Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7415

BUENOS AIRES, 31 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016137-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION (USA) representada en la Argentina por SCHERING PLOUGH S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada OLMETEC D 20/12,5 / OLMESARTAN MEDOXOMIL - HIDROCLOROTIAZIDA; OLMETEC D 40/12,5 / OLMESARTAN MEDOXOMIL - HIDROCLOROTIAZIDA; OLMETEC D 40/25 / OLMESARTAN MEDOXOMIL - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 20 mg - 12,5 mg; 40 mg - 12,5 mg; 40 mg - 25 mg, respectivamente, aprobada por Certificado Nº 53.833.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 101 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada OLMETEC D 20/12,5 / OLMESARTAN MEDOXOMIL – HIDROCLOROTIAZIDA; OLMETEC D 40/12,5 / OLMESARTAN MEDOXOMIL – HIDROCLOROTIAZIDA; OLMETEC D 40/25 / OLMESARTAN MEDOXOMIL – HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 20 mg – 12,5 mg; 40 mg – 12,5 mg; 40 mg

– 25 mg, respectivamente, aprobada por Certificado Nº 53.833 y Disposición Nº 3129/07, propiedad de la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION (USA) representada en la Argentina por SCHERING PLOUGH S.A., cuyos textos constan de fojas 37 a 72.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3129/07 los prospectos autorizados por las fojas 37 a 48, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.833 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-016137-11-9

DISPOSICIÓN Nº 7415

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...7415... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 53.833 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION (USA) representada en la Argentina por SCHERING PLOUGH S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: OLMETEC D 20/12,5 / OLMESARTAN MEDOXOMIL - HIDROCLOROTIAZIDA; OLMETEC D 40/12,5 / OLMESARTAN MEDOXOMIL - HIDROCLOROTIAZIDA; OLMETEC D 40/25 / OLMESARTAN MEDOXOMIL - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 20 mg - 12,5 mg; 40 mg - 12,5 mg; 40 mg - 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3129/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009546-06-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición Nº 3129/07.-	Prospectos de fs. 37 a 72, corresponde desglosar de fs. 37 a 48.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION (USA) representada en la Argentina por SCHERING PLOUGH S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 53.833 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 31 OCT 2011, del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-016137-11-9

DISPOSICIÓN Nº 7415

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Restricted
R Confidential
Limited access

7415

37

PROYECTO DE PROSPECTO

OLMETEC* D

OLMESARTÁN MEDOXOMIL / HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos recubiertos

20/12,5– 40/12,5– 40/25

Venta Bajo Receta **Industria Brasilera**

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de OLMETEC* D 20/12,5 contiene:

OLMESARTAN MEDOXOMIL	20,00 mg
HIDROCLOROTIAZIDA	12,50 mg
Celulosa microcristalina	20,00 mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	40,00 mg
Lactosa monohidratada	110,70 mg
Hidroxipropilcelulosa	5,00 mg
Estearato de magnesio	1,80 mg
Dióxido de titanio	1,052 mg
Talco	1,12 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,76 mg
Óxido de hierro amarillo	0,06 mg
Óxido de hierro rojo	0,008 mg

Cada comprimido recubierto de OLMETEC* D 40/12,5 contiene:

OLMESARTAN MEDOXOMIL	40,00 mg
HIDROCLOROTIAZIDA	12,50 mg
Celulosa microcristalina	40,00 mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	80,00 mg
Lactosa monohidratada	233,90 mg
Hidroxipropilcelulosa	10,00 mg
Estearato de magnesio	3,60 mg
Dióxido de titanio	1,578 mg
Talco	1,68 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	8,64 mg
Óxido de hierro amarillo	0,09 mg
Óxido de hierro rojo	0,012 mg

Cada comprimido recubierto de OLMETEC* D 40/25 contiene:

OLMESARTAN MEDOXOMIL	40,00 mg
HIDROCLOROTIAZIDA	25,00 mg
Celulosa microcristalina	40,00 mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	80,00 mg
Lactosa monohidratada	221,40 mg
Hidroxipropilcelulosa	10,00 mg
Estearato de magnesio	3,60 mg
Dióxido de titanio	1,62 mg
Talco	1,68 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	8,64 mg
Óxido de hierro amarillo	0,03 mg
Óxido de hierro rojo	0,03 mg

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

Restricted
R Confidential
Limited access

A.N.M.A.T. FOLIO 38

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antihipertensivo.

INDICACIONES:
OLMETEC* 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 olmesartán medoxomil es una prodroga que durante la absorción en el tracto gastrointestinal es hidrolizada, dando lugar a olmesartán, el compuesto biológicamente activo. El olmesartán es un antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II subtipo AT1.
La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I a través de una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA, quininasa II). La angiotensina II es la principal sustancia presora del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, 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 el músculo liso de la pared vascular. Por lo tanto, su acción es independiente de las vías seguidas para la síntesis de angiotensina II.
También se han encontrado receptores AT2 en otros tejidos, pero se desconoce su vinculación con la homeostasis cardiovascular. El olmesartán tiene una afinidad 12.500 veces superior por el receptor AT1 que por el receptor AT2.
El bloqueo del receptor de la angiotensina II inhibe la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, pero el incremento resultante de la actividad de la renina plasmática y de los niveles de angiotensina II circulante no supera el efecto del olmesartán sobre la presión arterial.
Dado que el Olmesartán Medoxomil no inhibe la ECA (quininasa II), no afecta la respuesta a la bradiquinina.

Hidroclortotiazida
La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que actúa sobre los mecanismos de reabsorción de electrolitos en los túbulos renales, incrementando en forma directa la excreción de sodio y de cloro en cantidades aproximadamente equivalentes.
Indirectamente, la acción diurética de la hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, con el consiguiente aumento de actividad de la renina plasmática, incremento de la secreción de aldosterona, aumento de la excreción urinaria de potasio y disminución del potasio sérico. El eje renina-aldosterna 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. El mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas no es del todo conocido.

FARMACODINAMIA:
Olmesartán Medoxomil
Dosis de 2,5 a 40 mg de olmesartán medoxomil inhiben el efecto 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

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

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.

FARMACOCINETICA

Olmesartán Medoxomil
El olmesartán medoxomil se bioactiva rápida y completamente a través de la hidrólisis del éster, transformándose en olmesartán durante la absorción en el tracto gastrointestinal. El olmesartán parece eliminarse en forma bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 13 horas. Con posterioridad a la administración de dosis orales únicas de hasta 320 mg y de dosis orales múltiples de hasta 80 mg, el olmesartán presenta una farmacocinética lineal. Los niveles de olmesartán en estado de equilibrio se alcanzan al cabo de 3 a 5 días y con la administración de una sola toma diaria no se produce acumulación plasmática.
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.
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, en tanto que el remanente 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. La ligadura proteica es constante aún a concentraciones plasmáticas de olmesartán muy superiores al rango alcanzado con las dosis recomendadas.
En ratas, el olmesartán atravesó la barrera hematoencefálica en forma escasa; atravesó la barrera placentaria 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: La farmacocinética de olmesartán se estudió en los sujetos de edad avanzada (≥ 65 años). En general, las concentraciones plasmáticas máximas de olmesartán fueron similares en los adultos jóvenes y en los sujetos de edad avanzada. En los pacientes geriátricos se observó una modesta acumulación con la administración de dosis repetidas (el AUCss-τ fue 33% mayor en los pacientes de edad avanzada, lo que corresponde aproximadamente a una reducción del 30% en la depuración renal).

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

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

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

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 $C_{máx}$ 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 pera no atraviesa la barrera hemato-encefálica, y se excreta en la leche materna.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:

Los pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con solamente Olmesartán Medoxomil o solamente hidroclorotiazida, pueden ser cambiados a **OLMETEC * D**, teniendo en cuenta el ajuste individual de la dosis. El efecto antihipertensivo de **OLMETEC* 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 periodos de 2 a 4 semanas.

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

Sustitución: **OLMETEC* 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; par lo tanto, **OLMETEC* D** no se recomienda en estos pacientes.

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

CONTRAINDICACIONES:

OLMETEC* 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 caso de detectarse la ocurrencia de un embarazo, la administración de **OLMETEC* 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.

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

Restricted
R Confidential
limited access

7415

A.N.M.A.T. FOLIO 41

No se observaron efectos teratogénicos cuando **OLMETEC* D** se administró a ratonas preñadas en dosis orales de hasta 1625 mg/kg/día (122 la dosis humana máxima recomendada de olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida calculada sobre una base mg/m^2) o a ratas preñadas en dosis orales de 1625mg/kg/día (280 veces sobre una base mg/m^2).

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 **OLMETEC* 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 **OLMETEC* 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 al 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 nauseas y vómitos.

Puede desarrollarse hipokalemia, especialmente con diuresis rápidas, en casos de cirrosis severa o luego de un tratamiento prolongado.

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

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 nefropatía), puede ser necesario el aporte de cloro en el tratamiento de la alcalosis metabólica.

Se puede 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 paratiroidea.

El tratamiento 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
Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden anticiparse 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 enzima convertidora de angiotensina y con antagonistas de los receptores de angiotensina 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.

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

FOLIO 43

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 **OLMETEC* 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 **OLMETEC* 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.

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: puede 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 resinas 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.: tubocurarina): 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.

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

FOLIO 44

Antiinflamatorios no esteroides: en algunos pacientes la administración de un antiinflamatorio no esteroide puede reducir los efectos diurético, natriurétrico, y antihipertensivo de los diuréticos del asa, de los ahorradores de potasio y de las tiazidas. Por lo tanto, cuando se usan concomitantemente con **OLMETEC* 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 han 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 hidroclorotiazida en forma individual y en las combinaciones 40:12,5, 20:12,5 y 10:12,5 utilizando el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de pulmón de 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 estudiadas. 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/m^2, aproximadamente 480 veces superior a la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 40 mg/día. Dos estudios de carcinogenicidad conducidos en ratones, un estudio de 6 meses de administración por sonda gástrica en el ratón knockout para el gen p53, y un estudio de 6 meses de administración con la dieta en el ratón transgénico Hras2, en los cuales se administraron dosis de hasta 1000 mg/kg/día, alrededor de unas 120 veces la dosis humana máxima recomendada (DHMR), no mostraron evidencias de un efecto carcinogénico.

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 timidina quinasa *in vitro* en el ensayo de linfoma en ratón. Olmesartán medoxomil resultó negativo para las mutaciones *in vivo* en las pruebas con intestino y riñón de 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

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

mg/kg/día, aproximadamente). El NTP (National Toxicology Program), sin embargo, halló evidencia ambigua de carcinogénesis hepática en ratones machos. La hidroclorotiazida no fue genotóxica in vitro en el test de mutagenicidad de Ames en *Salmonella typhimurium* / cepas TA 98, TA 100, TA 1536, TA 1537 y TA 1538, ni en el test de aberraciones cromosómicas en células de ovario de cobayo chino. 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 el 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.

Uso durante el embarazo
Como no se dispone de experiencia clínica en mujeres embarazadas, su uso está contraindicado durante la gestación. Se deben comunicar a las mujeres en edad fértil los riesgos de la exposición durante el segundo y tercer trimestre del embarazo a drogas que actúen 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.

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

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

<u>REACCIONES ADVERSAS:</u>
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 del placebo. Los eventos fueron generalmente leves, transitorios, y no tuvieron relación con la dosis, como tampoco la tuvo su frecuencia. Al considerar el

ANMAT FOLIO 46

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 HCTZ (n=247) (%)	Placebo (n=42) (%)	Olmesartán (n=125) (%)	HCTZ (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 experiencia post-comercialización se han informado casos raros de angioedema y rabdomiólisis y casos muy raros de reacciones anafilácticas en los pacientes tratados con olmesartán medoxomil.

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

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

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.

SOBREDOSIS:
Olmesartán medoxomil
Los datos disponibles con relación a la sobredosis en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más probables de una sobredosis serían hipotensión y taquicardia; podría observarse bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vagal). Si se produce hipotensión sintomática, debe iniciarse el tratamiento de sostén. Se desconoce si el olmesartán es dializable.

Hidroclorotiazida
Los signos y síntomas de sobredosis más comúnmente observados en seres humanos son los causados por la depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y por la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si además se han administrado digitálicos, la hipokalemia puede incrementar el riesgo de arritmias cardíacas. Se desconoce si la hidroclorotiazida es dializable.

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

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) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES:
OLMETEC* D 20/12,5: Envase conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos.
OLMETEC *D 40/12,5: Envase conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos.
OLMETEC *D 40/25: Envase conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 53.833.
Director Técnico: Cecilia B. Zelada
Elaborado por Sankyo Pharma Brasil Ltda. Alameda Xingu 766, Alphaville, Barueri, San Pablo, Brasil.
Fraccionado y Acondicionado en Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, prov. de Buenos Aires, Argentina.

SCHERING-PLOUGH S.A. Av. San Martín 1750, Florida, prov. de Buenos Aires, Argentina.

Última revisión ANMAT: ...

* Marca Registrada

Versión: Abril 2011

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874