



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-86677871-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-86677871-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO SAIC solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada OSOLTAN D / HIDROCLOROTIAZIDA – OLMESARTAN MEDOXOMIL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – OLMESARTAN MEDOXOMIL 20 mg y HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – OLMESARTAN MEDOXOMIL 40 mg; aprobada por Certificado N° 55.742.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO SAIC propietaria de la Especialidad Medicinal denominada OSOLTAN D / HIDROCLOROTIAZIDA – OLMESARTAN MEDOXOMIL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – OLMESARTAN MEDOXOMIL 20 mg y HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – OLMESARTAN MEDOXOMIL 40 mg; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2021-10124609-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-10124319-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-10124214-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-10124121-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-10124888-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.742, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2020-86677871-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

OSOLTAN D

OLMESARTAN MEDOXOMIL 20 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-86677871 ROT PRIM 12,5mg-20mg

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.04 15:52:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.04 15:52:08 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO
OSOLTAN D
OLMESARTAN MEDOXOMIL 20 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Hidroclorotiazida 12,5 mg, Olmesartan medoxomil 20 mg. Excipientes: Estearato de magnesio, Lactosa, Talco, Dióxido de titanio, Celulosa microcristalina, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, Povidona K30, Crospovidona, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 , Cellactose 80 , Poloxamero 188.

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación

- Conservar a temperatura no mayor a 30°C. Preservar de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

Certificado N°55.742

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237- Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Nota: el mismo rótulo llevará el envase conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos los dos últimos de uso hospitalario.

Lote:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-86677871 ROT SEC 12,5mg-20mg

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.04 15:52:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.04 15:52:18 -03:00

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

OSOLTAN D

OLMESARTAN MEDOXOMIL 40 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg

Comprimidos recubiertos

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-86677871 ROT PRIM 12,5mg-40mg

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.04 15:52:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.04 15:52:27 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO**OSOLTAN D****OLMESARTAN MEDOXOMIL 40 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg***Comprimidos recubiertos***Venta Bajo Receta****Industria Argentina****Contenido:** 10 comprimidos recubiertos**Fórmula**

Cada comprimido recubierto contiene:

Hidroclorotiazida 12,5 mg, Olmesartan medoxomil 40 mg. Excipientes: Estearato de magnesio, Lactosa, Talco, Dióxido de titanio, Celulosa microcristalina, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, Povidona K30, Crospovidona, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 , Cellactose 80 , Poloxamero 188.

Posología: ver prospecto interno.**Forma de conservación**

- Conservar a temperatura no mayor a 30°C. Preservar de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

Certificado N°55.742

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237- Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Nota: el mismo rótulo llevará el envase conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos los dos últimos de uso hospitalario.

Lote:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-86677871 ROT SEC 12,5mg-40mg

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.04 15:52:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.04 15:52:59 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO**OSOLTAN D****OLMESARTAN MEDOXOMIL 20 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg****OLMESARTAN MEDOXOMIL 40 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg***Comprimidos recubiertos***Venta Bajo Receta**

Industria Argentina

Fórmulas

Cada comprimido recubierto x 20/12,5 mg contiene:

Hidroclorotiazida 12,5 mg, Olmesartan medoxomil 20 mg. Excipientes: Estearato de magnesio 2,25 mg, Lactosa 72,125 mg, Talco 6,127 mg, Dióxido de titanio 1,571 mg, Celulosa microcristalina 18 mg, Polietilenglicol 6000 0,72 mg , Óxido de hierro rojo 0,013 mg , Óxido de hierro amarillo 0,089 mg , Povidona K30 9,3 mg , Crospovidona 29,25 mg , Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 1,68 mg , Cellactose 80 56,25 mg , Poloxamero 188 1,125 mg.

Cada comprimido recubierto x 40/12,5 mg. contiene:

Hidroclorotiazida 12,5 mg, Olmesartan medoxomil 40 mg. Excipientes: Estearato de magnesio 4,5 mg, Lactosa 156,75 mg, Talco 12,254 mg, Dióxido de titanio 3,142 mg, Celulosa microcristalina 36 mg, Polietilenglicol 6000 1,44 mg, Oxido de hierro rojo 0,025 mg , Oxido de hierro amarillo 0,179 mg , Povidona K30 18,6 mg , Crospovidona 58,5 mg , Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 3,36 mg , Cellactose 80 112,5 mg , Poloxamero 188 2,25 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo.

INDICACIONES

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Olmesartán medoxomil. El olmesertán medoxomil es una prodroga que durante la absorción en el tracto gastrointestinal es hidrolizada, a olmesartán, el compuesto biológicamente activo. El olmesartán es un antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II subtipo AT₁.

Mecanismo de acción: la angiotensina II es la principal sustancia presora del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. El olmesartán impide los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II, al bloquear selectivamente la ligadura de la angiotensina II a los receptores AT₁ en los músculos liso de la pared vascular.

Se han descrito receptores AT₂ en otros tejidos, pero se desconoce su vinculación con la homeostasis cardiovascular. Olmesartán tiene una afinidad 12.500 veces superior por el receptor AT₁ que por el AT₂.

El bloqueo del receptor AT₁ inhibe la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, pero el incremento resultante de la actividad de la renina plasmática y de los niveles de angiotensina II circulante no supera el efecto del olmesartán sobre la presión arterial.

Dado que el olmesartán medoxomil no inhibe la ECA (quinasa II), no afecta la respuesta a la bradiquinina.

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

Farmacodinamia

Olmesartán medoxomil. Dosis de 2,5 a 40 mg de olmesartán medoxomil inhiben el efecto hipertensivo de la infusión de angiotensina I. La duración del efecto inhibitorio estuvo relacionada con la dosis, hallándose que dosis de olmesartán medoxomil > 40 mg producen una inhibición > 90% a las 24 horas.

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

El olmesartán parece eliminarse en forma bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 13 horas. Olmesartán presenta una farmacocinética lineal. Los niveles de olmesartán en estado de equilibrio se alcanzan al cabo de 3 a 5 días y con la administración de una sola toma diaria no se produce acumulación plasmática.

Luego de la rápida y completa conversión de olmesartán medoxomil en olmesartán durante la absorción, virtualmente no se produce ningún paso metabólico adicional de olmesartán. La depuración plasmática total de olmesartán es de 1,3 L/h, con una depuración renal de 0,6 L/h.

Aproximadamente 35% a 50% de la dosis absorbida se recupera en la orina. El resto se elimina en las heces, a través de la bilis. El volumen de distribución de olmesartán es de aproximadamente 17 litros. El olmesartán presenta una elevada ligadura a las proteínas plasmáticas (99%) y no penetra en los glóbulos rojos.

En ratas, el olmesartán atravesó la barrera hematoencefálica en forma escasa o nula. El olmesartán atravesó la barrera placentaria en ratas y se distribuyó en el feto. En ratas, también se distribuyó en la leche, en bajas concentraciones.

Poblaciones especiales

Pediatría: no se investigó la farmacocinética de olmesartán en pacientes menores de 18 años de edad.

Geriatría: en sujetos ≥ 65 años las concentraciones plasmáticas máximas de olmesartán fueron similares en los adultos jóvenes.

En los pacientes geriátricos se observó una modesta acumulación con la administración de dosis repetidas (el AUC_{ss-t} fue 33% mayor en los pacientes de edad avanzada, lo que corresponde aproximadamente a una reducción del 30% en la depuración renal).

Género: las diferencias en la farmacocinética de olmesartán entre mujeres y hombres son mínimas. El AUC y la C_{max} fueron un 10-15% mayores en las mujeres que en los hombres.

Insuficiencia renal: en los pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones séricas de olmesartán resultaron elevadas en comparación con las de los individuos con función renal normal. En los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 20 ml/min), el AUC aproximadamente se triplicó después de la administración repetida.

Aún no se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: se observaron aumentos en el AUC $_{0-\infty}$ y la C_{max} en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los valores obtenidos en los controles equivalentes, con un aumento en el AUC de alrededor del 60%.

Hidroclorotiazida. Cuando se evaluaron las concentraciones plasmáticas durante por lo menos 24 horas, la vida media varió entre 5,6 y 14,8 horas. La hidroclorotiazida no es metabolizada por el riñón, pero se excreta rápidamente a través del mismo. Al menos el 61% de una dosis oral se elimina inmodificada por orina dentro de las 24 horas. La droga atraviesa la placenta, pero no atraviesa la barrera hematoencefálica, y se excreta en la leche materna.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con solamente olmesartán medoxomil o solamente hidroclorotiazida, pueden ser cambiados a **OSOLTAN D**, teniendo en cuenta el ajuste individual de la dosis. El efecto antihipertensivo de **OSOLTAN D** aumenta de acuerdo al siguiente orden de las concentraciones de los principios activos olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida, respectivamente: 20 mg y 12,5 mg; 40 mg y 12,5 mg; 40 mg y 25 mg. Dependiendo de la respuesta de la presión arterial, la dosis puede ser titulada en períodos de 2 a 4 semanas.

OSOLTAN D debe ser administrado una vez por día, con o sin los alimentos. Pueden combinarse según sea necesario, con otros agentes antihipertensivos. No se recomienda la administración de más de un comprimido diario.

Sustitución: **OSOLTAN D** puede ser sustituido por sus principios activos en forma separada. La dosis máxima diaria recomendada de olmesartán medoxomil es de 40 mg y la de hidroclorotiazida es de 50 mg.

Pacientes con disfunción renal: la dosis recomendada puede ser administrada siempre que la depuración de creatinina sea mayor de 30 ml/min. En los pacientes con

deterioro renal más severo, el uso de diuréticos del asa es preferible al de diuréticos tiazídicos; por lo tanto, **OSOLTAN D** no se recomienda en estos pacientes.

Pacientes con disfunción hepática: no es necesario ajustar la dosis.

CONTRAINDICACIONES

OSOLTAN D está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación o a otras drogas derivadas de la sulfonamida; durante el embarazo o en pacientes con anuria.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Morbilidad y Mortalidad fetal/neonatal: las drogas que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina, al igual que los diuréticos tiazídicos, pueden ocasionar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas. En casos de detectarse la ocurrencia de un embarazo, la administración de **OSOLTAN D** debe interrumpirse lo antes posible. Dado que no se dispone de experiencia clínica con su uso en mujeres embarazadas, el mismo está contraindicado durante la gestación.

No se observaron efectos teratogénicos cuando **OSOLTAN D** se administró a ratonas preñadas en dosis orales de hasta 1625 mg/kg/día (122 veces la dosis humana máxima recomendada de olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida calculada sobre una base mg/m²) o a ratas preñadas en dosis orales de 1625 mg/kg/día (280 veces sobre una base mg/m₂).

Hipotensión en pacientes con depleción de volumen o de sal: en pacientes cuyo sistema renina-angiotensina esté activado, como aquellos con depleción de volumen o de sal (por ej., pacientes en tratamiento con altas dosis de diuréticos), puede ocurrir hipotensión sintomática una vez iniciada la terapia con **OSOLTAN D**, así como con cualquier otro antagonista del receptor de angiotensina. El tratamiento debe comenzarse bajo una cuidadosa supervisión médica. En caso de producirse hipotensión se debe colocar al paciente en posición supina y, si es necesario, debe administrarse una infusión intravenosa de solución salina normal. Una vez que se han corregido los desequilibrios hidroelectrolíticos, la terapia usualmente puede continuarse sin dificultad. La aparición de una respuesta hipotensora transitoria no constituye una contraindicación para el posterior tratamiento con **OSOLTAN D**.

Alteración de la función hepática: los diuréticos tiazídicos deben utilizarse con precaución en los pacientes con deterioro de la función hepática o con enfermedad hepática progresiva, dado que alteraciones menores en el balance hídrico y electrolítico pueden precipitar el coma hepático.

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

Lupus eritematoso sistémico: los diuréticos tiazídicos promueven la exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida. En un ensayo clínico doble-ciego en el que se administraron varias dosis de olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida, la incidencia de hipokalemia (potasio sérico $< 3,4$ mEq/L) en pacientes hipertensos fue de 2,1%; la incidencia de hiperkalemia (potasio sérico $> 5,7$ mEq/L) fue de 0,4%. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la disminución o el aumento del potasio sérico.

Hidroclorotiazida. Todos los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos tiazídicos deben ser supervisados para detectar signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico: hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e hipokalemia. Deben realizarse determinaciones de electrolitos séricos a intervalos adecuados para detectar cualquier posible desequilibrio. Las determinaciones de electrolitos séricos (y también urinarios) pueden ser necesarias cuando el paciente presenta vómitos o recibe soluciones por vía parenteral. Los síntomas y signos que advierten sobre la ocurrencia de un desequilibrio hídrico o electrolítico, independientemente de su causa, incluyen sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, agitación, confusión, convulsiones, calambres o dolores musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos. Puede desarrollarse hipokalemia, especialmente con diuresis rápidas, en casos de cirrosis severa o luego de un tratamiento prolongado. La interferencia a la ingesta oral de electrolitos también puede contribuir a la hipokalemia. La hipokalemia puede causar arritmias cardíacas y, además, sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos (por ej.: aumento de la excitabilidad ventricular).

Aunque cualquier déficit de cloro por lo general es leve y normalmente no requiere tratamiento específico excepto bajo circunstancias extraordinarias (tales como hepatopatía o neuropatía), puede ser necesario el aporte de cloro en el tratamiento de la alcalosis metabólica.

Se pueden producir hiponatremia por dilución en pacientes edematosos en épocas de clima caluroso. El tratamiento adecuado es la restricción hídrica más que la administración de sales, excepto en raros casos en los que la hiponatremia es muy grave y pone en peligro la vida. En la verdadera depleción de sales debe efectuarse el aporte adecuado. En algunos pacientes, el tratamiento con tiazidas puede producir hiperuricemia o precipitar una crisis de gota.

En los pacientes diabéticos puede requerirse el ajuste de la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos puede producirse hiperglucemia. Por lo tanto, durante la terapia con tiazidas puede manifestarse clínicamente una diabetes mellitus latente.

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

Si se hace evidente un deterioro renal progresivo debe considerarse la interrupción o la suspensión del tratamiento con tiazidas.

Los diuréticos tiazídicos han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede generar hipomagnesemia.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar elevaciones leves e intermitentes del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. La hipercalcemia severa puede ser indicio de hiperparatiroidismo. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de llevar a cabo las pruebas de función paratifoidea. El trastorno con diuréticos tiazídicos puede asociarse a incrementos en los niveles de colesterol y triglicéridos.

Las tiazidas atraviesan la placenta y aparecen en la sangre del cordón umbilical. En el feto y en el recién nacido existe riesgo de ictericia, trombocitopenia y otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos.

Alteración de la función renal: a causa de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, es posible ver alteraciones de la función renal en individuos susceptibles tratados con olmesartán medoxomil.

En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la ECA y bloqueantes AT₁ se ha asociado con oliguria y/o hiperazoemia progresiva y /raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Pueden esperarse resultados similares en los pacientes tratados con olmesartán medoxomil.

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

Los diuréticos tiazídicos deben ser usados con precaución en casos de nefropatía severa. En pacientes con enfermedad renal las tiazidas pueden precipitar una

azotemia. En pacientes con deterioro de la función renal, el fármaco puede producir efectos acumulativos.

Hipotensión sintomática: se debe advertir al paciente en tratamiento con **OSOLTAN D** que es posible que experimente mareos, especialmente durante los primeros días de la terapia, y que debe informar de este hecho a su médico. Se debe informar al paciente que, en caso de producirse un síncope, debe interrumpir la administración de **OSOLTAN D** hasta consultar con el médico.

Se debe advertir a todos los pacientes que la ingesta inadecuada de líquidos, la transpiración excesiva, las diarreas y los vómitos pueden dar lugar a una caída excesiva de la presión arterial, con las mismas consecuencias de mareos y posible síncope.

Cáncer de piel no-melanoma: se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Interacciones farmacológicas

Olmesartán medoxomil. No se comunicaron interacciones medicamentosas significativas en los estudios en los que se administró olmesartán medoxomil conjuntamente con hidroclorotiazida, digoxina o warfarina en voluntarios sanos. La biodisponibilidad de olmesartán no fue significativamente alterada por la administración concomitante de antiácidos (hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio). Olmesartán medoxomil no se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 y no tiene efectos sobre las enzimas P450; por lo tanto, no cabe esperar la aparición de interacciones con fármacos que inhiben, inducen o son metabolizados por esas enzimas.

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

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

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

Otras medicaciones antihipertensivas: efecto aditivo o de potenciación.

Resinas (colestiramina y colestipol): la absorción de la hidroclorotiazida se ve perjudicada en presencia de resina de intercambio aniónico. Dosis únicas de colestiramina y colestipol se unen a la hidroclorotiazida y reducen su absorción gastrointestinal en hasta un 85 y 43%, respectivamente.

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

Aminas presoras (por ej.: norepinefrina): posible disminución de la respuesta a las aminas presoras, pero no lo suficiente como para impedir su uso.

Relajantes musculares no despolarizantes (por ej.: tubocurarine): posible incremento de la respuesta al relajante muscular.

Litio: en general, no debería administrarse concomitantemente con diuréticos debido a que éstos reducen la depuración renal del litio y promueven un alto riesgo de toxicidad con la droga.

Antiinflamatorios no esteroideos: en algunos pacientes la administración de un antiinflamatorio no esteroide puede reducir los efectos diuréticos, natriurético, y antihipertensivos de los diuréticos del asa, de los ahorradores de potasio y de las tiazidas. Por lo tanto, cuando se usan concomitantemente con **OSOLTAN D**, los pacientes deberían ser estrictamente supervisados para determinar si se obtiene el efecto deseado del diurético.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida. No se ha llevado a cabo estudios de carcinogénesis con olmesartán medoxomil en combinación con hidroclorotiazida.

La combinación de olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida en una relación 20:12,5 arrojó resultados negativos en la prueba de mutación reversa en *Salmonella-Escherichia coli* / microsomas de células de mamíferos hasta alcanzar la concentración máxima recomendada para los ensayos estándar en placa. Se evaluó la actividad clastogénica de olmesartán medoxomil e hidroxoclorotiazida en forma individual y en las combinaciones 40:12,5, 20:12,5 y 10:12,5 utilizando en ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de pulmón de cobayo chino. Se observó

una respuesta positiva para cada compuesto y la combinación. Sin embargo, no se detectó sinergismo de la actividad clastogénica entre olmesartán medoxomil e hidroclorotiazida con ninguna de las combinaciones estimadas. Olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida, administrado en forma oral en una relación 20:12,5, presentó resultados negativos *in vivo* en el test de micronúcleos en eritrocitos de médula ósea de ratón, con dosis de hasta 3144 mg/kg.

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

Olmesartán medoxomil. Olmesartán medoxomil no resultó carcinogénico cuando se administró a ratas durante un período de hasta 2 años. La dosis más alta evaluada (2000 mg/kg/día) fue, calculada sobre una base mg/m², aproximadamente 480 veces superior a la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 40 mg/día.

Tanto olmesartán medoxomil como olmesartán, arrojaron resultados negativos *in vivo* en el ensayo de transformación de células embrionarias en cobayo Sirio y no demostraron evidencias de toxicidad genética en el test de Ames (mutagénesis bacteriana). No obstante, ambos demostraron inducir aberraciones cromosómicas *in vitro* en un cultivo de células de pulmón de cobayo Chino, y ambos dieron resultados positivos para mutaciones de la timidita quinasa *in vitro* en el ensayo de linfoma en ratón.

Olmesartán medoxomil resultó negativo para las mutaciones *in vivo* en las pruebas con intestino y riñón de MutaMouse y en la prueba de clastogenicidad en médula ósea de ratón (test de micronúcleos) con dosis orales de hasta 2000 mg/kg (no se efectuaron estudios con olmesartán).

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

Hidroclorotiazida. No hubo evidencia de potencial carcinogénico de la hidroclorotiazida en ratones hembras (con dosis de hasta 600 mg/kg/día, aproximadamente) ni en ratas hembras o machos (con dosis de hasta 100 mg/kg/día, aproximadamente). Tampoco fue genotóxica *in vivo* en ensayos que utilizaron cromosomas de células germinales de ratón, cromosomas de médula ósea de cobayo chino, o el gen de carácter letal recesivo ligado al sexo de *Drosophila*. Se obtuvieron resultados positivos *in Vitro* utilizando en ensayo de intercambio de cromátides hermanas (clastogenicidad) en células de ovario de cobayo chino, el ensayo de mutagenicidad en células de linfoma de ratón, y el ensayo de no disyunción en *Aspergillus nidulans*.

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

Embarazo

Como no se dispone de experiencia clínica en mujeres embarazadas, su uso está contraindicado durante la gestación. Se deben comunicar a las mujeres edad fértil los riesgos de la exposición durante el segundo y tercer trimestre del embarazo a drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina y también se debe avisar que estas consecuencias no parecen resultar de la exposición intrauterina al fármaco que estuvo limitada al primer trimestre. Se debe pedir a estas pacientes que comuniquen a sus médicos la ocurrencia de un embarazo a la mayor brevedad.

Lactancia

No se sabe si olmesartán se excreta en la leche humana, pero se informó que se secreta en baja concentración en la leche de las ratas durante la lactancia.

La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna. Debido al potencial para producir efectos adversos en los lactantes, se debe decidir si se discontinúa la lactancia o se interrumpe el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico

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

Uso en geriatría

Los estudios clínicos de olmesartán medoxomil/hidroclorotiazida no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más años de edad como para determinar si responden de una forma distinta a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias entre las respuestas de pacientes ancianos y jóvenes.

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

REACCIONES ADVERSAS

Olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida. La seguridad ha sido evaluada en 1243 pacientes hipertensos: el tratamiento fue bien tolerado, con una incidencia de eventos adversos similar a la observada con placebo. Los eventos fueron leves, transitorios y no tuvieron relación la dosis, como tampoco la tuvo su frecuencia. Al considerar el sexo, la edad y la raza no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida y los pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos, la tasa de abandono del tratamiento debido a eventos adversos en los pacientes hipertensos tratados con la combinación fue del 2% (25/1243), comparado con 2% en los pacientes tratados con placebo (7/342).

En un ensayo clínico controlado con placebo se comunicaron los siguientes eventos adversos con olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida, en más del 2% de los pacientes, y más a menudo con la combinación que con el placebo, independientemente de la relación con la droga:

HCTZ = Hidroclorotiazida	Olmesartán	Placebo	Olmesartán	HCTZ
	HCTZ (n=247) (%)	(n=42) (%)	(n=125) (%)	(n=88) (%)
Mareos	9	2	1	8
Infección de vías aéreas superiores	7	0	6	7
Hiperuricemia	4	2	0	2
Náuseas	3	0	2	1

También fue comunicada la aparición de cefaleas e infecciones del tracto urinario con una frecuencia superior al 2%; sin embargo, estos eventos tuvieron incidencia similar o mayor en el grupo placebo.

Otros eventos adversos, atribuibles o no al tratamiento, que fueron informados con una incidencia mayor del 1% incluyeron:

Sistema nervioso/Psiquiatría: vértigo.

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

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

Musculoesquelético: artritis, artralgia, mialgia.

Aparato respiratorio: tos.

Aparato urinario: hematuria.

Metabolismo y Nutrición: hiperlipidemia, aumento de CPK, hiperglucemia.

Piel: erupción cutánea.

Inespecíficos: dolor torácico, fatiga, lumbalgia, edema periférico.

Se informó edema facial en 2 de 1243 pacientes que recibieron el producto.

Olmesartán medoxomil. En más de 3100 pacientes hipertensos tratados con olmesartán medoxomil como monoterapia, los eventos adversos (atribuibles o no al tratamiento) informados con una incidencia superior al 0,5% fueron taquicardia e hipercolesterolemia.

Durante la vigilancia post-comercialización se informaron raros casos de angioedema y rabdomiólisis en pacientes que recibieron olmesartán medoxomil.

Hidroclorotiazida. Otros eventos adversos comunicados con la hidroclorotiazida, independientemente de la causalidad, fueron:

Sistema nervioso (Psiquiatría): inquietud.

Órganos de los sentidos: visión borrosa (transitoria), xantopsia.

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

Musculoesquelético: contracturas musculares.

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

Aparato urinario: insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial.

Hipersensibilidad: púrpura, fotosensibilidad, urticaria, angeítis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), fiebre, trastornos respiratorios incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas. Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida pueden aparecer en pacientes con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial, pero son más probables en los pacientes asmáticos. Los diuréticos tiazídicos promueven la activación o exacerbación del lupus eritematoso sistémico.

Metabolismo y Nutrición: hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia.

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

Inespecíficos: debilidad.

Parámetros de laboratorio: en los ensayos clínicos controlados, los cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio raramente estuvieron asociados con la administración de la combinación.

Hemoglobina y hematocrito: se observó una disminución del hematocrito mayor del 20% en el 0,4% (sólo un paciente) de los pacientes tratados con olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida, mientras que tal disminución no fue observada en ninguno de los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente fue excluido del estudio debido a anemia.

Creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre: se observaron aumentos mayores del 50% en el nitrógeno ureico sanguíneo ((BUN) y en la creatinina sérica en el 1,3% de

los pacientes. Ningún paciente fue excluido del estudio debido a cambios en la urea o en la creatinina.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Envases con 10,30,60,500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar a temperatura no mayor a 30°C. Preservar de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

Certificado N°55.742

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237- Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-86677871 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.04 15:53:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.04 15:53:29 -03:00