



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

Disposición

Número: DI-2017-12598-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-011183-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011183-17-6 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 OLMETEC D / OLMESARTAN MEDOXOMILO - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OLMESARTAN MEDOXOMILO 20 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; OLMESARTAN MEDOXOMILO 40 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; OLMESARTAN MEDOXOMILO 40 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; aprobada por Certificado N° 53.833.

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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 OLMETEC D / OLMESARTAN MEDOXOMILO - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OLMESARTAN MEDOXOMILO 20 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; OLMESARTAN MEDOXOMILO 40 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; OLMESARTAN MEDOXOMILO 40 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-23917675-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-23917771-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.833 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

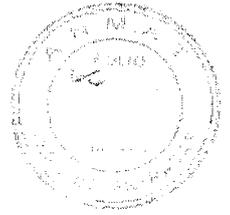
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011183-17-6

Digitally signed by LEDE, Roberto Luis
Date: 2017.12.12 09:37:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

OLMETEC® D

Olmesartán medoxomil / Hidroclorotiazida

20/12,5 mg – 40/12,5 mg – 40/25 mg

Comprimidos recubiertos – Vía Oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de OLMETEC D 20/12,5 mg contiene: **Olmesartán medoxomil 20 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg.** Excipientes: Celulosa microcristalina 20,00 mg; Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 40,00 mg; Lactosa monohidrato 110,70 mg; Hidroxipropilcelulosa 5,00 mg; Estearato de magnesio 1,80 mg; Dióxido de titanio 1,052 mg; Talco 1,12 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 5,76 mg; Óxido de hierro amarillo 0,06 mg; Óxido de hierro rojo 0,008 mg.

Cada comprimido recubierto de OLMETEC D 40/12,5 mg contiene: **Olmesartán medoxomil 40 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg.** Excipientes: Celulosa microcristalina 40,00 mg; Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 80,00 mg; Lactosa monohidrato 233,90 mg; Hidroxipropilcelulosa 10,00 mg; Estearato de magnesio 3,60 mg; Dióxido de titanio 1,578 mg; Talco 1,68 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 8,64 mg; Óxido de hierro amarillo 0,09 mg; Óxido de hierro rojo 0,012 mg.

Cada comprimido recubierto de OLMETEC D 40/25 contiene: **Olmesartán Medoxomil 40,00 mg; Hidroclorotiazida 25,00 mg.** Excipientes: Celulosa microcristalina 40,00 mg; Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 80,00 mg; Lactosa monohidrato 221,40 mg; Hidroxipropilcelulosa 10,00 mg; Estearato de magnesio 3,60 mg; Dióxido de titanio 1,62 mg; Talco 1,63 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 8,64 mg; Óxido de hierro amarillo 0,03 mg; Óxido de hierro rojo 0,03 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

OLMETEC D es una combinación de un antagonista del receptor de la angiotensina II (subtipo AT₁), olmesartán medoxomil, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida (HCTZ).

Antihipertensivo. Antagonistas de la angiotensina II y diuréticos. código ATC: C09CA08.

INDICACIONES

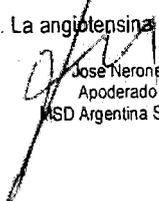
OLMETEC D está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Esta combinación de dosis fijas no está indicada como tratamiento inicial.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

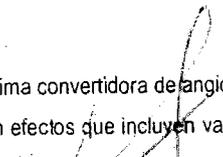
Mecanismo de acción

Olmesartán medoxomil

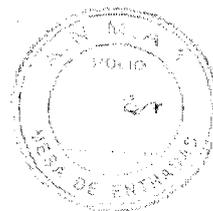
La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I a través de una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA, quininasa II). La angiotensina II es la principal sustancia presora del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción.


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Dir. Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-23917625-AR-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. El olmesartán impide los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II, al bloquear selectivamente la unión de la angiotensina II a los receptores AT₁ 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 AT₂ en otros tejidos, pero se desconoce su vinculación con la homeostasis cardiovascular. El olmesartán tiene una afinidad 12.500 veces superior por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂.

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 de los niveles de angiotensina II circulante no supera el efecto del olmesartán sobre la presión arterial.

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

Olmesartán medoxomil

Dosis de 2,5 a 40 mg de olmesartán medoxomil 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 medoxomil >40 mg producen una inhibición >90% a las 24 horas.

Las concentraciones plasmáticas de angiotensina I y angiotensina II, y la actividad de la renina plasmática (ARP) aumentaron con posterioridad a la administración única y repetida de olmesartán medoxomil a individuos sanos y a pacientes hipertensos. La administración repetida de hasta 80 mg de olmesartán medoxomil influyó mínimamente sobre los niveles de aldosterona y no tuvo efecto sobre el potasio sérico.

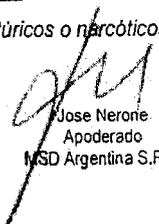
Hidroclorotiazida

Tras la administración oral de hidroclorotiazida la diuresis comienza dentro de las 2 horas, alcanza su valor máximo en aproximadamente 4 horas y se mantiene durante alrededor de 6 a 12 horas.

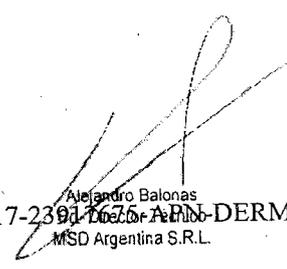
Interacciones farmacológicas

Hidroclorotiazida

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: Puede producirse una potenciación de la hipotensión ortostática.


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
IF-2017-2391-027-APN-DERM#ANMAT
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Relajantes del músculo esquelético, no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina): Puede presentarse un aumento en la respuesta al relajante muscular.

Glucósidos digitálicos: La hipokalemia o la hipomagnesemia inducida por las tiazidas pueden predisponer la toxicidad de la digoxina.

Farmacocinética

Absorción

Olmesartán

El olmesartán medoxomil es bioactivado rápida y completamente a través de la hidrólisis del éster, transformándose en olmesartán durante la absorción en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta de olmesartán es de aproximadamente 26%. Después de la administración oral, la concentración plasmática pico (C_{max}) de olmesartán se alcanza en el lapso de 1 a 2 horas. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de olmesartán.

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.

Hidroclorotiazida

La biodisponibilidad absoluta estimada de hidroclorotiazida tras la administración oral es de aproximadamente 70%. Las concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) de hidroclorotiazida se alcanzan dentro de 2 a 5 horas después de la administración oral. No hay ningún efecto clínicamente significativo de los alimentos sobre la biodisponibilidad de hidroclorotiazida.

La farmacocinética de la hidroclorotiazida es proporcional a la dosis en el intervalo de 12,5 a 75 mg.

Distribución

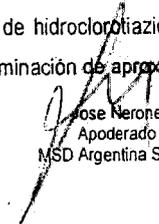
Olmesartán

El volumen de distribución de olmesartán es de aproximadamente 17 litros. El olmesartán presenta una elevada unión 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.

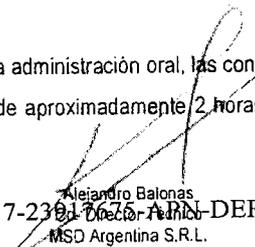
En ratas, el olmesartán atravesó la barrera hematoencefálica en forma escasa; si es que lo hizo. El Olmesartán atravesó la barrera placentaria en ratas y se distribuyó en el feto. En ratas, también se distribuyó en la leche, en bajas concentraciones.

Hidroclorotiazida

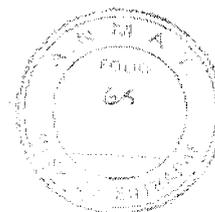
La hidroclorotiazida se une a la albúmina (40 a 70%) y se distribuye en los eritrocitos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida disminuyen bi-exponencialmente, con una vida media promedio de aproximadamente 2 horas y una vida media de eliminación de aproximadamente 10 horas.


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-23617675-AR-ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



La hidroclorotiazida atraviesa la placenta pero no atraviesa la barrera hemato-encefálica, y se excreta en la leche materna.

Metabolismo

Olmesartán

El olmesartán no sufre metabolismo adicional.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no se metaboliza.

Eliminación

Olmesartán

El olmesartán parece eliminarse en forma bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 13 horas. El clearance plasmático total de olmesartán es de 1,3 l/h, con un clearance renal de 0,6 l/h. Aproximadamente 35% a 50% de la dosis absorbida se recupera en la orina, en tanto que el remanente se elimina en las heces, a través de la bilis.

Hidroclorotiazida

Alrededor del 70% de una dosis administrada por vía oral de hidroclorotiazida se elimina en la orina como fármaco inalterado.

Poblaciones especiales

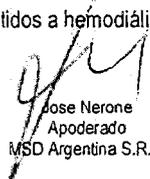
Olmesartán medoxomil

Pacientes pediátricos: La farmacocinética del olmesartán se estudió en pacientes hipertensos pediátricos de 1 a 16 años. El clearance del olmesartán en pacientes pediátricos fue similar al de los pacientes adultos cuando se ajusta por peso corporal. La farmacocinética de olmesartán no se ha investigado en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

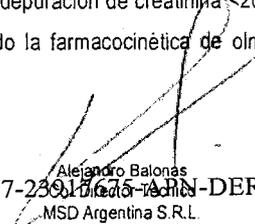
Pacientes geriátricos: La farmacocinética de olmesartán se estudió en los sujetos de edad avanzada (≥ 65 años). En general, las concentraciones plasmáticas pico de olmesartán fueron similares en los adultos jóvenes y en los sujetos de edad avanzada. En los pacientes geriátricos se observó una modesta acumulación con la administración de dosis repetidas (el AUC₀₋₂₄ fue 33% mayor en los pacientes de edad avanzada, lo que corresponde aproximadamente a una reducción del 30% en el clearance renal).

Sexo: Se observaron diferencias mínimas en la farmacocinética de olmesartán en mujeres en comparación con los hombres. El AUC y la C_{max} fueron un 10-15% mayor en las mujeres que en los hombres.

Insuficiencia renal: En los pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones séricas de olmesartán resultaron elevadas en comparación con las de los individuos con función renal normal. En los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 20 ml/min), el AUC aproximadamente se triplicó después de la administración repetida. Aún no se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis.


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-23017675-AR-ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Insuficiencia hepática: Se observaron incrementos en el AUC_{0-∞} y la C_{max} 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

Insuficiencia renal: En un estudio en individuos con insuficiencia renal, la vida media de eliminación promedio de la hidroclorotiazida se duplicó en los individuos con deterioro renal leve/moderado (clearance de creatinina >30 - <90 ml/min) y se triplicó en insuficiencia renal severa (≤ 30 ml/min), en comparación con los individuos con función renal normal (depuración de creatinina >.90 ml/min).

Interacciones farmacológicas

Olmesartán

No se comunicaron interacciones medicamentosas significativas en los estudios en los que se administró olmesartán medoxomil conjuntamente con digoxina o warfarina en voluntarios sanos.

La biodisponibilidad de olmesartán no fue significativamente alterada por la administración concomitante de antiácidos (hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio).

Olmesartán medoxomil no se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 y no tiene efectos sobre las enzimas P450: por lo tanto, no cabe esperar la aparición de interacciones con fármacos que inhiben, inducen o son metabolizados por esas enzimas.

Colesevelam, agente secuestrante de ácidos biliares

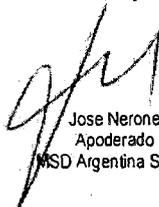
La administración concomitante de olmesartán medoxomilo 40 mg y clorhidrato de colesevelam 3750 mg en sujetos sanos resultó en un 28% de reducción en la C_{max} y un 39% de reducción en el AUC de olmesartán. Se observaron efectos menores, 4% y 15% de reducción en la C_{max} y el AUC, respectivamente, cuando se administró olmesartán medoxomilo 4 horas antes de clorhidrato de colesevelam (Ver Interacciones farmacológicas).

Hidroclorotiazida

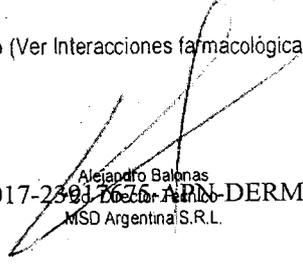
Drogas que alteran la motilidad gastrointestinal: La biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazídicos puede aumentar con los agentes anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno), al parecer debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y la velocidad del vaciamiento gástrico. Por el contrario, los fármacos procinéticos pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.

Colestiramina: En un estudio de interacción farmacológica, la administración de colestiramina 2 hs antes de hidroclorotiazida resultó en una reducción del 70% en la exposición a la hidroclorotiazida. Además, la administración de hidroclorotiazida 2 hs antes de colestiramina, resultó en una reducción del 35% en la exposición a la hidroclorotiazida.

Litio: Los diuréticos disminuyen el clearance renal del litio y aumentan el riesgo de toxicidad por litio (Ver Interacciones farmacológicas).


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


IF-2017-2391-2017-ADM-**DERM#ANMAT**
Alejandro Balonas
Doctor Farmaco
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Agentes antineoplásicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato): El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de OLMETEC D es de 40/12,5 mg una vez al día en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con olmesartán en monoterapia. La dosis puede ser ajustada hasta 40/25 mg si es necesario.

La dosis inicial recomendada de OLMETEC D es de 20/12,5 mg una vez al día en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con hidroclorotiazida en monoterapia o que experimentan reacciones adversas limitantes de la dosis con hidroclorotiazida. La dosis puede ser ajustada hasta 40/25 mg si es necesario.

Los pacientes que toman los componentes individuales (olmesartán e hidroclorotiazida) pueden recibir la dosis correspondiente de OLMETEC D.

CONTRAINDICACIONES

OLMETEC D está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación (Ver Reacciones adversas, Experiencia en estudios clínicos y Experiencia post-comercialización).
- En pacientes con anuria (Ver Advertencias y precauciones, Alteración de la función renal y Reacciones adversas, Experiencia en estudios clínicos).
- Durante el embarazo (Ver Uso en Poblaciones especiales, Uso durante el embarazo).
- El uso concomitante de olmesartán medoxomil con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (Ver Interacciones farmacológicas, Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA)).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad fetal

Embarazo categoría D

El uso de drogas que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal del feto y aumenta la morbilidad y mortalidad 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, falla renal y muerte. En caso de detectarse la ocurrencia de un embarazo, la administración de OLMETEC D debe interrumpirse lo antes posible (Ver Uso en poblaciones especiales, Uso durante el embarazo).

Las tiazidas atraviesan la placenta y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Las reacciones adversas incluyen ictericia y trombocitopenia fetal o neonatal (Ver Uso en poblaciones especiales, Uso durante el embarazo).

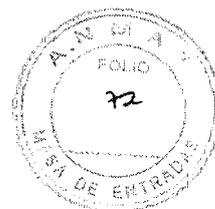
Hipotensión en pacientes con depleción de volumen o de sal

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Ejecutivo de Ventas
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-2361-767-APN-**DERM#ANMAT**

PROYECTO DE PROSPECTO



En pacientes cuyo sistema renina-angiotensina esté activado, como aquellos con depleción de volumen o de sal (por ej., pacientes en tratamiento con altas dosis de diuréticos), puede ocurrir hipotensión sintomática una vez iniciada la terapia con OLMETEC D. 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. Una vez que se han corregido los desequilibrios hidroelectrolíticos, OLMETEC D usualmente puede continuarse sin dificultad. La aparición de una respuesta hipotensora transitoria no constituye una contraindicación para el posterior tratamiento.

Alteración de la función renal

Los diuréticos y las drogas que inhiben el sistema renina-angiotensina pueden causar cambios en la función renal incluyendo falla renal aguda. Los pacientes cuya función renal pueda en parte depender de la actividad del sistema renina-angiotensina (por ej.: pacientes con estenosis de la arteria renal, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardiaca congestiva severa, o depleción de volumen) pueden estar particularmente en riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda con OLMETEC D. Controle periódicamente la función renal de estos pacientes. Considere suspender o discontinuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una disminución clínicamente significativa de la función renal con OLMETEC D (Ver Interacciones farmacológicas).

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en los pacientes asmáticos.

Desequilibrios metabólicos y electrolíticos

OLMETEC D contiene hidroclorotiazida, que puede causar hipokalemia e hiponatremia. La hipomagnesemia puede resultar en hipokalemia que puede ser difícil de tratar a pesar de la repleción de potasio. OLMETEC D también contiene olmesartán, una droga que inhibe el sistema renina-angiotensina (SRA). Las drogas que inhiben el SRA pueden provocar hiperkalemia. Controle periódicamente los electrolitos séricos.

La hidroclorotiazida puede alterar la tolerancia a la glucosa y elevar 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 de calcio sérico. Controle los niveles de calcio.

Miopia aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

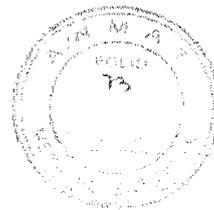
La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, resultando en miopia transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y suelen ocurrir en cuestión de horas a semanas de iniciar 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.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-2391-0626-ADM-
ALEJANDRO BALONAS
DERM#ANMAT
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Lupus Eritematoso Sistémico

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

Enteropatía similar a esprue

Se han notificado casos de diarrea crónica severa con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, se deben descartar otras etiologías. En los casos en los que no se identifique ninguna otra etiología, se debe considerar suspender el tratamiento con OLMETEC D.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Agentes que aumentan el potasio sérico

La coadministración de OLMETEC D con otras drogas que elevan los niveles de potasio séricos pueden provocar hiperkalemia. Controle el potasio sérico en estos pacientes.

Litio

Se han reportado aumentos en las concentraciones séricas de litio y en la toxicidad del litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas de los receptores angiotensina II o hidroclorotiazida. Controle los niveles séricos de litio durante el uso concomitante.

Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs), incluyendo Inhibidores Selectivos de la Ciclooxigenasa-2 (COX-2)

Olmesartan medoxomil

En pacientes añosos, con depleción del volumen (incluyendo aquellos tratados con diuréticos), o con función renal comprometida, la coadministración de AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas del receptor de angiotensina II (incluyendo olmesartán medoxomil) puede resultar en un deterioro de la función renal, incluyendo una posible falla renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Controle la función renal periódicamente en pacientes que reciban una terapia con olmesartán medoxomil y AINEs. El efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de angiotensina II, incluyendo olmesartán medoxomil, puede verse atenuado por los AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2.

Hidroclorotiazida

En algunos pacientes, la administración de un AINE puede reducir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Por lo tanto, controle la presión arterial.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA)

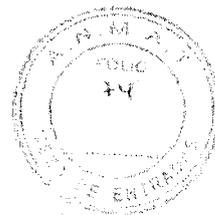
El bloqueo dual del SRA con bloqueantes de los receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA, o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperkalemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. La mayoría de los pacientes 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. En pacientes tratados con OLMETEC D y otros agentes que afectan el SRA controlar de cerca la presión arterial, la función renal y electrolitos.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-2391765-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



El uso concomitante de OLMETEC D con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (Ver Contraindicaciones). Evite el uso de aliskiren con OLMETEC D en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min).

Clorhidrato de colesevelam

La administración concomitante del agente secuestrador de ácido biliar clorhidrato de colesevelam reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática pico de olmesartán. La administración de olmesartán al menos 4 horas antes del clorhidrato de colesevelam 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 colesevelam (Ver Farmacología).

Uso de hidroclorotiazida con otras drogas

Cuando se administran en forma conjunta, los siguientes fármacos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

Fármacos antidiabéticos (insulina e hipoglucemiantes orales): puede requerirse un ajuste de la dosis de la medicación antidiabética.

Resinas de intercambio iónico: Espaciar la dosis de hidroclorotiazida y resinas de intercambio iónico (por ejemplo, colestiramina, colestipol) de tal manera que la hidroclorotiazida sea administrada por lo menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas puede potencialmente minimizar la interacción (Ver Farmacología).

Corticoesteroides, ACTH: intensificación de la depleción de electrolitos, particularmente hipokalemia.

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 OLMETEC 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.

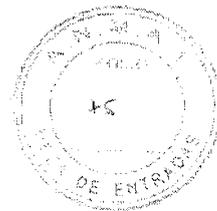
En el caso poco común de que no exista para un paciente en particular una alternativa adecuada a la terapia con drogas que afectan el sistema renina-angiotensina, informe a la madre del riesgo potencial para el feto. Realice exámenes de ultrasonido seriados para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observan oligohidramnios, discontinúe OLMETEC D, salvo que considere que salva la vida de la madre. Las pruebas fetales pueden ser apropiadas dependiendo de la semana de 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

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-23617625-APN-DERM#ANMAT
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



lactantes con antecedentes de exposición en el útero a OLMETEC D para evaluar la hipotensión, oliguria e hiperkalemia (Ver Uso en poblaciones específicas. Uso en pacientes pediátricos).

Uso durante la lactancia

No se sabe si olmesartán se excreta en la leche humana, pero se informó que es secretado en baja concentración en la leche de las ratas lactantes. Las tiazidas aparecen en la leche materna. Debido al potencial para producir efectos adversos en los lactantes, se debe decidir si se discontinúa la lactancia o se interrumpe OLMETEC D, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso en pacientes pediátricos

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

Si se produce oliguria o hipotensión, dirigir la atención hacia el soporte 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.

La seguridad y la eficacia de OLMETEC D en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso en pacientes geriátricos

Los estudios clínicos de olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 o más años de edad como para determinar si responden de una forma distinta a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias entre las respuestas de pacientes ancianos y jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes de edad avanzada debe hacerse en forma cautelosa. Normalmente se debe comenzar con la mínima dosis efectiva, considerando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes o de tratamiento con otros fármacos.

El olmesartán y la hidroclorotiazida se excretan sustancialmente por riñón; por tal motivo, el riesgo de reacciones tóxicas a OLMETEC D puede ser mayor en los pacientes con disminución de la función renal.

Uso en insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OLMETEC D en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 60-90 ml/min) o insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-60 ml/min).

Uso en insuficiencia hepática

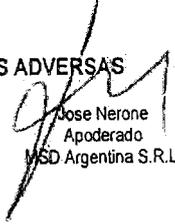
Olmesartán medoxomil

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con enfermedad hepática de leve a severa.

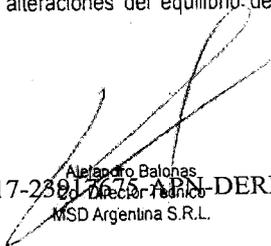
Hidroclorotiazida

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.

REACCIONES ADVERSAS


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-28917675-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Las siguientes reacciones adversas con OLMETEC D se describen en otra parte:

- Hipotensión en pacientes con depleción de volumen o de sal (Ver Advertencias y precauciones, Hipotensión en pacientes con depleción de volumen o de sal)
- Alteración de la función renal (Ver Advertencias y precauciones, Alteración de la función renal)
- Reacciones de hipersensibilidad (Ver Advertencias y precauciones, Reacciones de hipersensibilidad)
- Desequilibrios metabólicos y electrolíticos (Ver Advertencias y precauciones, Desequilibrios metabólicos y electrolíticos)
- Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado (Ver Advertencias y precauciones, Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado)
- Lupus Eritematoso Sistémico (Ver Advertencias y precauciones, Lupus Eritematoso Sistémico)
- Enteropatía similar a esprue (Ver Advertencias y precauciones, Enteropatía similar a esprue)

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizaron 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 otro fármaco y puede no reflejar la tasa observada en la práctica.

Olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida

La seguridad del uso concomitante de olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida ha sido evaluada en 1243 pacientes hipertensos. El tratamiento con olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida fue bien tolerado, con una incidencia de eventos adversos similar a la del placebo. Los eventos fueron generalmente leves, transitorios, y no tuvieron relación con la dosis de olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida.

En todos los ensayos, la tasa de abandono del tratamiento debido a eventos adversos en los pacientes hipertensos tratados con la combinación fue del 2% (25/1243), comparado con 2% en los pacientes tratados con placebo (7/342).

En un ensayo clínico factorial controlado con placebo de olmesartán medoxomil (2,5 a 40 mg) e hidroclorotiazida (12,5 a 25 mg), los siguientes eventos adversos ocurrieron en más del 2% de los pacientes, y más a menudo con la combinación de olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida que con el placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas en un estudio clínico factorial en pacientes con hipertensión.

	Olmesartán/HCTZ (N=247) (%)	Olmesartán (N = 125) (%)	HCTZ (N = 88) (%)	Placebo (N = 42) (%)
Nauseas	3	2	1	0
Hiperuricemia	4	0	2	2
Mareos	9	1	8	2
Infección de tracto respiratorio superior	7	6	7	0

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-2391363-APN-ANMAT
Alejandro Balboa
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



A continuación se enumeran otros eventos adversos, atribuibles o no al tratamiento, que fueron informados con una incidencia mayor del 1% en más de 1.200 pacientes hipertensos tratados con olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida en ensayos controlados o abiertos.

Generales: dolor torácico, lumbalgia, edema periférico.

Sistema nervioso/ central y periférico: vértigo.

Aparato digestivo: dolor abdominal, dispepsia, gastroenteritis, diarrea.

Hígado y vías biliares: aumento de AST, ALT y GGT.

Metabolismo y nutrición: aumento de CPK.

Musculoesquelético: artritis, artralgia, mialgia.

Aparato respiratorio: tos.

Piel y anexos: erupción cutánea.

Aparato urinario: hematuria.

Se informó edema facial en 2 de 1243 pacientes que recibieron olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida. Con antagonistas del receptor de angiotensina II, incluido OLMETEC D, se ha reportado angioedema.

Hidroclorotiazida

Otros eventos adversos comunicados con la hidroclorotiazida fueron:

Generales: debilidad.

Aparato digestivo: pancreatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática), sialoadenitis, cólicos, irritación gástrica.

Hematología: anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia.

Hipersensibilidad: púrpura, fotosensibilidad, urticaria, angitis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), fiebre, distress respiratorios incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas.

Metabolismo y nutrición: glucosuria, hiperuricemia.

Musculoesquelético: contracturas musculares.

Sistema nervioso/ central y periférico: inquietud.

Aparato urinario: disfunción renal, nefritis intersticial.

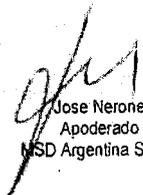
Piel: eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa incluyendo necrólisis epidérmica tóxica.

Órganos de los sentidos: visión borrosa transitoria, xantopsia.

Parámetros de laboratorio

Creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre (BUN): En ensayos clínicos controlados se observaron elevaciones menores en el BUN y en la creatinina sérica en el 1,7% y 2,5% respectivamente, de los pacientes que tomaban olmesartán e hidroclorotiazida y 0% y 0% respectivamente, en los que recibieron placebo.

Experiencia post-comercialización


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


IF-2017-23817675-APN-DERM#ANMAT
Alejandro Balboa
Co. Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-aprobación de olmesartán e hidroclorotiazida. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño limitado, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Generales: astenia.

Gastrointestinales: vómitos.

Metabólicas: hiperkalemia.

Musculoesquelético: rabdomiólisis.

Piel y anexos: alopecia, prurito.

Los datos de un ensayo controlado y un estudio epidemiológico han sugerido que altas dosis de olmesartán pueden aumentar el riesgo cardiovascular (CV) en pacientes diabéticos, pero los datos globales no son concluyentes. El estudio controlado con placebo, doble ciego aleatorizado ROADMAP (Randomized Olmesartán and Diabetes Microalbuminuria Prevention trial, n = 4447) examinó el uso de olmesartán, 40 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 (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. Por el contrario, 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.

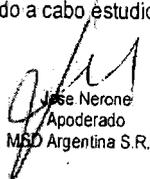
En general, estos datos generan preocupación sobre un posible aumento del riesgo CV asociado con el uso de altas dosis de olmesartán en pacientes diabéticos. Sin embargo hay preocupación sobre la credibilidad del hallazgo de un aumento del riesgo cardiovascular, en especial en la observación en el estudio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

TOXICOLOGIA NO CLINICA

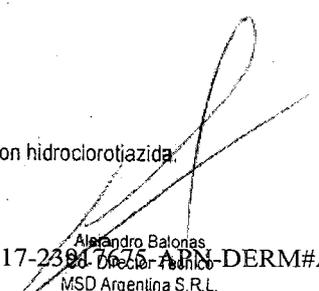
Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis con olmesartán medoxomil en combinación con hidroclorotiazida.


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
2394-7675-APN-**DERM#ANMAT**
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



La combinación de olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida en una relación 20:12,5 arrojó resultados negativos en la prueba de mutación reversa en *Salmonella-Escherichia coli* imicrosomas de células de mamíferos hasta alcanzar la concentración máxima recomendada para los ensayos estándar en placa. Se evaluó la actividad clastogénica de olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida en forma individual y en las combinaciones 40:12,5, 20:12,5 y 10:12,5 utilizando el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de pulmón de hámster chino. Se observó una respuesta positiva para cada compuesto y la combinación. Sin embargo, no se detectó sinergismo de la actividad clastogénica entre olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida con ninguna de las combinaciones estudiadas. Olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida, administrado en forma oral en una relación 20:12,5, presentó resultados negativos *in vivo* en el test de micronúcleos en eritrocitos de médula ósea de ratón, con dosis de hasta 3144 mg/kg.

No se han realizado estudios de trastornos de la fertilidad con olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida.

Olmesartán medoxomil

Olmesartán medoxomil 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/m², 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 medoxomil 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, 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 medoxomil resultó negativo para las mutaciones *in vivo* en las pruebas con intestino y riñón de Muamouse y en la prueba de clastogenicidad en médula ósea de ratón (test de micronúcleos) con dosis crales 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 medoxomil, en dosis de hasta 1000 mg/kg/día (240 veces la DMRH) en un estudio en el cual la administración comenzó 2 semanas ó 9 semanas antes del apareamiento, en hembras y machos, respectivamente.

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). El NTP, sin embargo, halló evidencia ambigua de carcinogénesis hepática en ratones machos.

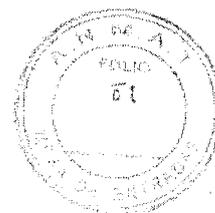
La hidroclorotiazida no fue genotóxica *in vitro* en el test de mutagenicidad de Ames en *Salmonella typhimurium* cepas TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 y TA 1538, ni en el test de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino. Tampoco fue genotóxica *in vivo*

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-23917645-APN-DERM#ANMAT
Alejandro Balbas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



OLMETEC D 40/12.5: Envase conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos.

OLMETEC D 40/25: Envase conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

Mantener el producto en el envase original.

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° 53.833.

Fabricado por: Daiichi Sankyo Brasil Farmacéutica Ltda., Alameda Xingu 766, Alphaville, Barueri, San Pablo - Brasil.

INDUSTRIA BRASILEIRA.

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:

MK8332A-ARG-2017-014493

Versión FDA – Febrero 2016


José Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Baldas
Directora de Producto
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-23917675-APN-**DERM**#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23917675-APN-DERM#ANMAT

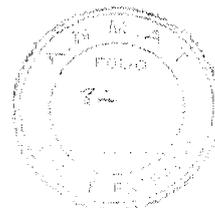
CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Octubre de 2017

Referencia: prospectos 11183-17-6 certif 53.833.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

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

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

OLMETEC® D

Olmesartán medoxomil / Hidroclorotiazida

20/12,5 mg – 40/12,5 mg – 40/25 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, 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 OLMETEC D y para qué se utiliza?

OLMETEC D contiene dos principios activos, olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida, que se utilizan en el tratamiento de la presión arterial alta (hipertensión):

- Olmesartán medoxomil pertenece a un grupo de medicamentos llamados antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Disminuye la presión arterial relajando los vasos sanguíneos.
- 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.

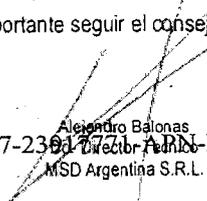
Solamente se dará OLMETEC D si el tratamiento con OLMETEC® o hidroclorotiazida solos no han controlado adecuadamente su presión arterial. La administración conjunta de ambos principios activos en OLMETEC D contribuye a reducir la presión arterial más que si cada una de las sustancias se administrara sola.

OLMETEC 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.

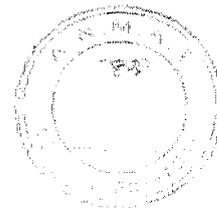
Su médico probablemente también le ha recomendado que haga algunos cambios en su estilo de vida para ayudarlo a disminuir su presión arterial (por ejemplo, perder peso, dejar de fumar, reducir el consumo de alcohol que bebe y reducir la cantidad de sal de su dieta). Su médico también le ha podido recomendar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


Jose Negone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-2361771-AR-~~DERM~~DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar OLMETEC D?

¿Quiénes no deben tomar OLMETEC D?

No tome OLMETEC D:

- Si es alérgico a olmesartán medoxomil o a hidroclorotiazida, 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 OLMETEC D.
- Si tiene baja o nula excreción de orina.
- Si está embarazada (Ver Uso en embarazo y lactancia, Embarazo).
- Si tiene diabetes y toma aliskiren (Ver ¿Puedo tomar OLMETEC D junto con otros medicamentos?).

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

Consulte a su médico antes de empezar a usar OLMETEC 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 OLMETEC D?".

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

- Problemas renales.
- 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.
- Lupus eritematoso (una enfermedad autoinmune).
- Alergia o asma.
- Niveles elevados de potasio en sangre.

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.

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.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alfredo Balonas
300 Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-23012771-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



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

Se puede producir un cambio de los niveles en sangre de ciertas sustancias químicas llamadas electrolitos. Su médico probablemente querrá hacer un análisis de sangre de vez en cuando para controlar esta posible alteración.

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 OLMETEC 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

OLMETEC 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 embarazo y lactancia

Embarazo

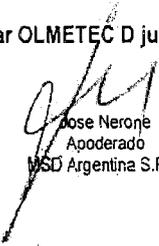
Debe informar a su médico si está embarazada, (o si sospecha que pudiera estarlo). Su médico le recomendará que deje de tomar OLMETEC D antes de quedar embarazada o tan pronto como usted sepa que está embarazada, y le recomendará que tome otro medicamento en lugar de OLMETEC D. No debe usarse OLMETEC D durante el embarazo, y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo, ya que puede causar daños graves a su bebé si se administra a partir de ese momento.

Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o va a comenzar con el mismo. No se recomienda el uso de OLMETEC 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.

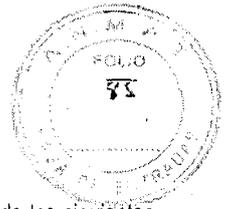
¿Puedo tomar OLMETEC D junto con otros medicamentos?


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


IF-2017-23017-APN/DERM#ANMAT
Alejandro Balinas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Otros medicamentos reductores de la presión arterial (antihipertensivos), porque pueden incrementar el efecto de OLMETEC 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 aliskiren (Ver también la información bajo los encabezados "¿Quiénes no deben tomar OLMETEC D?" y "¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar OLMETEC 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 OLMETEC 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 OLMETEC 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 OLMETEC D pueden incrementar el riesgo de insuficiencia renal y disminuir el efecto de OLMETEC D.
- Clorhidrato de colesvelam, un medicamento que disminuye el nivel de colesterol en sangre, ya que puede disminuir el efecto de OLMETEC D. Puede ser que su médico le aconseje tomar OLMETEC D al menos 4 horas antes de clorhidrato de colesvelam.
- 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 OLMETEC D.
- Medicamentos inductores del sueño, sedantes y antidepresivos, usados junto con OLMETEC 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.
- Medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer, como ciclofosfamida o metotrexato.
- Resinas de intercambio iónico, como colestiramina y colestipol, medicamentos para disminuir los niveles de grasa en sangre.
- Medicamentos que alteran la motilidad gastrointestinal como los medicamentos anticolinérgicos, como atropina y biperideno, y los medicamentos procinéticos.
- Algunos medicamentos como la digoxina, utilizados en el tratamiento de problemas de corazón.
- Medicamentos antidiabéticos orales, como metformina, o insulina, usados para disminuir los niveles de azúcar en sangre.
- Hormona adrenocorticotropa (ACTH), corticosteroides.

Toma de OLMETEC D con los alimentos y bebidas

OLMETEC D se puede tomar con o sin alimentos.

Tenga cuidado cuando beba alcohol mientras esté tomando OLMETEC D, ya que algunas personas sienten debilidad o mareo. Si esto le sucede, no tome nada de alcohol, incluido vino, cerveza o refrescos con alcohol.

¿Cómo debo tomar OLMETEC D?

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-2369-2721-AN-**DERM#ANMAT**
Alejandro Balonas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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 inicial recomendada es un comprimido de OLMETEC D 40/12,5 mg una vez al día en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con olmesartán en monoterapia. En caso de que la presión arterial no se controle adecuadamente, su médico puede ajustar la dosis hasta 40/25 mg.

La dosis inicial recomendada es un comprimido de OLMETEC D 20/12,5 mg una vez al día en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con hidroclorotiazida en monoterapia o que experimentan reacciones adversas limitantes de la dosis con hidroclorotiazida. En caso de que la presión arterial no se controle adecuadamente, su médico puede ajustar la dosis hasta 40/25 mg.

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos. Tome los comprimidos con una cantidad suficiente de agua (por ejemplo, un vaso). Si es posible, tome su dosis a la misma hora cada día, por ejemplo a la hora del desayuno.

¿Qué debo hacer en caso de una sobredosis?

En caso de tomar una cantidad de comprimidos superior a la necesaria o de que un niño haya ingerido accidentalmente comprimidos, contacte inmediatamente con el médico o el centro de urgencias del hospital más próximo y lleve con usted el envase o prospecto del medicamento.

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 debo hacer si interrumpo el tratamiento con OLMETEC D?

Es importante continuar tomando OLMETEC D, salvo que su médico le diga que interrumpa el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

¿Qué reacciones adversas puede tener OLMETEC D?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas los sufran.

Las reacciones adversas reportadas con la combinación de olmesartan medoxomil e hidroclorotiazida fueron: alteración de la función renal; desequilibrios metabólicos y electrolíticos; disminución de la agudeza visual y dolor ocular; síntomas de lupus eritematoso como erupción cutánea, dolores articulares y frío en manos y dedos; diarrea severa y crónica con considerable pérdida de peso; náuseas; aumento de ácido

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-2391771-APN-DERM#ANMAT

página 5 de 8

PROYECTO DE PROSPECTO



úrico en sangre; mareos; infección del tracto superior; dolor torácico; dolor de espalda; edema periférico; vértigo; dolor abdominal; malestar gastrointestinal; gastroenteritis; diarrea; aumento de los niveles de las enzimas hepáticas; aumento de los niveles de lípidos en sangre; aumento de los niveles de las enzimas musculares; inflamación de las articulaciones; dolor de las articulaciones; dolor muscular; tos; erupción cutánea; sangre en orina; inflamación de la cara; edema de origen vascular (angioedema).

Durante la experiencia post-comercialización se han informado cansancio; vómitos; aumento de los niveles de potasio en sangre; daño muscular (rabdomiólisis); pérdida de cabello; picazón.

OLMETEC D es una combinación de dos principios activos. La siguiente información, en primer lugar, describe los efectos adversos conocidos de los dos principios activos por separado.

Olmesartán medoxomil

Las reacciones adversas observadas fueron mareos; dolor de espalda; bronquitis; aumento de los niveles de las enzimas musculares; diarrea; dolor de cabeza; sangre en orina; aumento de glucosa en sangre; aumento de los niveles de lípidos (hipertrigliceridemia); síntomas similares a los de la gripe; dolor de garganta; congestión y secreción nasal; tos; dolor torácico; edema periférico; vértigo; dolor abdominal; malestar gastrointestinal; gastroenteritis; náuseas; ritmo cardíaco acelerado; aumentos de los niveles de colesterol y lípidos en sangre; aumento de los niveles de ácido úrico; dolor e inflamación de las articulaciones; dolor muscular; erupción cutánea. En casos raros se ha notificado inflamación de la cara y edema de origen vascular (angioedema).

Se han observado algunos cambios en los resultados de ciertas pruebas analíticas en sangre como disminución modesta de los niveles de hemoglobina y de los glóbulos rojos en sangre; aumento de los niveles de las enzimas hepáticas.

Las reacciones adversas reportadas en la experiencia post-comercialización fueron cansancio; 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); vómitos; diarrea severa y crónica con considerable pérdida de peso; aumento de los niveles de potasio en sangre; daño muscular (rabdomiólisis); falla renal aguda; aumento de los niveles de creatinina en sangre; caída del cabello; picazón; urticaria.

Hidroclorotiazida

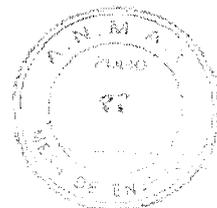
Las reacciones adversas observadas con la hidroclorotiazida fueron: debilidad; inflamación del páncreas; coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia); inflamación y dolor de las glándulas salivales; cólicos; irritación gástrica; depresión de la médula ósea; disminución del número de glóbulos blancos; disminución del número de los glóbulos rojos (anemia); 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 sanguíneos y de los vasos sanguíneos pequeños de la piel; fiebre; trastornos respiratorios incluyendo inflamación 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); excreción de glucosa en orina; aumento de los niveles de ácido úrico en sangre; contracturas musculares; inquietud; disminución de la función renal; inflamación del parénquima

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balotas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-2391771-AR-ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



renal (nefritis intersticial); eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens-Johnson; descamación y ampollas en la piel incluyendo necrólisis epidérmica tóxica; visión borrosa; percepción amarillenta de los objetos al mirarlos.

¿Cuánto tiempo durara mi medicamento?

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

¿Cómo debo conservar OLMETEC D?

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

Contenido del envase e información adicional

Composición de OLMETEC D

Cada comprimido recubierto de OLMETEC D 20/12,5 mg contiene: **Olmesartán medoxomil 20 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg.** Excipientes: Celulosa microcristalina; Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; Lactosa monohidrato; Hidroxipropilcelulosa; Estearato de magnesio; Dióxido de titanio; Talco; Hidroxipropilmetilcelulosa; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de OLMETEC D 40/12,5 mg contiene: **Olmesartán medoxomil 40 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg.** Excipientes: Celulosa microcristalina; Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; Lactosa monohidrato; Hidroxipropilcelulosa; Estearato de magnesio; Dióxido de titanio; Talco; Hidroxipropilmetilcelulosa; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de OLMETEC D 40/25 contiene: **Olmesartán Medoxomil 40,00 mg; Hidroclorotiazida 25,00 mg.** Excipientes: Celulosa microcristalina; Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; Lactosa monohidrato; Hidroxipropilcelulosa; Estearato de magnesio; Dióxido de titanio; Talco; Hidroxipropilmetilcelulosa; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo.

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.

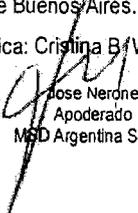
Certificado N° 53.833.

Fabricado por: Daiichi Sankyo Brasil Farmacéutica Ltda., Alameda Xingu 766, Aiphaville, Barueri, San Pablo - Brasil.

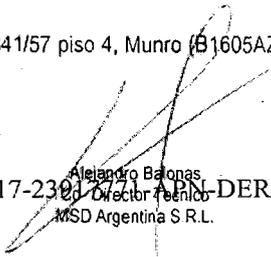
INDUSTRIA BRASILEIRA.

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balones
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-23077-AN-**DERM#ANMAT**

página 7 de 8



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23917771-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Octubre de 2017

Referencia: inf para el paciente 11183-17-6 certif 55.833

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

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