso de estos fármacos en el segundo y tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan anomalías en el feto después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido drogas que afectan al sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

IF-2017-25918234-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



En el caso poco común de que no exista para un paciente en particular una alternativa adecuada a la terapia con drogas que afectan el sistema renina-angiotensina, informe a la madre del riesgo potencial para el feto. Realice exámenes de ultrasonido seriados para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observan oligohidramnios, discontinúe OLMETECAMLO D, salvo que considere que salva la vida de la madre. Las pruebas fetales pueden ser apropiadas dependiendo de la semana gestación. Sin embargo, los pacientes y los médicos deben ser conscientes de que pueden no aparecer oligohidramnios hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles. Observe de cerca los lactantes con antecedentes de exposición en el útero a OLMETECAMLO para evaluar la hipotensión, oliguria e hiperkalemia (*Ver Uso en poblaciones especiales. Uso en pacientes pediátricos*).

### Lactancia

Se desconoce si el olmesartán medoxomilo o la amlodipina se excretan en la leche materna, pero las tiazidas aparecen en la leche materna. El olmesartán es secretado en baja concentración en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de eventos adversos en el lactante, se deberá tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir la medicación, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

### Uso en pacientes pediátricos

Neonatos con antecedentes de exposición en el útero a OLMETECAMLO D:

Si se produce oliguria o hipotensión, dirigir la atención hacia el apoyo de la presión arterial y la perfusión renal. Puede ser necesario la transfusión sanguínea o la diálisis con el objeto de revertir la hipotensión y/o sustituir la función renal alterada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OLMETECAMLO D en pacientes pediátricos.

### Uso en pacientes geriátricos

**OLMETECAMLO D.** En un ensayo clínico controlado, 123 pacientes hipertensos tratados con OLMETECAMLO D tenían  $\geq 65$  años de edad y 18 pacientes tenían  $\geq 75$  años. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad con OLMETECAMLO D en los pacientes de estas poblaciones; sin embargo, no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos pacientes geriátricos. La dosis inicial recomendada para pacientes mayores a 75 años es 2,5 mg de amlodipina, que no está disponible para OLMETECAMLO D.

### Uso en insuficiencia hepática

No hay estudios de OLMETECAMLO D en pacientes con insuficiencia hepática, pero tanto la amlodipina como el olmesartán medoxomilo muestran un aumento moderado en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática. La dosis inicial recomendada para pacientes con insuficiencia hepática severa es 2,5 mg de amlodipina, que no está disponible para OLMETECAMLO D (*Ver Advertencias y precauciones, Pacientes con insuficiencia hepática*).

**Amlodipina.** La amlodipina se metaboliza extensamente en el hígado y la vida media de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) es de 56 horas en pacientes con insuficiencia hepática severa (*Ver Advertencias y precauciones, Pacientes con insuficiencia hepática*).

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

IF-2017-25918235-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



**Olmesartán medoxomilo.** Se observaron aumentos en el AUC<sub>0-∞</sub> y la concentración plasmática pico (C<sub>max</sub>) para olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los valores obtenidos en los controles equivalentes, con un aumento en el AUC de alrededor del 60%.

**Hidroclorotiazida.** En pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático.

### Uso con insuficiencia renal

No hay estudios de OLMETECAMLO D en pacientes con insuficiencia renal. Evite el uso en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min).

**Olmesartán medoxomilo.** Los pacientes con insuficiencia renal tienen concentraciones séricas elevadas de olmesartán en comparación con los pacientes con función renal normal. Después de una dosis repetida, el AUC se triplicó aproximadamente en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <20 ml/min). No se recomienda un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal moderada o marcada (clearance de creatinina <40 ml/min). No se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis.

**Amlodipina.** La farmacocinética de la amlodipina no está significativamente influenciada por la insuficiencia renal.

**Hidroclorotiazida.** Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal severa. En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden precipitar azoemia. En pacientes con insuficiencia renal pueden desarrollarse los efectos acumulativos de la droga.

### Pacientes de raza negra

Del total de sujetos en el estudio clínico randomizado de OLMETECAMLO D, el 29% (184/627) eran pacientes de raza negra. OLMETECAMLO D fue eficaz en la reducción de la presión arterial tanto sistólica como diastólica en pacientes de raza negra (generalmente una población de renina baja) en la misma proporción que en pacientes de otras razas.

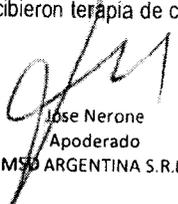
## REACCIONES ADVERSAS

### Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, la tasa de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una droga no puede compararse directamente con la tasa en los estudios clínicos de otra droga y puede no reflejar la tasa observada en la práctica.

### OLMETECAMLO D

En el ensayo controlado, los pacientes fueron asignados al azar a olmesartán medoxomilo/amlodipina/hidroclorotiazida 40/10/25 mg, olmesartán medoxomilo/amlodipina 40/10 mg, olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 40/25 mg o amlodipina/hidroclorotiazida 10/25 mg. Los sujetos que recibieron terapia de combinación triple fueron tratados entre dos y cuatro semanas con una de las tres terapias combinadas.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

IF-2017-23918253-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



## PROYECTO DE PROSPECTO



La seguridad del olmesartán medoxomilo se ha evaluado en más de 3825 pacientes/sujetos, incluyendo más de 3275 pacientes tratados por hipertensión en ensayos controlados. Esta experiencia incluyó alrededor de 900 pacientes tratados durante al menos 6 meses y más de 525 tratados durante al menos 1 año. En los estudios clínicos, el tratamiento con olmesartán medoxomilo fue bien tolerado, con una incidencia de eventos adversos similar a la observada con placebo. En general, los eventos fueron leves, transitorios, y no tuvieron relación con la dosis de olmesartán medoxomilo.

### **Amlodipina**

La seguridad de la amlodipina se ha evaluado en más de 11000 pacientes en ensayos clínicos en los Estados Unidos y en otros países.

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en <1% pero >0,1% de pacientes en ensayos clínicos controlados bajo condiciones de ensayos abiertos o experiencia de comercialización donde la relación causal es incierta; se enumeran para alertar a los médicos de una posible relación:

**Cardiovasculares:** arritmia (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación auricular), bradicardia, dolor torácico, hipotensión, isquemia periférica, síncope, taquicardia, vértigo postural, hipotensión postural, vasculitis

**Sistema nervioso central y periférico:** hipoestesia, neuropatía periférica, parestesia, temblor, vértigo

**Gastrointestinales:** Anorexia, constipación, dispepsia\*, disfagia, diarrea, flatulencia, pancreatitis, vómitos, hiperplasia gingival

**Generales:** reacción alérgica, astenia\*, dolor de espalda, sofocos, malestar, dolor, rigidez, aumento de peso, pérdida de peso

**Musculoesquelético:** artralgia, artrosis, calambres musculares\*, mialgia

**Psiquiátricos:** disfunción sexual (masculina\* y femenina), insomnio, nerviosismo, depresión, sueños anormales, ansiedad, despersonalización

**Respiratorios:** disnea\*, epistaxis

**Piel y anexos:** angioedema, eritema multiforme, prurito\*, erupción, erupción eritematosa, erupción cutánea maculopapular

**Organos de los sentidos:** visión anormal, conjuntivitis, diplopia, dolor ocular, tinnitus

**Aparato urinario:** frecuencia de la micción, trastorno miccional, nocturia

**Sistema Nervioso Autónomo:** boca seca, incremento de sudoración

**Metabólicos y nutricionales:** hiperglucemia, sed

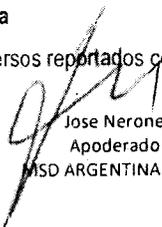
**Hemopoyéticos:** leucopenia, púrpura, trombocitopenia

\* = Eventos que ocurrieron en menos del 1% en ensayos controlados con placebo, pero la incidencia de estos efectos secundarios fue entre 1% y 2% en todos los estudios de dosis múltiples.

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en <0,1% de los pacientes: insuficiencia cardíaca, pulso irregular, extrasístoles, decoloración de la piel, urticaria, sequedad de la piel, alopecia, dermatitis, debilidad muscular, espasmos, ataxia, hipertonia, migraña, piel húmeda y fría, apatía, agitación, amnesia, gastritis, aumento del apetito, heces blandas, tos, rinitis, disuria, poliuria, parosmia, perversión del gusto, acomodación visual anormal y xeroftalmia.

### **Hidroclorotiazida**

Los eventos adversos reportados con la hidroclorotiazida, independientemente de la causalidad, fueron:

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

IF-2017-03018254-APN-DERM#ANMAT  
Co. Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



*Generales:* debilidad.

*aparato digestivo:* pancreatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática), sialoadenitis, cólicos, irritación gástrica

*hematológicos:* anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia.

*hipersensibilidad:* purpura, fotosensibilidad, urticaria, anguitis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), fiebre, distress respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacción anafiláctica.

*Desórdenes metabólicos:* hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia.

*Desórdenes musculoesqueléticos:* contracturas musculares.

*Desórdenes del sistema nervioso/psiquiátricos:* inquietud.

*Desórdenes renales:* insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial.

*Piel:* eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa incluyendo necrólisis epidérmica tóxica.

*Organos de los sentidos:* xantopsia, visión borrosa transitoria.

### Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de los componentes individuales de LMETECAMLO D. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Olmesartan medoxomilo.** Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en pacientes post-comercialización:

*Generales:* astenia, angioedema, reacciones anafilácticas, edema periférico.

*Gastrointestinales:* vómitos, diarrea, enteropatía tipo esprue (Ver Advertencias y precauciones, Enteropatía similar al esprue).

*Trastornos Metabólicos y Nutricionales:* hiperkalemia.

*Músculo-esquelético:* rabdomiólisis.

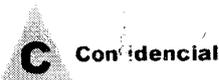
*Sistema urogenital:* insuficiencia renal aguda, incremento en los niveles de creatina en sangre.

*Piel y anexos:* alopecia, prurito, urticaria.

Los datos de un ensayo controlado y un estudio epidemiológico han sugerido que altas dosis de olmesartán puede aumentar el riesgo cardiovascular (CV) en pacientes diabéticos, pero los datos globales no son concluyentes. El estudio controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado ROADMAP (Randomized Olmesartán and Diabetes Micro/Albuminuria Prevention trial, n = 4447) examinó el uso de olmesartán (20 mg al día, frente a placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, normoalbuminuria, y por lo menos un factor de riesgo adicional para enfermedad cardiovascular. El estudio alcanzó su objetivo primario, retraso en la aparición de la microalbuminuria, pero el olmesartán no tuvo ningún efecto beneficioso sobre la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). Hubo un hallazgo de un aumento de la mortalidad CV adjudicada a muerte cardíaca súbita, infarto de miocardio fatal, accidente cerebrovascular fatal, muerte por revascularización) en el grupo de olmesartán en comparación con el grupo placebo (15 olmesartán vs. 3 placebo, HR 4.9, intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,4-17), pero el riesgo de infarto de miocardio no fatal fue menor con olmesartán (HR 0,64, IC del 95% 0,35-1,18).

El estudio epidemiológico incluyó pacientes de 65 años y mayores con una exposición general de >300.000 pacientes-año. En el subgrupo de pacientes diabéticos que reciben altas dosis de olmesartán (40 mg/d) durante >6 meses, parece haber un incremento del riesgo de muerte

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



IF-2017-25018293-APN-DERM#ANMAT  
Ca Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



(HR 2,0, IC del 95% 1,1-3,8) en comparación con pacientes similares que toman otros bloqueantes de los receptores de la angiotensina. En contraste, el uso de altas dosis de olmesartán en pacientes no diabéticos parece estar asociada con un menor riesgo de muerte (HR 0,46, IC del 95% 0,24-0,86) en comparación con pacientes similares que toman otros bloqueantes de los receptores de angiotensina. No se observaron diferencias entre los grupos que recibieron dosis más bajas de olmesartán en comparación con otros bloqueantes de la angiotensina o los que recibieron terapia de <6 meses.

En general, estos datos generan preocupación sobre un posible aumento del riesgo CV asociado con el uso de altas dosis de olmesartán en pacientes diabéticos. Sin embargo hay preocupación sobre la credibilidad del hallazgo de un aumento del riesgo cardiovascular, en especial en la observación en el estudio epidemiológico de un beneficio de supervivencia en los pacientes no diabéticos de una magnitud similar al hallazgo adverso en pacientes diabéticos.

**Amlodipina.** La siguiente reacción adversa post-comercialización ha sido reportada con poca frecuencia con una relación causal incierta: ginecomastia. En la experiencia post-comercialización, se han reportado ictericia y elevaciones de las enzimas hepáticas (en su mayoría consistentes con colestasis o hepatitis), en algunos casos lo suficientemente graves como para requerir hospitalización, en asociación con el uso de amlodipina. Reportes de post-comercialización también han revelado una posible asociación entre el trastorno extrapiramidal y la amlodipina.

**TOXICOLOGIA NO CLINICA**

La justificación para la nula o limitada nueva toxicidad de la combinación triple de olmesartán medoxomilo, amlodipina e hidroclorotiazida ya se ha establecido sobre la base del perfil de seguridad de los compuestos individuales o de las combinaciones duales. Para aclarar el perfil toxicológico de la combinación triple, se realizó un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 3 meses en ratas y los resultados demostraron que la administración combinada de olmesartán medoxomilo, amlodipina e hidroclorotiazida no aumentaba las toxicidades existentes de los componentes individuales ni inducía ninguna nueva toxicidad y no se observaron efectos toxicológicos sinérgicos en el estudio.

**Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, mutagénesis o fertilidad con la combinación de olmesartán medoxomilo, amlodipina e hidroclorotiazida. Sin embargo, estos estudios se han realizado para olmesartán medoxomilo, amlodipina e hidroclorotiazida sola.

**Olmesartán medoxomilo.** Olmesartán medoxomilo no resultó carcinogénico cuando se administró a ratas durante un periodo de hasta 2 años. La dosis más alta evaluada (2000 mg/kg/día) fue, calculada sobre una base mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 480 veces superior a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 40 mg/día. Dos estudios de carcinogenicidad conducidos en ratones, un estudio de 6 meses de administración por sonda gástrica en el ratón knockout para el gen p53, y un estudio de 6 meses de administración con la dieta en el ratón transgénico Hras2, en los cuales se administraron dosis de hasta 1000 mg/kg/día, alrededor de unas 120 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH), no mostraron evidencias de un efecto carcinogénico.

Tanto olmesartán medoxomilo como olmesartán, arrojaron resultados negativos *in vitro* en el ensayo de transformación de células embrionarias en hámster Sijo y no demostraron evidencias de toxicidad genética en el test de Ames (mutagénesis bacteriana). No obstante,

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2017-23918235-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



(HR 2,0, IC del 95% 1,1-3,8) en comparación con pacientes similares que toman otros bloqueantes de los receptores de la angiotensina. En contraste, el uso de altas dosis de olmesartán en pacientes no diabéticos parece estar asociada con un menor riesgo de muerte (HR 0,46, IC del 95% 0,24-0,86) en comparación con pacientes similares que toman otros bloqueantes de los receptores de angiotensina. No se observaron diferencias entre los grupos que recibieron dosis más bajas de olmesartán en comparación con otros bloqueantes de la angiotensina o los que recibieron terapia de <6 meses.

En general, estos datos generan preocupación sobre un posible aumento del riesgo CV asociado con el uso de altas dosis de olmesartán en pacientes diabéticos. Sin embargo hay preocupación sobre la credibilidad del hallazgo de un aumento del riesgo cardiovascular, en especial en la observación en el estudio epidemiológico de un beneficio de supervivencia en los pacientes no diabéticos de una magnitud similar al hallazgo adverso en pacientes diabéticos.

**Amlodipina.** La siguiente reacción adversa post-comercialización ha sido reportada con poca frecuencia con una relación causal incierta: ginecomastia. En la experiencia post-comercialización, se han reportado ictericia y elevaciones de las enzimas hepáticas (en su mayoría consistentes con colestasis o hepatitis), en algunos casos lo suficientemente graves como para requerir hospitalización, en asociación con el uso de amlodipina. Reportes de post-comercialización también han revelado una posible asociación entre el trastorno extrapiramidal y la amlodipina.

### TOXICOLOGIA NO CLINICA

La justificación para la nula o limitada nueva toxicidad de la combinación triple de olmesartán medoxomilo, amlodipina e hidroclorotiazida ya se ha establecido sobre la base del perfil de seguridad de los compuestos individuales o de las combinaciones duales. Para aclarar el perfil toxicológico de la combinación triple, se realizó un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 3 meses en ratas y los resultados demostraron que la administración combinada de olmesartán medoxomilo, amlodipina e hidroclorotiazida no aumentaba las toxicidades existentes de los componentes individuales ni inducía ninguna nueva toxicidad y no se observaron efectos toxicológicos sinérgicos en el estudio.

### Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, mutagénesis o fertilidad con la combinación de olmesartán medoxomilo, amlodipina e hidroclorotiazida. Sin embargo, estos estudios se han realizado para olmesartán medoxomilo, amlodipina e hidroclorotiazida sola.

**Olmesartán medoxomilo.** Olmesartán medoxomilo no resultó carcinogénico cuando se administró a ratas durante un periodo de hasta 2 años. La dosis más alta evaluada (2000 mg/kg/día) fue, calculada sobre una base mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 480 veces superior a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 40 mg/día. Dos estudios de carcinogenicidad conducidos en ratones, un estudio de 6 meses de administración por sonda gástrica en el ratón knockout para el gen p53, y un estudio de 6 meses de administración con la dieta en el ratón transgénico Hras2, en los cuales se administraron dosis de hasta 1000 mg/kg/día, alrededor de unas 120 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH), no mostraron evidencias de un efecto carcinogénico.

Tanto olmesartán medoxomilo como olmesartán, arrojaron resultados negativos *in vitro* en el ensayo de transformación de células embrionarias en hámster Sirio y no demostraron evidencias de toxicidad genética en el test de Ames (mutagénesis bacteriana). No obstante,

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



IF-2017-23018236-APN-DERM#ANMAT  
Co Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



ambos demostraron inducir aberraciones cromosómicas *in vitro* en un cultivo de células (pulmón de hámster Chino) y ambos dieron resultados positivos para mutaciones de la timidina quinasa *in vitro* en el ensayo de linfoma en ratón. Olmesartán medoxomilo resultó negativo para las mutaciones *in vivo* en las pruebas con intestino y riñón de MutaMouse y en la prueba de clastogenicidad en médula ósea de ratón (test de micronúcleos) con dosis orales de hasta 2000 mg/kg (no se efectuaron estudios con olmesartán).

La fertilidad de las ratas no se vio afectada por la administración de olmesartán medoxomilo, en dosis de hasta 1000 mg/kg/día (240 veces la DMRH) en un estudio en el cual la administración comenzó 2 semanas o 9 semanas antes del apareamiento, en hembras y machos, respectivamente (cálculos basados en un paciente de 60 kg).

**Amlodipina.** Las ratas y los ratones tratados con maleato de amlodipina en la dieta durante un período de hasta dos años, con concentraciones calculadas para proporcionar niveles de dosis diarias de amlodipina de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de un efecto carcinogénico del fármaco. Para los ratones, la dosis más alta fue, sobre una base de mg/m<sup>2</sup>, similar a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de amlodipina 10 mg/día. Para las ratas, la dosis más alta fue, sobre una base de mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 2 veces la DMRH (cálculos basados en un paciente de 60 kg).

Los estudios de mutagénesis realizados con maleato de amlodipina no revelaron efectos farmacológicos relacionados a nivel genético ni cromosómico.

No hubo efectos sobre la fertilidad de las ratas que recibieron tratamiento oral con maleato de amlodipina (machos durante 64 días y hembras durante 14 días antes del apareamiento) con dosis de amlodipina de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la DMRH de 10 mg/día sobre una base de mg/m<sup>2</sup>).

**Hidroclorotiazida.** No hubo evidencia de potencial carcinogénico de la hidroclorotiazida en ratones hembras (con dosis de hasta 600 mg/kg/día, aproximadamente) ni en ratas hembras o machos (con dosis de hasta 100 mg/kg/día, aproximadamente) en los estudios de alimentación de dos años en ratones y ratas llevados a cabo bajo los auspicios del NTP (National Toxicology Program). Estas dosis en ratones y ratas son aproximadamente 117 y 39 veces, respectivamente, la DMRH de 25 mg/día en una base de mg/m<sup>2</sup> (cálculos basados en un paciente de 60 kg). El NTP, sin embargo, halló evidencia ambigua de carcinogénesis hepática en ratones machos.

La hidroclorotiazida no fue genotóxica *in vitro* en el test de mutagenicidad de Ames en *Salmonella typhimurium* cepas TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 y TA 1538, ni en el test de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino (CHO). Tampoco fue genotóxica *in vivo* en ensayos que utilizaron cromosomas de células germinales de ratón, cromosomas de médula ósea de hámster chino, o el gen de carácter letal recesivo ligado al sexo de *Drosophila*. Se obtuvieron resultados positivos *in vitro* utilizando el ensayo de intercambio de cromátides hermanas (clastogenicidad) en células de ovario de hámster chino, el ensayo de mutagenicidad en células de linfoma de ratón, y el ensayo de no disyunción en *Aspergillus nidulans*.

La hidroclorotiazida no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de ratones y ratas de ambos sexos en estudios donde estas especies fueron expuestas, a través de la dieta, a dosis de hasta 100 y 4 mg/kg, respectivamente, antes del apareamiento y durante toda la gestación. Estas

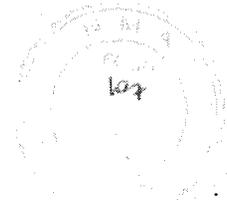
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

IF-2017-23918235-A-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



## PROYECTO DE PROSPECTO



**Hidroclorotiazida.** Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Existe el riesgo de ictericia neonatal o fetal, trombocitopenia y posiblemente otras reacciones adversas que se han producido en adultos.

### SOBREDOSIS

No hay información en seres humanos sobre la sobredosis con OLMETECAMLO D.

**Olmesartan medoxomilo.** Se dispone de datos limitados relacionados con la sobredosis en seres humanos. Las manifestaciones más probables de sobredosis serían hipotensión y taquicardia; podría observarse bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vagal). Si se produce hipotensión sintomática, se debe iniciarse el tratamiento de apoyo. Se desconoce si el olmesartan es dializable.

**Amlodipina.** Las dosis orales únicas de maleato de amlodipina en ratones y ratas equivalentes a 40 mg de amlodipina/kg y 100 mg de amlodipina/kg, respectivamente, causaron muertes. Las dosis orales únicas de maleato de amlodipina en perros equivalentes a 4 mg o más de amlodipina/kg o superiores (11 veces o más la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) causaron una marcada vasodilatación periférica e hipotensión.

Puede esperarse que la sobredosis con amlodipina dé lugar a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente taquicardia refleja. En humanos, la experiencia con sobredosis intencional de amlodipina es limitada.

Si ocurre una sobredosis masiva, se debe instituir un monitoreo activo cardiaco y respiratorio. Las mediciones frecuentes de la presión arterial son esenciales. En caso de hipotensión, se debe iniciar el soporte cardiovascular, incluyendo la elevación de las extremidades y la administración prudente de líquidos. Si la hipotensión no responde a estas medidas conservadoras, debe considerarse la administración de vasopresores (como la adrenalina) con atención al volumen circulante y la excreción de orina. El gluconato de calcio intravenoso puede ayudar a revertir los efectos del bloqueo de la entrada de calcio. Dado que la amlodipina está altamente unida a proteínas, no es probable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

**Hidroclorotiazida.** Los signos y síntomas de sobredosis más comúnmente observados en seres humanos son los causados por la depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y por la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si además se han administrado digitálicos, la hipokalemia puede incrementar el riesgo de arritmias cardiacas. No se ha establecido el grado de eliminación de la hidroclorotiazida por hemodiálisis. La DL<sub>50</sub> oral de hidroclorotiazida es superior a 10 g/kg en ratones y ratas, más de 1000 veces la dosis humana más alta recomendada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

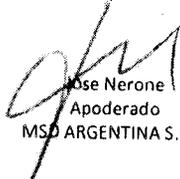
Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

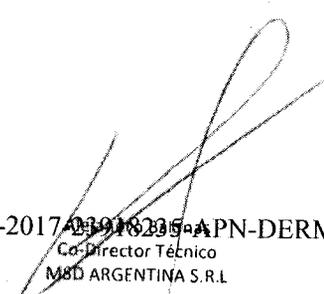
### PRESENTACIONES

14 comprimidos recubiertos: 2 blisters por 7 comprimidos recubiertos

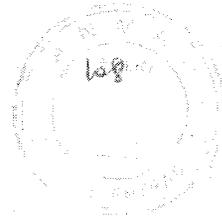
28 comprimidos recubiertos: 4 blisters por 7 comprimidos recubiertos

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



  
IF-2017-03916235-A-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en el envase original a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 57.905

Fabricado por: **Daiichi Sankyo Europe GmbH**, Luitpoldstrasse 1, 85276, Pfaffenhofen – Alemania.  
INDUSTRIA ALEMANA.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)  
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT: .....

Versión FDA – Enero 2017

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



  
IF-2017-29918295-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
página 23 de 23



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-23918235-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 11 de Octubre de 2017

**Referencia:** prospectos 11184-17-1 certif 57905

---

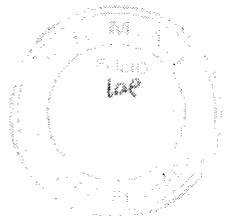
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.10.11 15:54:53 -03'00'

Eduardo Vedovato  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.10.11 15:54:54 -03'00'

**PROYECTO DE PROSPECTO**



**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

**OLMETECAMLO® D**

**Olmesartán medoxomilo/Amlodipina/Hidroclorotiazida**

**20/5/12,5 mg – 40/5/12,5 mg – 40/5/25 mg- 40/10/12,5 mg – 40/10/25 mg**

**Comprimidos Recubiertos – Vía oral**

**VENTA BAJO RECETA**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Por favor lea cuidadosamente este prospecto antes de que empiece a tomar su medicamento, incluso si usted está renovando su prescripción. Algo de la información del prospecto anterior puede haber cambiado.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

**¿Qué es OLMETECAMLO D y para que se usa?**

OLMETECAMLO D contiene tres principios activos llamados olmesartán medoxomilo, amlodipina (como besilato de amlodipina) e hidroclorotiazida que se utilizan para el tratamiento de la presión arterial alta (hipertensión):

- Olmesartán medoxomilo pertenece a un grupo de medicamentos llamados "antagonistas de los receptores de la angiotensina II", los cuales disminuyen la presión arterial relajando los vasos sanguíneos.
- Amlodipina pertenece a un grupo de medicamentos llamados bloqueantes de los canales de calcio. Amlodipina evita que el calcio penetre en la pared del vaso sanguíneo, lo que impide el estrechamiento de los vasos sanguíneos, de manera que también disminuye la presión arterial.
- Hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos llamados diuréticos tiazídicos. Disminuye la presión arterial contribuyendo a la eliminación del exceso de líquidos, aumentando la producción de orina por los riñones.

OLMETECAMLO D se utiliza en el tratamiento de la presión arterial alta (también conocida como hipertensión). La presión arterial alta puede dañar los vasos sanguíneos en órganos como el corazón, riñones, cerebro y ojos. En algunos casos esto puede llevar a un ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca o renal, accidente cerebrovascular o ceguera. Normalmente, la presión arterial alta no presenta síntomas. Es importante controlar su presión arterial para evitar la aparición de daños.

Su médico probablemente también le ha recomendado que haga algunos cambios en su estilo de vida para ayudarlo a disminuir su presión arterial (por ejemplo, perder peso, dejar de fumar, reducir el consumo de alcohol que bebe y reducir la cantidad de sal de su dieta). Su médico también le ha podido recomendar que haga ejercicio de forma regular, como caminar o nadar. Es importante seguir el consejo de su médico.

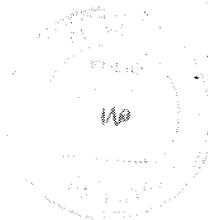
**¿Qué debo saber antes de empezar a tomar OLMETECAMLO D?**

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



IF-2017-29918342-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



### ¿Quiénes no deben tomar OLMETECAMLO D?

No tome OLMETECAMLO D:

- Si es alérgico a olmesartán medoxomilo, o a amlodipina, o a un grupo especial de bloqueantes de los canales de calcio (dihidropiridinas), a hidroclorotiazida o sustancias similares a hidroclorotiazida (sulfonamidas), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección "Contenido del envase e información adicional").  
Si cree que puede ser alérgico, informe a su médico antes de tomar OLMETECAMLO D.
- Si tiene baja o nula excreción de orina.
- Si está embarazada (Ver Uso en embarazo y lactancia, Embarazo).
- Si es diabético y toma aliskiren (Ver ¿Puedo tomar OLMETECAMLO D junto con otros medicamentos?).

### ¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar OLMETECAMLO D?

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar OLMETECAMLO D.

Dígale a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):

- Un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo, enalapril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
- Aliskirén.

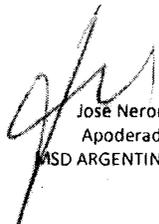
Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Ver también la información bajo el encabezado "¿Quiénes no deben tomar OLMETECAMLO D?".

Dígale a su médico si tiene alguno de los siguientes problemas de salud:

- Problemas de riñón.
- Enfermedad del hígado.
- Insuficiencia cardíaca, o problemas con las válvulas cardíacas o del músculo cardíaco.
- Vómitos intensos, diarrea, tratamiento con dosis elevadas de medicamentos que aumentan la eliminación de orina (diuréticos), o si está tomando una dieta baja en sal.
- Niveles elevados de potasio en sangre.
- Diabetes.
- Lupus eritematoso (una enfermedad autoinmune).

Contacte con su médico si sufre una diarrea severa, persistente y que le cause una pérdida de peso importante. Su médico evaluará sus síntomas y decidirá cómo seguir con su tratamiento para la presión arterial.

  
José Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



IF-2017-25918342-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



Al igual que ocurre con cualquier otro medicamento que reduzca la presión arterial, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con alteraciones del flujo sanguíneo en el corazón o en el cerebro, puede producir un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular. Por eso su médico controlará cuidadosamente su presión arterial.

Se puede producir un cambio de los niveles en sangre de ciertas sustancias químicas llamadas electrolitos. OLMETECAMLO D puede causar reducción o aumento en los niveles de potasio así como también reducción en los niveles sodio y magnesio en sangre. Adicionalmente, puede producir una disminución de la eliminación de calcio en orina. Su médico probablemente querrá hacer un análisis de sangre de vez en cuando para controlar estas posibles alteraciones. Algunos signos de cambios electrolíticos son: sed, sequedad de boca, dolor muscular o calambres, músculos cansados, presión arterial baja (hipotensión), sensación de debilidad, lentitud, cansancio, somnolencia o inquietud, náuseas, vómitos, menor necesidad de orinar, frecuencia cardíaca rápida. **Dígale a su médico si nota alguno de estos síntomas.**

OLMETECAMLO D puede causar un aumento de los niveles de lípidos y de ácido úrico (que produce gota - hinchazón dolorosa de las articulaciones) en sangre. Su médico probablemente querrá hacer un análisis de sangre de vez en cuando para controlar estas posibles alteraciones.

Contacte con su médico si sufre la aparición aguda de disminución de la agudeza visual o dolor ocular en cuestión de horas a semanas de iniciar el tratamiento. Puede que sea necesario discontinuar la hidroclorotiazida lo más rápido posible.

Debe informar a su médico si está embarazada o piensa que pudiera estarlo. No se debe usar OLMETECAMLO D al inicio del embarazo, y no se debe tomar si usted está embarazada de más de 3 meses, ya que puede causar daños graves a su bebé si lo toma en esta etapa (Ver Uso en embarazo y lactancia, Embarazo).

### Uso en niños y adolescentes

OLMETECAMLO D no está recomendado para niños y adolescentes menores de 18 años.

### Uso en pacientes de edad avanzada

Si usted tiene más de 65 años, su médico le controlará regularmente la presión arterial cada vez que le aumente la dosis, para asegurarse de que no disminuya demasiado.

### Uso en pacientes de raza negra

El efecto reductor de la presión arterial de OLMETECAMLO D fue similar en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas.

### Uso en embarazo y lactancia

#### Embarazo

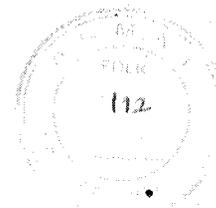
Debe informar a su médico si está embarazada, (o si piensa que pudiera estarlo). Su médico le aconsejará que deje de tomar OLMETECAMLO D antes de quedar embarazada o tan pronto como usted sepa que está embarazada, y le aconsejará que tome otro

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

IF-2017-19918389-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



medicamento en lugar de OLMETECAMLO D. No se debe usar OLMETECAMLO D al inicio del embarazo, y no se debe tomar cuando se está embarazada de más de 3 meses, ya que puede causar daños graves a su bebé si se utiliza a partir del tercer mes del embarazo.

### Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o a punto de iniciar la lactancia. No se recomienda OLMETECAMLO D durante la lactancia materna, y su médico elegirá otro tratamiento para usted si desea amamantar.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

### ¿Puedo tomar OLMETECAMLO D junto con otros medicamentos?

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Otros medicamentos reductores de la presión arterial, porque pueden incrementar el efecto de OLMETECAMLO D.  
Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:  
Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskirén (Ver también la información bajo los encabezados "¿Quiénes no deben tomar OLMETECAMLO D?" y "¿Qué debo decirle a mi médico o farmacéutico antes de tomar OLMETECAMLO D?").
- Suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, medicamentos que aumentan la eliminación de orina (diuréticos), o heparina (para fluidificar la sangre). El uso de estos medicamentos al mismo tiempo que OLMETECAMLO D puede elevar los niveles de potasio en sangre.
- El litio (medicamento empleado para tratar los cambios del estado de ánimo y algunos tipos de depresión), ya que empleado al mismo tiempo que OLMETECAMLO D puede incrementar su toxicidad. Si usted tiene que tomar litio, su médico medirá los niveles de litio en sangre.
- Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (medicamentos utilizados para aliviar el dolor, hinchazón y otros síntomas de la inflamación, incluyendo artritis), ya que empleados al mismo tiempo que OLMETECAMLO D pueden incrementar el riesgo de insuficiencia renal y disminuir el efecto de OLMETECAMLO D.
- Clorhidrato de colessevelam, un medicamento que disminuye el nivel de colesterol en sangre, ya que puede disminuir el efecto de OLMETECAMLO D. Puede ser que su médico le aconseje tomar OLMETECAMLO D al menos 4 horas antes de clorhidrato de colessevelam.
- Algunos antiácidos, usados en el tratamiento del exceso de ácido del estómago, tales como hidróxido de aluminio y magnesio, ya que pueden reducir ligeramente el efecto de OLMETECAMLO D.
- Medicamentos inductores del sueño, sedantes y antidepresivos, usados junto con OLMETECAMLO D pueden causar una caída repentina de la presión arterial cuando se está de pie.
- Algunos medicamentos como baclofeno y tubocurarina, empleados como relajantes musculares.
- Resinas de intercambio iónico, como colestiramina y colestipol, medicamentos para disminuir los niveles de lípidos en sangre.
- Algunos medicamentos como la digoxina, utilizados en el tratamiento de problemas de corazón.
- Medicamentos antidiabéticos orales, como metformina, o insulina, para disminuir los niveles de azúcar en sangre.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



IF-2017-29918382-APN-DERM#ANMAT  
20180214  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



- Hormona adrenocorticotropa (ACTH), Corticoesteroides.
- Medicamentos inmunosupresores como la ciclosporina y el tacrolimus.
- Inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, ritonavir, diltiazem).
- Inductores de la CYP3A4 (por ejemplo carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidona), rifampicina, hierba de San Juan).
- Simvastatina es un medicamento utilizado para disminuir los niveles de colesterol y lípidos en la sangre.

### ¿Cómo debo tomar OLMETECAMLO D?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada de OLMETECAMLO D es de un comprimido al día. La dosis puede incrementarse luego de 2 semanas de tratamiento. La dosis máxima recomendada de OLMETECAMLO D es 40/10/25 mg.

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos. Tome los comprimidos con un poco de líquido (como un vaso de agua). No se debe masticar el comprimido.

### ¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más comprimidos de los que debe tomar o un niño ingiere accidentalmente algunos comprimidos, contacte inmediatamente con el médico o vaya al centro de urgencias más próximo y lleve con usted el envase del medicamento o este prospecto.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### ¿Qué debo hacer si olvido una dosis?

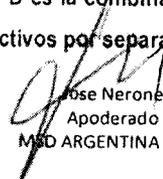
Si olvidó tomar una dosis, tome la dosis habitual al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### ¿Qué reacciones adversas puede tener OLMETECAMLO D?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas los sufran. Si éstas se producen, son a menudo leves y no requieren interrumpir el tratamiento.

Las reacciones adversas observadas con la combinación de olmesartán medoxomilo, amlodipina e hidroclorotiazida fueron: mareos; edema periférico; dolor de cabeza; fatiga; dolor de garganta y nariz; calambres musculares; náuseas; infección del tracto respiratorio superior; diarrea; infección del tracto urinario; hinchazón de las articulaciones; desmayos.

OLMETECAMLO D es la combinación de tres principios activos. La siguiente información describe las reacciones adversas de los tres principios activos por separado.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

IF-2017-23918342-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



### Olmesartán medoxomilo

Las reacciones adversas observadas con el olmesartan fueron: mareos.

Las reacciones adversas reportadas en la experiencia post-comercialización fueron: cansancio; edema de origen vascular (angioedema); reacciones alérgicas rápidas, que pueden afectar a todo el cuerpo y que pueden causar problemas respiratorios, así como bajada rápida de la presión arterial, que pueden incluso producir desmayo (reacciones anafilácticas); edema periférico; vómitos; diarrea; diarrea severa y crónica con considerable pérdida de peso; aumento de los niveles de potasio en sangre; daño muscular (rabdomiólisis); falla renal aguda; aumento en los niveles de creatinina en sangre; caída de cabello; picazón; erupción.

### Amlodipina

Las reacciones adversas observadas con la amlodipina fueron: alteración de la frecuencia de los latidos del corazón (arritmia); descenso de la frecuencia de contracción cardiaca (bradicardia); dolor torácico; hipotensión; falta de irrigación sanguínea periférica (isquemia periférica); desmayo; ritmo cardiaco acelerado (taquicardia); mareos posturales; hipotensión postural; inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis); disminución de la sensibilidad cutánea; dolor, pérdida de la sensibilidad e incapacidad para controlar los músculos (neuropatía periférica); sensación de hormigueo; temblor; vértigo; falta de apetito; constipación; malestar gastrointestinal; dificultad al tragar; diarrea; flatulencia; inflamación del páncreas (pancreatitis); vómitos; aumento del volumen de las encías (hiperplasia gingival); reacciones alérgicas; cansancio; dolor de espalda; sofocos; malestar; dolor; rigidez; aumento o pérdida de peso; dolor de las articulaciones; dolor, inflamación y disminución del movimiento de las articulaciones; calambres musculares; dolor muscular; disfunción sexual; insomnio; nerviosismo; depresión; sueños anormales; ansiedad; despersonalización; sensación de falta de aire; sangrado nasal; edema de origen vascular (angioedema); eritema multiforme; picazón; erupción; erupción eritematosa; erupción cutánea maculopapular; visión anormal; conjuntivitis; visión doble; dolor ocular; zumbidos (tinnitus); alteraciones en la frecuencia de la micción; trastorno miccional; aumento de la frecuencia urinaria nocturna; boca seca; aumento de la sudoración; aumento de los niveles de azúcar en sangre; sed; disminución del número de glóbulos blancos en sangre; puntos o manchas de color morado en la piel debidas a pequeñas hemorragias (púrpura); disminución del número de plaquetas en sangre; insuficiencia cardiaca; pulso irregular; latidos anticipados; decoloración de la piel; urticaria; sequedad de la piel; caída del cabello; dermatitis; debilidad muscular; espasmos; dificultad de coordinación de los movimientos; tono muscular exagerado; migraña; piel húmeda y fría; apatía; agitación; pérdida de la memoria; inflamación gástrica; aumento de apetito; heces blandas; tos; inflamación de la mucosa nasal; ardor al orinar; excreción abundante de orina; falsa percepción de los olores (parosmia); pervisión del gusto; acomodación visual anormal; sequedad de la conjuntiva y opacidad de la córnea (xeroftalmia).

Las reacciones adversas reportadas en la experiencia post-comercialización fueron: aumento del tamaño de las mamas en el hombre; coloración amarillenta de piel y mucosa (ictericia); aumento de los niveles de enzimas hepáticas en sangre. También ha habido reportes post-comercialización de una posible asociación de desórdenes del sistema extrapiramidal y la amlodipina.

### Hidroclorotiazida

Las reacciones adversas observadas con la hidroclorotiazida fueron: debilidad; inflamación del páncreas (pancreatitis); coloración amarillenta de piel y mucosa (ictericia); inflamación y dolor de las glándulas salivales; cólicos; irritación gástrica; depresión de la médula ósea;

Ido Nerone  
Autorizado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



IF-2017-25918542-APN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



disminución de los granulocitos en sangre (agranulocitosis); disminución del número de glóbulos blancos; disminución del número de los\* glóbulos rojos (anemia hemolítica); disminución del número de plaquetas en sangre; puntos o manchas de color morado en la piel debidas a pequeñas hemorragias (púrpura); reacciones cutáneas por sensibilidad a la luz; urticaria; inflamación de los vasos cutáneos (angéitis necrotizante); fiebre; distress respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar; reacciones alérgicas rápidas, que pueden afectar a todo el cuerpo y que pueden causar problemas respiratorios, así como bajada rápida de la presión arterial, que pueden incluso producir desmayo (reacciones anafilácticas); aumento de los niveles de azúcar en sangre; excreción de glucosa en orina; aumento de los niveles de ácido úrico en sangre; contracturas musculares; inquietud; falla renal; disminución de la función renal; inflamación del parénquima renal (nefritis intersticial); eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens-Johnson; descamación y ampollas en la piel incluyendo necrólisis epidérmica toxica; visión borrosa; percepción amarillenta de los objetos al mirarlos.

### ¿Cuánto tiempo debo conservar OLMETECAMLO D?

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

### ¿Cómo debo conservar OLMETECAMLO D?

Conservar en el envase original a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C.

### Contenido del envase e información adicional

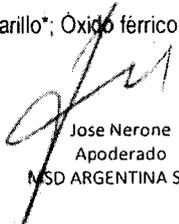
#### Composición de OLMETECAMLO D

Cada comprimido recubierto de OLMETECAMLO D 20/5/12,5 mg contiene: **Olmesartán medoxomilo 20,000 mg; Amlodipina (como besilato de amlodipina 6,944) 5,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg.** Excipientes: Almidón pregelatinizado; Celulosa microcristalina silicificada; Croscarmelosa sódica; Estearato de Magnesio; Alcohol polivinílico\*; Dióxido de Titanio\*; Macrogol 3350\*; Talco\*; Óxido férrico amarillo\*; Óxido férrico rojo\*; Óxido férrico negro\*.

Cada comprimido recubierto de OLMETECAMLO D 40/5/12,5 mg contiene: **Olmesartán medoxomilo 40,000 mg; Amlodipina (como besilato de amlodipina 6,944 mg) 5,000mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg.** Excipientes: Almidón pregelatinizado; Celulosa microcristalina silicificada; Croscarmelosa sódica; Estearato de Magnesio; Alcohol polivinílico\*; Dióxido de Titanio\*; Macrogol 3350\*; Talco\*; Óxido férrico amarillo\*.

Cada comprimido recubierto de OLMETECAMLO D 40/5/25 mg contiene: **Olmesartán medoxomilo 40,000 mg; Amlodipina (como besilato de amlodipina 6,944 mg) 5,000mg; Hidroclorotiazida 25,000 mg.** Excipientes: Almidón pregelatinizado; Celulosa microcristalina silicificada; Croscarmelosa sódica; Estearato de Magnesio; Alcohol polivinílico\*; Dióxido de Titanio\*; Macrogol 3350\*; Talco\*; Óxido férrico amarillo\*.

Cada comprimido recubierto de OLMETECAMLO D 40/10/12,5 mg contiene: **Olmesartán medoxomilo 40,000 mg; Besilato de amlodipina (como besilato de amlodipina 13,888 mg) 10,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg.** Excipientes: Almidón pregelatinizado; Celulosa microcristalina silicificada; Croscarmelosa sódica; Estearato de Magnesio; Alcohol polivinílico\*; Dióxido de Titanio\*; Macrogol 3350\*; Talco\*; Óxido férrico amarillo\*; Óxido férrico rojo\*.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **C** Confidencial

IF-2017-23918342-APN-DERM#ANMAT  
E6-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



Cada comprimido recubierto de OLMETECAMLO D 40/10/25 mg contiene: Olmesartán medoxomilo 40,000 mg; Besilato de amlodipina (como besilato de amlodipina 13,888 mg) 10,000 mg; Hidroclorotiazida 25,000 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado; Celulosa microcristalina silicificada; Croscarmelosa sódica; Estearato de Magnesio; Alcohol polivinílico\*; Dióxido de Titanio\*; Macrogol 3350\*; Talco\*; Óxido férrico amarillo\*; Óxido férrico rojo\*.

\* La mezcla de los componentes corresponde al Opady®

**Contenido del envase**

- 14 comprimidos recubiertos: 2 blisters por 7 comprimidos recubiertos
- 28 comprimidos recubiertos: 4 blisters por 7 comprimidos recubiertos

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 57.905

Fabricado por: Daiichi Sankyo Europe GmbH., Luitpoldstrasse 1, 85276, Pfaffenhofen – Alemania.  
INDUSTRIA ALEMANA.

Importado y comercializado en Argentina por: MSD Argentina S.R.L., Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)  
Director Técnico: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

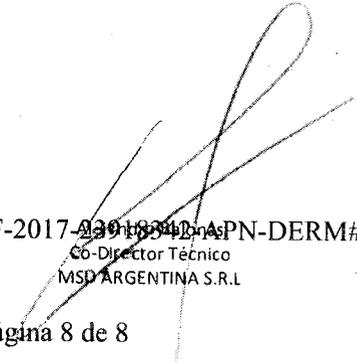
¿Cuándo fue la última revisión de este prospecto?

La última revisión de este prospecto fue: .....

Versión FDA – Enero 2017

  
Giuseppe Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

  
IF-2017-03018842-AsPN-DERM#ANMAT  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-23918342-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 11 de Octubre de 2017

**Referencia:** inf para el paciente 11184-17-1 certif 57905

El documento fue importado por el sistema GEDC con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.10.11 15:55:11 -03'00'

Eduardo Vedovato  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.10.11 15:55:12 -03'00'