



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-0000-005366-19-6

---

Visto el Expediente N° 1-0047-0000-005366-19-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO AUSTRAL S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que el producto a registrar no está autorizado para su consumo público en el mercado interno de ninguno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que tampoco existen producto/s similar/es inscripto/s en la República Argentina, ni similar/es autorizado/s para su consumo público en por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 5° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el REM se solicita, contando con laboratorio de control de calidad propia.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM), en la que informa que por tratarse de una especialidad medicinal que contiene la asociación

ROSUVASTATINA - CANDESARTAN – HIDROCLOROTIAZIDA forma farmacéutica y concentración COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA 10 mg - CANDESARTAN 16 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg, cuya forma farmacéutica no se comercializa en nuestro país ni en países que componen el ANEXO I del Decreto 150/92, ratifica el encuadre en el Artículo 5° del mencionado Decreto para el registro del producto de referencia.

Que la DERM agrega que los principios activos ROSUVASTATINA - CANDESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, como monodrogas o en asociaciones, se encuentran presentes en productos ya registrados en nuestro país y otros pertenecientes al Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. 1993), en formas farmacéuticas y concentraciones similares, los cuales son comercializados con un cociente riesgo beneficio aceptable.

Que la DERM continúa informando que los motivos que fundamentan la aprobación son los siguientes: a) El INAME ha tomado la intervención de su competencia y ha emitido su informe de aceptación; b) A fs. 19-53 el laboratorio adjunta el ESTUDIO HOPE-3, multicéntrico, a largo plazo, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, que fue realizado con la combinación fija ROSUVASTATINA / CANDESARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA e incluyó 12705 participantes sin enfermedad cardiovascular y con riesgo intermedio, con un seguimiento medio de 5.6 años; c) A fs. 496-498 consta la aprobación del Plan de Gestión de Riesgo presentado por expediente EX 2019-71036919-APN-DGA#ANMAT; d) Los antecedentes bibliográficos de ROSUVASTATINA - CANDESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA han dado origen a las consideraciones de seguridad que se encuentran en los textos de los prospectos aceptados; e) está indicado en prevención cardiovascular primaria como agente reductor del colesterol y la presión arterial en pacientes mayores de 60 años con riesgo cardiovascular intermedio sin enfermedad cardíaca; f) Con la posología recomendada de "1 comprimido por día".

Que por lo expuesto la DERM indica que el expediente se considera aceptable en concordancia con los requerimientos de la Disposición ANMAT N° 1128/95.

Que como consecuencia de lo enunciado anteriormente la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, informa que considera aceptable la aprobación como especialidad medicinal del producto POLILEP / ROSUVASTATINA 10 mg - CANDESARTAN 16 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS y CONDICION DE VENTA BAJO RECETA, con los rótulos (fs. 472 –primarios- y fs. 473 -secundarios), prospectos (fs. 474-486) e información para pacientes (fs. 487-494) acordes presentados, ya que cumplimenta con los requisitos de seguridad y eficacia compatible con un artículo 5° del Decreto 150/92 (T.O. 1993).

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional ha tomado la intervención de su competencia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la especialidad medicinal de nombre comercial POLILEP y nombre/s genérico/s CANDESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA - ROSUVASTATINA, la que será elaborada en la República Argentina según los datos identificatorios característicos que figuran como Anexo de la presente Disposición.

ARTICULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s que consta/n en IF-2020-85047110-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-85047052-APN-DERM#ANMAT, de prospectos/s que consta/n en IF-2020-85047131-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente que consta/n en IF-2020-85047155-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los datos Identificatorios característicos autorizados en el Artículo 1° de la presente disposición.

ARTICULO 4°.- En los rótulos, prospecto e información para el paciente autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°.- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7°.- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con los documentos autorizados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

ANEXO

## **1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

**Razón Social:** LABORATORIO AUSTRAL S.A.

**Legajo N°:** 7128.

## **2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

**Nombre comercial:** POLILEP.

**Nombre/s genérico/s:** CANDESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA – ROSUVASTATINA.

**Concentración/es:** 12.5 mg de HIDROCLOROTIAZIDA, 16 mg de CANDESARTAN CILEXETIL, 10.4 mg de ROSUVASTATINA CALCICA.

**Forma/s farmacéutica/s:** COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

**Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.**

**Excipientes:** ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.07 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 3.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 11.75 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 84.3 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 152.5 mg, AMARILLO OCASO LACA ALUMINICA 1.66 mg, HIPROMELOSA 6.93 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 44.3 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 8.75 mg, MACROGOL 0.84 mg.

**Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo:** Sintético o Semisintético.

**Envase/s Primario/s:** BLISTER DE AL/AL.

**Presentación:** Envases conteniendo 15, 30, 60, 90 y 180 comprimidos recubiertos, siendo la última presentación de Uso Hospitalario Exclusivo.

**Contenido por unidad de venta:** envases conteniendo 15, 30, 60, 90 y 180 comprimidos recubiertos siendo la última de uso hospitalario exclusivo.

**Período de vida Útil:** 24 meses.

**Forma de conservación:** CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.

**Condición de expendio:** BAJO RECETA.

**Vías de administración:** oral.

**Clasificación ATC:** C10BX.

**Indicación/es autorizada/s:** INDICADO EN LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR PRIMARIA COMO AGENTE REDUCTOR DEL COLESTEROL Y LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS CON RIESGO CARDIOVASCULAR INTERMEDIO SIN ENFERMEDAD CARDÍACA.

## **3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO**

**Nombre ó razón social del establecimiento elaborador:** LABORATORIO AUSTRAL S.A.

**Domicilio del establecimiento elaborador:** CALLE OLASCOAGA N° 943/951 CIUDAD DE NEUQUEN,  
PROVINCIA DE NEUQUEN, REPUBLICA ARGENTINA.

**Domicilio del laboratorio de control de calidad propio:** CALLE OLASCOAGA N° 943/951 CIUDAD DE  
NEUQUEN, PROVINCIA DE NEUQUEN, REPUBLICA ARGENTINA.

**EXPEDIENTE N°:** 1-0047-0000-005366-19-6

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2020.12.11 16:16:26 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.12.11 16:16:32 -03:00

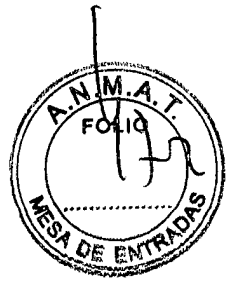
PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

POLILEP

CANDESARTAN 16 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – ROSUVASTATINA 10 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

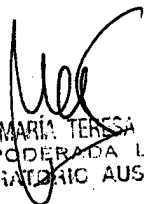
Vía Oral



Blister con 15 comprimidos recubiertos

LOTE N° / FECHA DE VENCIMIENTO

LABORATORIO AUSTRAL S.A.

  
FARM. MARÍA TERESA MANZOLIDO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
Farm. MARÍA LAURA RODRIGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

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

**Número:**

**Referencia:** 1-47-5366-19-6 Rotulo Primario prod Polilep

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.12.07 19:45:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.12.07 19:45:14 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO 2°

POLILEP

CANDESARTAN 16 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – ROSUVASTATINA 10 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS



INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**Fórmula:**

Candesartán cilexetil	16,00 mg
Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica 10,40 mg)	10,00 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Almidón glicolato de sodio, Lauril sulfato de sodio, Almidón de maíz pregelatinizado, Lactosa monohidrato granulada, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry naranja (Hipromelosa, Laca aluminica amarillo ocaso, Dióxido de titanio, Polietilenglicol/Macrogol).

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.

**LOTE N° / FECHA DE VENCIMIENTO:**

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 °C y 30 °C.

**PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 15, 30, 60, 90 y 180 comprimidos recubiertos, siendo esta última de uso hospitalario exclusivo.

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**Lote:**

**Vencimiento:**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°.....

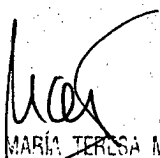
**LABORATORIO AUSTRAL S.A.**

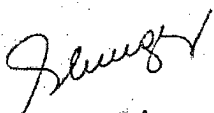
Av. Olascoaga 943/951 (Q8300AWJ)  
Neuquén - Argentina

**Directora Técnica:** Ma. Laura Rodríguez Ullate. Farmacéutica.

**Bajo Licencia LEPETIT PHARMA SA**

Fecha Última revisión:...../...../.....

  
FARM. MARÍA TERESA MANZOLITO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
Farm. MARÍA LAURA RODRÍGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
APODERADA LEGAL





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

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

**Número:**

**Referencia:** 1-47-5366-19-6 Rotulo Secundario prod. Polilep

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.12.07 19:44:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.12.07 19:44:23 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

**POLILEP**

**CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg  
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg  
ROSUVASTATINA 10 mg**

**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**



INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**Fórmula:**

**Cada comprimido de POLILEP contiene:**

Candesartán cilexetil	16,00 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg
Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica 10,40 mg)	10,00 mg
Celulosa microcristalina	84,30 mg
Lactosa monohidrato	100,0 mg
Croscarmelosa sódica	11,75 mg
Almidón glicolato de sodio	8,75 mg
Lauril sulfato de sodio	3,50 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	44,30 mg
Lactosa monohidrato granulada	52,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,50 mg
Estearato de magnesio	4,50 mg
Opadry naranja (*)	10,50 mg

(\*) Composición de Opadry naranja: Hipromelosa, Laca aluminica amarillo ocaso, Dióxido de titanio, Polietilenglicol/Macrogol.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Antagonista de Angiotensina II. Diurético. Hipolipemiente.  
Código ATC: C10BX

**INDICACIONES:** POLILEP se encuentra indicado en la prevención cardiovascular primaria como agente reductor del colesterol y la presión arterial en pacientes mayores de 60 años con riesgo cardiovascular intermedio sin enfermedad cardíaca.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

**Farmacodinámica:**

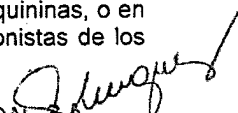
**Candesartan cilexetil / Hidroclorotiazida:**

Candesartán cilexetil es un pro fármaco que se convierte rápidamente en el fármaco activo candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción en el tracto gastrointestinal. Candesartán es un antagonista de los receptores de angiotensina II, selectivo para los receptores de tipo AT<sub>1</sub>, con una fuerte afinidad y una lenta disociación del receptor. No posee actividad agonista.

La angiotensina II es la hormona vasoactiva principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona y desempeña una función importante en la fisiopatología de la hipertensión y de otras alteraciones cardiovasculares. También desempeña una importante función en la patogénesis de la lesión e hipertrofia orgánica. Los efectos fisiológicos principales de la angiotensina II, tales como la vasoconstricción, estimulación de la aldosterona, regulación de la homeostasis de agua y sal, y la estimulación del crecimiento celular, son mediados por el receptor de tipo 1 (AT<sub>1</sub>).

Candesartán no afecta en la ECA u otros sistemas enzimáticos normalmente asociados con el uso de los inhibidores de la ECA. Debido que no hay efecto alguno sobre la degradación de las quininas, o en el metabolismo de otras sustancias, como la sustancia P, es improbable que los antagonistas de los receptores de la angiotensina II se asocien con la tos.

  
FARM. MARÍA TERESA MANZOLIDO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
Farm. MARÍA LAURA RODRÍGUEZ MILLATE  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
APODERADA LEGAL

Candesartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de conocida importancia en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores AT da como resultado un aumento en plasma, en relación con la dosis, de los niveles de renina, angiotensina I y angiotensina II, y una disminución de la concentración plasmática de aldosterona.



Hidroclorotiazida inhibe la reabsorción activa de sodio, principalmente en los túbulos renales distales, y promueve la excreción de sodio, cloruro y agua. La excreción renal de potasio y magnesio aumenta con el aumento de la dosis, mientras que el calcio se reabsorbe en mayor grado. La hidroclorotiazida disminuye el volumen plasmático y el líquido extracelular, y reduce el gasto cardíaco y la presión arterial. Durante la terapia al largo plazo, la reducción de la resistencia periférica contribuye a la disminución de la presión arterial.

Candesartán e hidroclorotiazida tienen efectos antihipertensivos aditivos. En pacientes hipertensos, causan una reducción duradera y efectiva en la presión arterial sanguínea sin aumento reflejo en la frecuencia cardíaca. No hay indicación de hipotensión grave o exagerada con la primera dosis o efecto rebote después de la suspensión del tratamiento. Después de la administración de una única dosis, el inicio del efecto antihipertensivo se presenta generalmente en el lapso dos horas. Con el tratamiento continuo, la máxima reducción de la presión arterial se alcanza en cuatro semanas y se sostiene durante el tratamiento a largo plazo. La administración una vez al día proporciona una reducción efectiva y suave de la presión arterial, durante 24 horas, con una pequeña diferencia entre efectos máximos y mínimos durante el intervalo de dosificación.

#### *Rosuvastatina:*

Rosuvastatina cálcica es un agente hipolipemiente sintético de administración oral y es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante de la conversión de coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril en mevalonato, precursor del colesterol.

#### Farmacocinética:

##### *Candesartán cilexetil / Hidroclorotiazida*

La administración concomitante de candesartán cilexetil e hidroclorotiazida carece de efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ninguno de los medicamentos.

#### Absorción y distribución:

##### *Candesartán cilexetil:*

Después de la administración oral, candesartán cilexetil se convierte en el fármaco activo, candesartán. La biodisponibilidad absoluta de candesartán es aproximadamente del 40% después de una solución oral de candesartán cilexetil. La biodisponibilidad relativa del comprimido comparado con la solución oral es aproximadamente del 34% con una variabilidad muy pequeña. La concentración sérica pico promedio ( $C_{max}$ ) se alcanza 3-4 horas después de la ingestión del comprimido. Las concentraciones de candesartán aumentan de forma lineal al incrementar las dosis dentro del intervalo terapéutico de dosificación.

No se han observado diferencias relacionadas con el sexo en la farmacocinética del candesartán. El área bajo la curva (ABC) de la concentración sérica versus tiempo de candesartán no es afectada significativamente por los alimentos. Candesartán se une en alta proporción a las proteínas plasmáticas (más de 99%). El volumen de distribución aparente de candesartán es 0,1 l/kg.

##### *Hidroclorotiazida:*

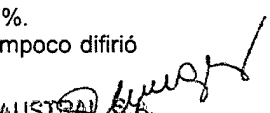
Se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 70%. La ingesta concomitante de alimentos aumenta la absorción en aproximadamente 15%. La biodisponibilidad puede disminuir en pacientes con insuficiencia cardíaca y edema pronunciado. La unión de la hidroclorotiazida a proteínas plasmáticas es aproximadamente 60%. El volumen de distribución aparente es alrededor de 0,8 l/kg.

##### *Rosuvastatina:*

Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan entre las 3 a 5 horas después de la administración oral. Tanto la  $C_{max}$  como el ABC aumentan en proporción a la dosis de rosuvastatina. La biodisponibilidad absoluta de la rosuvastatina es de aproximadamente 20%.

La administración de rosuvastatina con los alimentos no alteró el ABC de la droga y ni tampoco difirió con la administración diurna o nocturna.

  
FARM. MARÍA TERESA MANZOLDO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
Farm. MARÍA LAURA RODRÍGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
APODERADA LEGAL

El volumen medio de distribución en estado de equilibrio dinámico de la rosuvastatina es de alrededor 134 litros. La rosuvastatina se une en un 88% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Esta unión es reversible y no depende de las concentraciones plasmáticas.



### **Biotransformación y eliminación:**

#### ***Candesartán cilexetil:***

Se elimina en forma inalterada, principalmente por vía urinaria y biliar, y sólo en menor grado se elimina por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios disponibles no indican efecto alguno sobre CYP2C9 y CYP3A4. En base a datos *in vitro*, no se espera que se produzca ninguna interacción *in vivo* con drogas cuyo metabolismo depende de las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 1CYP2E1 o CYP3A4.

La vida media terminal ( $t_{1/2}$ ) de candesartán es aproximadamente de 9 horas. No hay acumulación después de administrar dosis múltiples. La vida media de candesartán permanece inalterada (aproximadamente 9 horas) después de la administración de candesartán cilexetil en combinación con hidroclorotiazida. No se produce acumulación de candesartán tras la administración repetida de la combinación en comparación con la monoterapia. El clearance plasmático total de candesartán es aproximadamente 0,37 ml/min/kg, con un clearance renal de aproximadamente 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartán cilexetil ocurre tanto por filtración glomerular como secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartán cilexetil marcado con <sup>14</sup>C es excretado en la orina aproximadamente el 26% de la dosis como candesartán y el 7% como un metabolito inactivo, mientras que en las heces es recuperado aproximadamente el 56% de la dosis como candesartán y el 10% como metabolito inactivo.

#### ***Hidroclorotiazida:***

No es metabolizada y se excreta casi completamente como droga inalterada por filtración glomerular y secreción tubular activa. La vida media terminal ( $t_{1/2}$ ) de hidroclorotiazida es de aproximadamente 8 horas. Alrededor del 70% de una dosis oral es eliminada en la orina dentro de las 48 horas. La vida media de la hidroclorotiazida permanece inalterada (aproximadamente 8 horas) después de la administración de hidroclorotiazida en combinación con candesartán cilexetil. No se produce acumulación adicional de hidroclorotiazida después de dosis repetidas de la combinación en comparación con la monoterapia.

#### ***Rosuvastatina:***

No se metaboliza ampliamente; un 10% de la dosis se recupera como metabolito. El metabolito principal es el N-desmetil rosuvastatina, que se forma principalmente por acción de la enzima 2C9 del citocromo P450, y los estudios *in vitro* demostraron que el N-desmetil rosuvastatina tiene aproximadamente entre 1/6 y 1/2 de la actividad inhibitoria del compuesto inalterado sobre la HMG-CoA reductasa. En total, el compuesto sin modificar ejerce más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa plasmática activa.

Después de la administración oral, la rosuvastatina y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90%). La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de la rosuvastatina es de aproximadamente 19 horas. Después de una dosis endovenosa, aproximadamente el 28% del clearance corporal total se produjo por vía renal, y el 72% por vía hepática.

### **Farmacocinética en poblaciones especiales:**

#### ***Candesartán cilexetil:***

En personas de edad avanzada (mayores de 65 años) la  $C_{max}$  y el ABC de candesartán aumentan en un 50% y 80% respectivamente en comparación con pacientes jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión sanguínea y la incidencia de eventos adversos son similares después de una dosis administrada de candesartán/hidroclorotiazida en pacientes jóvenes y de edad avanzada.

En pacientes con deterioro renal leve a moderado, la  $C_{max}$  y el ABC de candesartán aumentaron durante la administración de dosis repetidas en aproximadamente un 50 a 70% respectivamente, pero la  $t_{1/2}$  terminal de candesartán no fue alterada en comparación con pacientes con funcionamiento renal normal. Los cambios correspondientes a los pacientes con insuficiencia renal severa fueron de aproximadamente el 50 y 110%, respectivamente. La  $t_{1/2}$  terminal de candesartán fue aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal severa.

La farmacocinética en pacientes sometidos a hemodiálisis fue similar a los pacientes con deterioro renal severo. En dos estudios, ambos incluyendo pacientes con insuficiencia hepática de carácter leve a moderado, se produjo un incremento de aproximadamente 20% en un estudio y de 80% en el otro

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ OJATE  
DIRECTORA TECNICA Y  
APODERADA LEGAL

estudio en la ABC media del candesartán. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Hidroclorotiazida:**

La t<sub>1/2</sub> terminal de hidroclorotiazida es prolongada en pacientes con deterioro renal.

**Rosuvastatina:**

**Raza:** En un análisis farmacocinético poblacional no se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas entre los grupos de raza blanca, latina y negra. Sin embargo, estudios farmacocinéticos han demostrado un incremento de aproximadamente 2 veces en la mediana de exposición a rosuvastatina en pacientes asiáticos en comparación a controles caucásicos.

**Género:** No se registraron diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre hombres y mujeres.

**Geriatría:** no se registraron diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre la población geriátrica (> 65 años) y la no geriátrica.

**Disfunción Renal:** El deterioro renal leve a moderado (Clcr >30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) no alteró las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentaron en grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en pacientes con deterioro renal severo (Clcr <30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que no recibían hemodiálisis en comparación con sujetos sanos (Clcr >80ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

**Hemodiálisis:** las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico de rosuvastatina en pacientes bajo hemodiálisis crónica fueron aproximadamente un 50% superiores en comparación con las de voluntarios sanos con función renal normal.

**Insuficiencia Hepática:** en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica, las concentraciones de rosuvastatina aumentaron ligeramente. En pacientes con Child-Pugh A, la C<sub>max</sub> y el ABC aumentaron 60% y 5%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con Child-Pugh B, la C<sub>max</sub> y el ABC aumentaron 100% y 21%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

**POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACION:**

La dosis recomendada de POLILEP es 1 comprimido recubierto una vez al día.

POLILEP se administra por vía oral, en cualquier momento del día, junto o alejado de las comidas.

**CONTRAINDICACIONES**

Este medicamento está contraindicado en caso de:

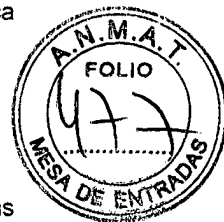
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de POLILEP o a drogas derivadas de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es un principio activo derivado de la sulfonamida).
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- Pacientes con hepatopatía activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las enzimas hepáticas.
- Hipokalemia o hipercalcemia refractarias.
- Gota.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Candesartán cilexetil e hidroclorotiazida:**

**Insuficiencia renal / Trasplante renal:** cuando candesartán e hidroclorotiazida se usan en pacientes con deterioro de la función renal, se recomienda un monitoreo periódico de los niveles de potasio, ácido úrico y creatinina. No se tiene experiencia sobre la administración de candesartán e hidroclorotiazida en pacientes sometidos recientemente a trasplante renal.

**Estenosis de la arteria renal:** los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) pueden aumentar la urea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o



*[Signature]*  
Firma. MARÍA TERESA MANZOLIDO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

*[Signature]*  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
Firma. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TECNICA  
APODERADA LEGAL

estenosis unilateral en casos de riñón único. Se puede anticipar un efecto similar con los antagonistas de los receptores de angiotensina II.

*Reducción del volumen intravascular:* En pacientes con reducción del volumen intravascular y/o reducción de sodio sérico puede producirse hipotensión sintomática, tal como otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de candesartán e hidroclorotiazida hasta que esta situación haya sido corregida.

*Anestesia y cirugía:* Puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía en pacientes tratados con antagonistas de angiotensina II debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

*Insuficiencia hepática:* Los diuréticos tiazídicos deben emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pueden producirse alteraciones menores del equilibrio electrolítico y de fluidos que pueden desencadenar un coma hepático. No se tiene experiencia con candesartán e hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática.

*Estenosis de las válvulas aórtica y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva):*  
Se recomienda especial precaución en pacientes que sufren alteraciones hemodinámicas relacionadas con estenosis de las válvulas aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

*Hiperaldosteronismo primario:* Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden generalmente al tratamiento con medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de candesartán e hidroclorotiazida en esta población.

*Desequilibrio electrolítico:*

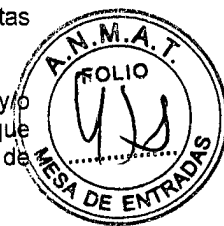
Deberán efectuarse determinaciones de los electrolitos en suero a intervalos regulares. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidro-electrolítico (hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica). Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción de calcio en orina y pueden producir un aumento leve e intermitente de las concentraciones séricas de calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser un signo de un hiperparatiroidismo latente. Antes de realizar las pruebas para evaluar la función paratiroidea, deberá interrumpirse el tratamiento con medicamentos tiazídicos.

La hidroclorotiazida incrementa, en forma dosis-dependiente, la excreción urinaria de potasio, lo cual puede producir hipokalemia. Este efecto de hidroclorotiazida parece menos evidente cuando se administra en combinación con candesartán cilexetil. El riesgo de hipokalemia puede aumentar en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan una diuresis intensa, en pacientes con una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben terapia concomitante con corticosteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH). El tratamiento con candesartán cilexetil puede provocar hiperkalemia, especialmente en presencia de insuficiencia cardíaca y/o renal.

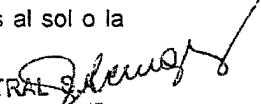
La experiencia muestra que el uso de drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de candesartán e hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio (por ejemplo: heparina sódica) pueden aumentar los niveles séricos de potasio. Deben monitorizarse los niveles de potasio cuando se estime apropiado. Se ha observado que las tiazidas aumentan la excreción de magnesio en orina, lo que puede dar lugar a una hipomagnesemia.

*Efectos metabólicos y endocrinos:* El tratamiento con un diurético tiazídico puede deteriorar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos, incluyendo la insulina. Durante el tratamiento con medicamentos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente. La terapia con diuréticos tiazídicos se ha asociado a un aumento en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. Los diuréticos tiazídicos aumentan las concentraciones séricas de ácido úrico y pueden precipitar episodios de gota en pacientes susceptibles.

*Fotosensibilidad:* se han registrado casos de reacciones de fotosensibilidad durante el uso de diuréticos tiazídicos. Si se produjera una reacción de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la reinstauración del tratamiento es esencial, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o la radiación UVA artificial.



  
F.ª M. MARÍA TERESA MANZOLDO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
F.ª M. MARÍA LAURA RODRÍGUEZ ULATE  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
APODERADA LEGAL

**General:** en pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con otras drogas que afectan este sistema ha sido asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o raramente insuficiencia renal aguda. La posibilidad de efectos similares no puede ser excluida con los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin una historia de alergia o asma bronquial, pero son más factibles en pacientes con tal historia. La exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico ha sido informada con el uso de diuréticos tiazídicos. El efecto antihipertensivo de candesartán hidroclorotiazida puede verse potenciado por otros antihipertensivos.



**Rosuvastatina:**

**Efectos Musculo-esqueléticos:** con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluido rosuvastatina, se informaron casos de miopatía y rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. Estos riesgos pueden presentarse con cualquiera de las dosis, pero aumentan con la dosis más alta (40 mg). Rosuvastatina deberá indicarse con precaución en pacientes con predisposición a la miopatía (personas mayores de 65 años, con hipotiroidismo insatisfactoriamente tratado o disfunción renal). El riesgo de miopatía durante el tratamiento con rosuvastatina se verá incrementado con la administración concomitante de otros agentes hipolipemiantes (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir. Han sido reportados casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, cuando se usan concomitantemente inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina, con colchicina. Rosuvastatina debe ser usado con precaución cuando se administre con colchicina. El tratamiento con rosuvastatina deberá suspenderse si los niveles de creatina-cinasa se elevan sensiblemente o ante el diagnóstico o sospecha de miopatía. Rosuvastatina también deberá interrumpirse en aquellos pacientes que presenten signos o síntomas serios y agudos indicativos de miopatía o predisponentes al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ej. infección, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, traumatismos, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos, o convulsiones no controladas). Existen reportes de miopatía necrotizante inmunomediada, una miopatía autoinmune, asociada al uso de estatinas. Se caracteriza por debilidad muscular proximal y elevación sérica de creatina-cinasa, que continua a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas; biopsia muscular con miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejoría con agentes inmunosupresores. Se deberá advertir a los pacientes que informen inmediatamente ante cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si cursa con malestar general o fiebre.

**Anormalidades y control de las enzimas hepáticas:** antes de iniciar el tratamiento se recomienda controlar las enzimas hepáticas y si ocurren signos y síntomas de injuria hepática. Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluido rosuvastatina, se informó de aumentos de las aminotransferasas séricas AST (TGO) o ALT (TGP). En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron durante la continuación de la terapéutica o después de una breve interrupción de la misma. Se informaron muy pocos casos de ictericia, cuya relación con el tratamiento con rosuvastatina no pudo determinarse, los cuales se resolvieron después de la suspensión de la terapéutica. No se informaron casos de insuficiencia hepática o de enfermedad hepática irreversible en los estudios clínicos analizados. Según un análisis combinado de estudios controlados contra placebo, el 1,1% de los pacientes tratados con rosuvastatina presentaron aumentos de las aminotransferasas séricas >3 veces el límite superior del rango normal (LSN) vs. el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo. Rosuvastatina deberá emplearse con precaución en pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol y/o presentan antecedentes de enfermedad hepática crónica. La enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las aminotransferasas, constituye una contraindicación para el empleo de rosuvastatina.

**Coadministración con anticoagulantes cumarínicos:** se deberá tener precaución cuando se administren anticoagulantes junto con rosuvastatina debido a la potenciación de los anticoagulantes cumarínicos en prolongar el tiempo de protrombina/RIN. En pacientes que reciben este tipo de anticoagulantes y rosuvastatina en forma concomitante, se deberá determinar el RIN antes de comenzar el tratamiento con rosuvastatina y con suficiente frecuencia durante las primeras etapas del mismo para detectar cualquier alteración significativa en el RIN.

**Proteinuria y hematuria:** en estudios clínicos con rosuvastatina, se informó que los pacientes tratados con esta droga presentaban hematuria microscópica y proteinuria positiva en tiras reactivas. Estos hallazgos fueron más frecuentes en pacientes que recibían 40 mg en comparación con dosis más bajas de rosuvastatina o de inhibidores de la HMG-CoA reductasa comparativos, si bien fueron generalmente

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

LABORATORIO AUSTRAL  
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULATE  
DIRECTORA TECNICA  
APODERADA LEGAL

transitorios y no se vieron asociados con un empeoramiento de la función renal. Aunque se desconoce la significación clínica de este hallazgo, se deberá considerar una reducción en la dosis en aquellos pacientes tratados con rosuvastatina que presenten proteinuria y/o hematuria persistente de causa desconocida durante los análisis de orina periódicos.



**Efectos endocrinos:** con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida rosuvastatina, se informaron aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucemia en ayunas. Si bien los estudios clínicos demostraron que rosuvastatina administrada en monoterapia no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni daña la reserva suprarrenal, se deberá tener precaución cuando se administre rosuvastatina con agentes que puedan disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroideas endógenas, tales como el ketoconazol, la espironolactona y la cimetidina.

**Mutagénesis, carcinogénesis y fertilidad:** en un estudio de carcinogénesis de 104 semanas de duración realizado en ratas con dosis orales de 2, 20, 60 u 80 mg/kg/día administradas por sonda, la incidencia de pólipos uterinos estromales se vio significativamente aumentada en las hembras con 80 mg/kg/día a una exposición sistémica 20 veces superior a la exposición de seres humanos con 40 mg/día en base al ABC. Con dosis menores no se observó una mayor incidencia de pólipos. En un estudio de carcinogénesis de 107 semanas de duración realizado en ratones que recibieron dosis orales de 10, 60, 200 mg/kg/día por sonda, se observó una mayor incidencia de adenoma/carcinoma hepatocelular con 200 mg/kg/día a exposiciones sistémicas 20 veces superiores a la exposición humana con 40 mg/día en base al ABC. No se observó una mayor incidencia de tumores hepatocelulares con dosis menores. La rosuvastatina no resultó mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en la prueba de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, el ensayo en linfoma de ratón, y el ensayo de aberraciones cromosómicas en células pulmonares de hamsters chinos. La rosuvastatina fue negativa en el ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*. En estudios de fertilidad en ratas con dosis orales de 5, 15, 50 mg/kg/día administradas por sonda, los machos fueron tratados durante 9 semanas antes y durante el apareamiento y las hembras fueron tratadas 2 semanas antes y durante el apareamiento hasta el día 7 de gestación. No se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad con 50 mg/kg/día (exposiciones sistémicas de hasta 10 veces la exposición humana con 40 mg/día en base al ABC). Se observaron células espermáticas gigantes en los testículos de perros tratados con 30 mg/kg/día de rosuvastatina durante un mes. Se observaron células espermáticas gigantes en monos que recibieron 30 mg/kg/día durante 6 meses, además de la vacuolación del epitelio tubular seminífero. En el perro, las exposiciones fueron de 20 veces y en el mono de 10 veces la exposición humana con 40 mg/día en base al área de superficie corporal. Se han observado hallazgos similares con otros agentes de esta clase.

#### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años. Por lo tanto, este medicamento no debe ser indicado ni administrado en esta población.

#### **Pacientes de edad avanzada**

El estudio clínico HOPE-3 en el que se basa Polilep ha incluido pacientes de hasta 72 años de edad, lo cual se considera prueba suficiente de su seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada. Puede ser usado en pacientes mayores de 60 años.


#### **Embarazo y Lactancia**

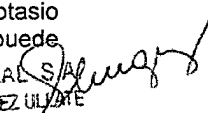
Este medicamento no debe ser administrado a embarazadas o a mujeres que estén amamantando.

#### **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

##### **Candesartan cilexetil /hidroclorotiazida:**

No se ha identificado ninguna interacción medicamentosa clínicamente significativa para candesartan cilexetil. Los compuestos que fueron investigados en estudios de farmacocinética clínica incluyen, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol / levonorgestrel), glibenclamida y nifedipina. Se puede esperar que el efecto reductor de potasio de la hidroclorotiazida sea potenciado por otras drogas asociadas con la pérdida de potasio y la hipokalemia (otros diuréticos caluréticos, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, derivados del ácido salicílico, esteroides, ACTH). El uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (como la heparina sódica, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) puede,

  
FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULARTE  
DIRECTORA TECNICA Y  
APODERADA LEGAL



incrementar los niveles séricos de potasio. Se deberán monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado.

La hipokalemia e hipomagnesemia inducida por diuréticos predispone a los efectos cardiotóxicos potenciales de los glucósidos digitálicos y antiarrítmicos. Se recomienda una monitorización periódica de los niveles de potasio sérico cuando se administra POLILEP con este tipo de medicamentos, así como con los siguientes medicamentos, que podrían inducir torsades de pointes:

- Antiarrítmicos de clase Ia (por ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos de clase III (por ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (por ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Otros (por ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina IV).

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de ECA o hidroclorotiazida. También se ha registrado un efecto similar con los ARA-II. No se recomienda el uso de candesartán/hidroclorotiazida con litio. Si se demuestra que el uso de dicha combinación es necesario, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Puede disminuir el efecto antihipertensivo cuando se administran de forma concomitante ARA-II y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINES no selectivos).

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINES, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica.

Los AINES amortiguan el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de hidroclorotiazida.

El colestipol o colestiramina reducen la absorción de hidroclorotiazida.

La hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (por ej. tubocurarina).

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a una disminución en su excreción. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o vitamina D, deberán monitorizarse las concentraciones de calcio séricas y ajustarse la dosis de acuerdo a esta monitorización.

Las tiazidas pueden potenciar el efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido.

Los diuréticos tiazídicos aumentan las concentraciones séricas de ácido úrico y pueden precipitar episodios de gota en pacientes susceptibles.

Los agentes anticolinérgicos (por ej. atropina, biperiden) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos (por ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

La hipotensión postural puede agravarse por la ingesta simultánea de alcohol, barbitúricos o anestésicos.

El tratamiento con un diurético tiazídico puede afectar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos, incluyendo la insulina.

La metformina debe emplearse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por el posible fallo de la función renal asociado a hidroclorotiazida.

La hidroclorotiazida puede causar un descenso de la respuesta arterial a las aminas vasopresoras (por ej. adrenalina), pero no lo suficiente como para suprimir el efecto presor.


La hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda especialmente con dosis altas de medios de contraste iodados.

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones de tipo gota.

El tratamiento concomitante con baclofeno, amifostina, antidepresivos tricíclicos o neurolépticos puede producir a un aumento del efecto antihipertensivo que puede inducir hipotensión.



  
FARM. MARIA TERESA MANZANO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TECNICA Y  
APODERADA LEGAL

**Rosuvastatina:**

**Ciclosporina:** aumenta significativamente la exposición a la rosuvastatina. Por lo tanto, en pacientes que reciben ciclosporina, el tratamiento con rosuvastatina deberá limitarse a 5 mg una vez al día.

**Gemfibrozil:** aumenta significativamente la exposición a la rosuvastatina. Por lo tanto, deberá evitarse la coadministración de rosuvastatina y gemfibrozil. Si se debiera emplear ambas drogas de manera concomitante, no exceder la dosis de 10 mg de rosuvastatina una vez al día.

**Inhibidores de la proteasa:** la coadministración de rosuvastatina con ciertos inhibidores de la proteasa administrados en combinación con ritonavir ejerce distintos efectos sobre la exposición a la rosuvastatina. Las combinaciones de inhibidores de la proteasa lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir aumentan la exposición a la rosuvastatina (ABC) hasta tres veces. Con estas combinaciones, la dosis de rosuvastatina deberá limitarse a 10 mg. Las combinaciones de tipranavir/ritonavir o de fosamprenavir/ritonavir alteran poco o no alteran la exposición a la rosuvastatina. Se deberá tener especial precaución cuando la rosuvastatina se administre con inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir.

**Anticoagulantes Cumarínicos:** rosuvastatina aumenta significativamente el RIN en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Por lo tanto, se deberá tener precaución cuando se administren anticoagulantes cumarínicos junto con rosuvastatina. En pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos y rosuvastatina en forma concomitante, se deberá determinar el RIN antes de comenzar el tratamiento con rosuvastatina y con suficiente frecuencia durante las primeras etapas del mismo para detectar cualquier alteración significativa del RIN.

**Niacina:** el riesgo de efectos musculoesqueléticos puede verse aumentado cuando la rosuvastatina se emplea en combinación con niacina; se deberá considerar una reducción en la dosis de rosuvastatina en este contexto.

**Fenofibrato:** cuando rosuvastatina se coadministró con fenofibrato no se observó un aumento clínicamente significativo en el ABC de la rosuvastatina ni del fenofibrato. El beneficio sobre los niveles lipídicos derivado del empleo combinado de rosuvastatina y fibratos deberá evaluarse cuidadosamente contra los riesgos potenciales de esta combinación.

**Colchicina:** han sido reportados casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, cuando se usan concomitantemente inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina, con colchicina. Por lo tanto rosuvastatina debe ser usado con precaución cuando se coadministre con colchicina.

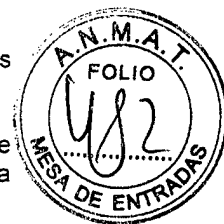
**REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas observadas con **rosuvastatina** son generalmente de carácter leve y transitorio.

Órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema		
Trastornos endocrinos	Diabetes mellitus 1				
Trastornos psiquiátricos					Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos			Polineuropatía Pérdida de memoria	Neuropatía periférica Alteraciones del

  
FARM. MARIA TERESA MANZO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TECNICA Y  
APODERADA LEGAL



					sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Tos Disnea
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Náuseas Dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
Trastornos hepato biliares			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia		Miopatía (incluida miositis) Rabdomiólisis	Artralgia	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
Trastornos renales y urinarios				Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia				Edema



1 La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, historia de hipertensión).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.

**Efectos renales:** se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con este medicamento. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en  $<1\%$  de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. Se ha observado hematuria en pacientes tratados con este medicamento y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

**Efectos sobre el músculo esquelético:** se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ), se deberá interrumpir el tratamiento.

*[Firma]*  
 FIRM. MARIA TERESA MANZUETO  
 APODERADA LEGAL  
 LABORATORIO AUSTRAL S.A.

*[Firma]*  
 LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
 FIRM. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE  
 DIRECTORA TECNICA Y  
 APODERADA LEGAL

En estudios clínicos controlados con **candesartán cilexetil/hidroclorotiazida** las reacciones adversas fueron leves y transitorias. Los casos de abandono del tratamiento debido a efectos adversos fueron similares para **candesartán cilexetil/hidroclorotiazida** (2,3-3,3%) y placebo (2,7-4,3%).

En los ensayos clínicos con **candesartán cilexetil/hidroclorotiazida**, las reacciones adversas se limitaron a aquellas que hubieran sido notificadas previamente con **candesartán cilexetil** y/o **hidroclorotiazida**.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización con **candesartán cilexetil**.



Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	No conocida	Diarrea
Trastornos hepato biliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseos	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas notificadas durante la monoterapia con **hidroclorotiazida**, generalmente con dosis de 25 mg o superiores.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	No conocida	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperglucemia, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipopotasemia)
Trastornos psiquiátricos	Raras	Alteraciones del sueño, depresión, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, vértigo
	Raras	Parestesia
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa transitoria

FARM. MARIA TERESA MANZUENO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ILLATE  
DIRECTORA TECNICA Y  
APODERADA LEGAL



	No conocida	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	Raras	Arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión postural
	Raras	Vasculitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Disnea (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Anorexia, pérdida de apetito, irritación gástrica, diarrea, estreñimiento
	Raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Raras	Ictericia (ictericia colestásica intrahepática)
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Erupción cutánea, urticaria, reacciones de fotosensibilidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Lupus eritematoso sistémico Lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseos	Raras	Espasmo muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Glucosuria
	Raras	Disfunción renal y nefritis intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Debilidad
	Raras	Fiebre
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incrementos del colesterol y los triglicéridos séricos
	Raras	Incrementos en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina sérica

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:** es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: [http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

### **SOBREDOSIFICACION**

En base a las consideraciones farmacológicas, la principal manifestación de sobredosis de *candesartán cilexetil* podría ser hipotensión sintomática y vértigo. En casos individuales de sobredosis (de hasta 672 mg de *candesartán cilexetil*) los pacientes se recuperaron sin ningún problema.

La principal manifestación de una sobredosis de *hidroclorotiazida* es una pérdida aguda de líquidos y electrolitos. Pueden observarse síntomas tales como vértigo, hipotensión, sed, taquicardia, arritmias ventriculares, sedación/alteración de la consciencia y calambres musculares.

*Candesartán* no puede ser eliminado por hemodiálisis. Se desconoce en qué medida la *hidroclorotiazida* puede ser eliminada por hemodiálisis.

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de *rosuvastatina*. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento sintomático y se deben establecer medidas generales de sostén, según necesidad. La hemodiálisis no aumenta en forma significativa la eliminación de la *rosuvastatina*.

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

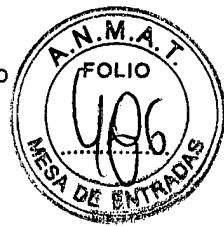
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648/658-7777

FARM. MARIA TERESA MANZOLINI  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAAL S.A.

LABORATORIO AUSTRAAL S.A.  
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TECNICA Y  
APODERADA LEGAL

**PRESENTACIÓN:**

Envase conteniendo 15, 30, 60, 90 y 180 comprimidos recubiertos, siendo esta última de uso hospitalario exclusivo.



**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 °C y 30°C.

No utilizar superada la fecha de vencimiento.

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**Lote:**

**Vencimiento:**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°.....

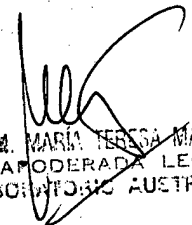
**LABORATORIO AUSTRAL S.A.**

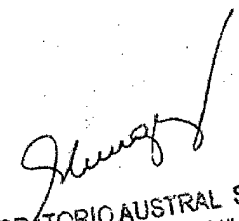
Av. Olascoaga 943/951 (Q8300AWJ), Neuquén, Argentina.  
0800-333-6638

**Directora Técnica:** Ma. Laura Rodríguez Ullate. Farmacéutica.

**Bajo Licencia LEPETIT PHARMA SA**

Fecha Última revisión:../.../...

  
FARM. MARÍA TERESA MANZOLIDO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
Farm. MARÍA LAURA RODRIGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

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

**Número:**

**Referencia:** 1-47-5366-19-6 Prospectos prod. Polilep

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.12.07 19:45:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.12.07 19:45:37 -03:00

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

### POLILEP

CANDESARTAN 16 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – ROSUVASTATINA 10 mg

### COMPRIMIDOS RECUBIERTOS



**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- ✓ Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es **POLILEP** y para qué se utiliza?
2. Antes de usar este medicamento
3. Posología y Forma de administración de **POLILEP**
4. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento
5. Posibles efectos adversos
6. Presentaciones
7. Modo de conservación y almacenamiento

#### **1. Qué es POLILEP / Comprimidos Recubiertos y para que se utiliza?**

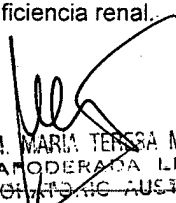
**POLILEP** es un antagonista de angiotensina II. Diurético. Hipolipemiante.  
Código ATC: C10BX

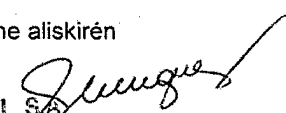
**POLILEP** está indicado en la prevención cardiovascular primaria como agente reductor del colesterol y la presión arterial en pacientes mayores de 60 años con riesgo cardiovascular intermedio sin enfermedad cardíaca.

#### **2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO**

##### **No use POLILEP:**

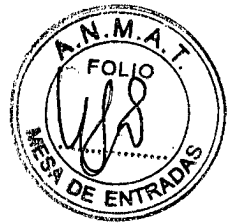
- Si es alérgico (hipersensible) a cualquiera de los componentes del producto.
- Si es alérgico a las sulfonamidas. Si no está seguro de si se encuentra en esta situación, consulte a su médico.
- Si está embarazada o en periodo de lactancia. Si se queda embarazada mientras esté tomando este medicamento, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con **POLILEP** empleando un método anticonceptivo apropiado.
- Si tiene enfermedad hepática grave u obstrucción biliar (problema con la salida de la bilis de la vesícula biliar).
- Si tiene problemas renales graves.
- Si tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados.
- Si está tomando un medicamento llamado ciclosporina (utilizado, por ejemplo, tras un trasplante de órgano).
- Si presenta niveles bajos persistentes de potasio en sangre.
- Si presenta niveles altos persistentes de calcio en sangre.
- Si alguna vez ha tenido Gota (dolor e inflamación que se producen cuando demasiado ácido úrico se cristaliza y deposita en las articulaciones).
- Si le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskirén y tiene diabetes o insuficiencia renal.

  
FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRIAL S.A.

  
LABORATORIO AUSTRIAL S.A.  
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
APODERADA LEGAL



Si no está seguro de si se encuentra en alguna de estas situaciones, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

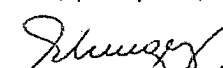


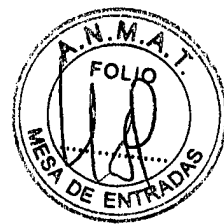
### Antes de iniciar el tratamiento con POLILEP

Informe a su médico si usted tiene o desarrolla cualquier condición médica, especialmente:

- Si tiene problemas renales o está sometido a diálisis.
- Si tiene problemas hepáticos.
- Si tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados, un historial personal o familiar de problemas musculares o un historial previo de problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para disminuir los niveles de colesterol. Informe a su médico inmediatamente si tiene dolores o calambres musculares injustificados, especialmente si presenta malestar general o fiebre. Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante.
- Si ingiere regularmente grandes cantidades de alcohol.
- Si su glándula tiroidea no funciona correctamente.
- Si toma otros medicamentos llamados fibratos para disminuir el colesterol. Lea este prospecto atentamente, incluso si ha tomado medicamentos para disminuir el colesterol anteriormente.
- Si toma medicamentos para tratar la infección por VIH (virus del SIDA), como por ejemplo ritonavir con lopinavir y/o atazanavir.
- Si está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento llamado ácido fusídico, (un medicamento para la infección bacteriana), vía oral o por inyección. La combinación de ácido fusídico y rosuvastatina puede ocasionar problemas musculares graves (rabdomiólisis).
- Si tiene insuficiencia respiratoria grave.
- Si tiene problemas de corazón, hígado o riñón.
- Si le han trasplantado un riñón recientemente.
- Si tiene vómitos, los ha tenido con frecuencia últimamente o tiene diarrea.
- Si tiene una enfermedad de la glándula adrenal denominada síndrome de Conn (también conocida como hiperaldosteronismo primario).
- Si tiene presión arterial baja.
- Si alguna vez ha padecido una enfermedad llamada lupus eritematoso sistémico (LES).
- Si ha sufrido alguna vez un ictus (enfermedad cerebrovascular que afecta a los vasos sanguíneos que suministran sangre al cerebro).
- Si ha padecido alergia o asma.
- Informe a su médico antes de usar este medicamento, si está recibiendo tratamiento con medicamentos que contienen:
  - Ciclosporina (empleado tras un trasplante de órgano),
  - Warfarina o clopidogrel (o cualquier otro medicamento anticoagulante, como el acenocumarol),
  - Fibratos (tales como gemfibrozilo, fenofibrato) o cualquier otro medicamento utilizado para disminuir el colesterol (como ezetimiba, colestipol o colestiramina),
  - Tratamientos para la indigestión (utilizados para neutralizar el ácido del estómago),
  - Eritromicina (un antibiótico),
  - Ácido fusídico (un antibiótico),
  - Penicilina o cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol (medicamentos antibióticos).
  - Amfotericina (para el tratamiento de infecciones producidas por hongos).
  - Anticonceptivos orales (la píldora),
  - Regorafenib (usado para tratar el cáncer),
  - Terapia hormonal sustitutiva,
  - Cualquiera de los siguientes medicamentos utilizados para tratar las infecciones víricas, incluyendo infección por VIH o hepatitis C, solos o en combinación (ver Advertencias y Precauciones): ritonavir, lopinavir, atazanavir, ombitasvir, paritaprevir,

  
FARM. MARÍA TERESA MANZOLIDO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
Farm. MARÍA LAURA RODRIGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
APODERADA LEGAL



- dasabuvir, velpatasvir, grazoprevir, elbasvir, glecaprevir, pibrentasvir. La administración conjunta de estos compuestos no está recomendada.
- Otros medicamentos para disminuir su presión arterial, incluyendo beta-bloqueantes, medicamentos que contienen aliskirén, diazóxido y los llamados inhibidores de la ECA tales como enalapril, captopril, lisinopril o ramipril.
  - Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tales como ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, celecoxib o etoricoxib (medicamentos para aliviar el dolor y la inflamación).
  - Ácido acetil salicílico, (si toma más de 3 g al día) (medicamento para aliviar el dolor y la inflamación).
  - Suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio (medicamentos para aumentar los niveles de potasio en sangre).
  - Suplementos de calcio o vitamina D.
  - Medicamentos para la diabetes (en comprimidos o insulina).
  - Medicamentos para controlar el latido del corazón (agentes antiarrítmicos) tales como digoxina y beta-bloqueantes.
  - Medicamentos que puedan estar afectados por los niveles de potasio en sangre, como algunos medicamentos antipsicóticos.
  - Heparina (un medicamento para aumentar la fluidez de la sangre).
  - Diuréticos (medicamentos para favorecer la eliminación de orina).
  - Laxantes.
  - Litio (un medicamento para problemas de salud mental).
  - Esteroides como prednisolona.
  - Hormona pituitaria (ACTH).
  - Medicamentos para el tratamiento del cáncer.
  - Amantadina (para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o para infecciones graves producidas por virus).
  - Barbitúricos (un tipo de sedante, también utilizado para tratar la epilepsia).
  - Carbenoxolona (para el tratamiento para la enfermedad esofágica o úlceras orales).
  - Agentes anticolinérgicos tales como atropina y biperideno.
  - Otros medicamentos que puedan conducir a un aumento del efecto antihipertensivo tales como baclofeno (un medicamento para el alivio de los espasmos), amifostina (utilizado en el tratamiento del cáncer) y algunos medicamentos antipsicóticos.
  - Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskirén (ver también la información en "No use POLILEP").

Si necesita tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana, debe dejar de tomar temporalmente este medicamento. Su médico le indicará cuándo es seguro volver a empezar con POLILEP. Tomar POLILEP con ácido fusídico puede provocar raramente debilidad, sensibilidad o dolor muscular (rabdomiólisis).

### 3. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION DE POLILEP

La dosis recomendada de POLILEP es 1 comprimido recubierto una vez al día.

**POLILEP** se administra por vía oral, en cualquier momento del día, junto o alejado de las comidas.

Intente tomar los comprimidos a la misma hora cada día. Esto le ayudará a recordar que debe tomárselos.

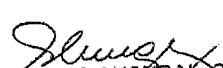
Su médico le habrá informado la cantidad de medicamento que necesita usar. Dicha cantidad se establecerá en función de sus necesidades.

### 4. PRECAUCIONES A TOMAR EN DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

#### Embarazo y lactancia

No tome POLILEP si está embarazada o en periodo de lactancia. Si se queda embarazada mientras esté tomando este medicamento deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con POLILEP empleando un método anticonceptivo apropiado.

  
FIRM. MARIA TERESA MANZOTO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
FIRM. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TECNICA Y  
APODERADA LEGAL

**Uso en pediatría:** No se han realizado estudios en niños, por lo cual Polilep no debe ser administrado ni indicado en niños.

**Uso en geriatría:** POLILEP debe indicarse y administrarse en pacientes mayores de 60 años.



**Conducción y uso de máquinas**

La mayoría de los pacientes pueden conducir vehículos y utilizar máquinas durante el tratamiento con POLILEP ya que no afectará a su capacidad. Sin embargo, algunas personas pueden sentirse cansados o mareados cuando toman este medicamento. Si esto le ocurre a usted, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

**Si usted usa más POLILEP de lo debido:**

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente con su médico o farmacéutico, o acuda a un centro médico, o llame al Servicio de Información Toxicológica:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4 962-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4 654-6648 / 4658-7777

**Si se olvida de utilizar POLILEP:**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Simplemente tome la dosis siguiente, continuando conforme a su esquema original.

**Si usted interrumpe el uso de POLILEP:**

Su presión arterial y sus niveles de colesterol podrían aumentar nuevamente. Por lo tanto, no deje de tomar POLILEP sin consultar a su médico.

**5. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

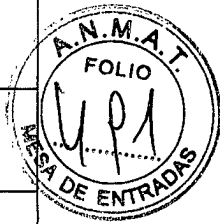
Al igual que todos los medicamentos, POLILEP puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran.

Órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema		
Trastornos endocrinos	Diabetes mellitus 1				
Trastornos psiquiátricos					Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos			Polineuropatía Pérdida de memoria	Neuropatía periférica Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Tos Disnea

FARM. MARIA TERESA MANZOLIBO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
FARM. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TECNICA Y  
APODERADA LEGAL

Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Náuseas Dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia		Miopatía (incluida miositis) Rabdomiólisis	Artralgia	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura  Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
Trastornos renales y urinarios				Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia				Edema



1 La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, historia de hipertensión).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.

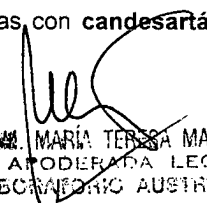
**Efectos renales:** se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con este medicamento. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en <1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

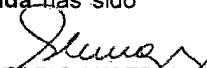
Se ha observado hematuria en pacientes tratados con este medicamento y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

**Efectos sobre el músculo esquelético:** se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ), se deberá interrumpir el tratamiento.

Las reacciones adversas observadas con **candesartán cilexetil/hidroclorotiazida** has sido leves y transitorias.

  
Firma: MARÍA TERESA MANZOLIDO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
Farm. MARÍA LAURA RODRÍGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
APODERADA LEGAL

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización con **candesartán cilexetil**.



Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	No conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseos	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas notificadas durante la monoterapia con **hidroclorotiazida**, generalmente con dosis de 25 mg o superiores.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	No conocida	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiper glucemia, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipopotasemia)
Trastornos psiquiátricos	Raras	Alteraciones del sueño, depresión, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, vértigo
	Raras	Parestesia
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa transitoria
	No conocida	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	Raras	Arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión postural
	Raras	Vasculitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea)

FARM. MARÍA TERESA MANZOLIBO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
DRA. MARÍA LAURA RODRIGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
APODERADA LEGAL



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Disnea (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Anorexia, pérdida de apetito, irritación gástrica, diarrea, estreñimiento
	Raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Raras	Ictericia (ictericia colestásica intrahepática)
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Erupción cutánea, urticaria, reacciones de fotosensibilidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Lupus eritematoso sistémico Lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseos	Raras	Espasmo muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Glucosuria
	Raras	Disfunción renal y nefritis intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Debilidad
	Raras	Fiebre
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incrementos del colesterol y los triglicéridos séricos
	Raras	Incrementos en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina sérica

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:** es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: [http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

**5. PRESENTACIONES:** envase conteniendo 15, 30, 60, 90 y 180 comprimidos recubiertos, siendo esta última de uso hospitalario exclusivo.

**FORMULA:** Candesartán cilexetil 16,00 mg; Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica 10,40 mg) 10,00 mg; Hidroclorotiazida 12,50 mg. **Excipientes:** Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Almidón glicolato de sodio, Lauril sulfato de sodio, Almidón de maíz pregelatinizado, Lactosa monohidrato granulada, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry naranja (Hipromelosa, Laca aluminica amarillo ocaso, Dióxido de titanio, Polietilenglicol/Macrogol).

**7. MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 °C y 30°C.

**No utilizar superada la fecha de vencimiento.**

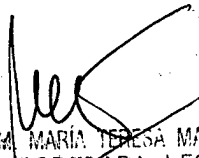
**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**Lote:**

**Vencimiento:**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°.....

**LABORATORIO AUSTRAL S.A.**

  
FIRM. MARÍA TERESA MANZOLDO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
FIRM. MARÍA LAURA RODRÍGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
APODERADA LEGAL

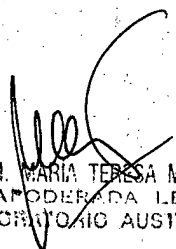



Av. Olascoaga 943/951 (Q8300AWJ)  
Neuquén - Argentina

**Directora Técnica:** Ma. Laura Rodríguez Ullate. Farmacéutica.

**Bajo Licencia LEPETIT PHARMA SA**

Fecha Última revisión: / /

  
FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO  
APODERADA LEGAL  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.

  
LABORATORIO AUSTRAL S.A.  
FARM. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE  
DIRECTORA TECNICA Y  
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

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

**Número:**

**Referencia:** 1-47-5366-19-6 Inf. Pacientes prod. Polilep.

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.12.07 19:45:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.12.07 19:45:57 -03:00





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Certificado - Redacción libre**

**Número:**

**Referencia:** CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 59.354

---

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES**

**(REM) N°: 59.354**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes Datos Identificatorios Característicos:

**1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIO AUSTRAL S.A.

Legajo N°: 7128.

**2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: POLILEP.

Nombre/s genérico/s: CANDESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA – ROSUVASTATINA.

Concentración/es: 12.5 mg de HIDROCLOROTIAZIDA, 16 mg de CANDESARTAN CILEXETIL, 10.4 mg de ROSUVASTATINA CALCICA.

Forma/s farmacéutica/s: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.07 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 3.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 11.75 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 84.3 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 152.5 mg, AMARILLO OCASO LACA ALUMINICA 1.66 mg, HIPROMELOSA 6.93 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 44.3

mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 8.75 mg, MACROGOL 0.84 mg.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético o Semisintético.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: Envases conteniendo 15, 30, 60, 90 y 180 comprimidos recubiertos, siendo la última presentación de Uso Hospitalario Exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 15, 30, 60, 90 y 180 comprimidos recubiertos siendo la última de uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Vías de administración: oral.

Clasificación ATC: C10BX.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR PRIMARIA COMO AGENTE REDUCTOR DEL COLESTEROL Y LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS CON RIESGO CARDIOVASCULAR INTERMEDIO SIN ENFERMEDAD CARDÍACA.

### 3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO.-

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: LABORATORIO AUSTRAL S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: CALLE OLASCOAGA N° 943/951 CIUDAD DE NEUQUEN, PROVINCIA DE NEUQUEN, REPUBLICA ARGENTINA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: CALLE OLASCOAGA N° 943/951 CIUDAD DE NEUQUEN, PROVINCIA DE NEUQUEN, REPUBLICA ARGENTINA.

**El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha impresa.-**

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-005366-19-6