

**I. Denominación distintiva**

ALMETEC-CO®

**II. Denominación genérica**

Olmesartán / Hidroclorotiazida

**III. Forma Farmacéutica y Formulación**

**Comprimidos.**

Cada comprimido contiene:

Olmesartán Medoxomilo	20 mg
Hidroclorotiazida	12.5 mg
Excipiente cbp	1 comprimido

Ingredientes inactivos:

Centro: celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, lactosa, y estearato de magnesio.

Recubrimiento: talco, hipromelosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

**IV. Indicaciones Terapéuticas**

**ALMETEC-CO** está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Esta combinación de dosis fija no está indicada para el tratamiento inicial.

**ALMETEC-CO** está indicado para uso en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán medoxomilo ni con hidroclorotiazida por separado.

**V. Farmacocinética y Farmacodinamia**

**ALMETEC-CO** es una combinación de dosis fija del antagonista del receptor de angiotensina II (subtipo AT<sub>1</sub>), olmesartán medoxomilo, y del diurético tiazídico, hidroclorotiazida.

**FARMACOCINÉTICA**

**Olmesartán medoxomilo**

La administración simultánea de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida no tuvo efectos clínicos relevantes sobre la farmacocinética de ningún componente en personas sanas.

#### **Absorción y distribución**

##### Olmesartán medoxomilo:

Posterior a la administración oral, olmesartán medoxomilo se metaboliza rápidamente a olmesartán, el cual es su metabolito farmacológicamente activo. Se encontró que la biodisponibilidad absoluta promedio de olmesartán de una formulación en comprimido es de un 26%.

Se alcanza la concentración plasmática máxima promedio de olmesartán aproximadamente dentro de las 2 horas posteriores a la dosificación oral con olmesartán medoxomilo, y las concentraciones plasmáticas de olmesartán incrementan aproximadamente de manera lineal con el aumento de las dosis orales únicas o repetidas dentro del intervalo terapéutico.

El alimento no afecta la biodisponibilidad de olmesartán.

No se han observado diferencias clínicas relevantes relacionadas con el género en la farmacocinética de olmesartán.

Olmesartán está altamente ligado a las proteínas plasmáticas (>99%). El volumen promedio de distribución tras la administración intravenosa está en el intervalo de 16 – 29 L.

En ratas, olmesartán atravesó escasamente la barrera hematoencefálica, si acaso. Olmesartán atravesó la barrera placentaria en ratas y se distribuyó hacia el feto. Olmesartán se distribuyó en la leche a niveles bajos en las ratas.

##### Hidroclorotiazida:

Posterior a la administración oral de olmesartán medoxomilo y de hidroclorotiazida en combinación, el tiempo mediano para alcanzar las concentraciones máximas de hidroclorotiazida fue de 1.5 a 2 horas después de la dosificación. Hidroclorotiazida se une a las proteínas en 68% en el plasma y su volumen de distribución aparente es de 0.83 – 1.14 L/kg.

#### **Metabolismo y eliminación**

##### Olmesartán medoxomilo:

Después de la rápida y completa conversión de olmesartán medoxomilo en olmesartán durante la absorción, virtualmente no hay un metabolismo adicional de olmesartán. Aproximadamente 30% a 50% del medicamento absorbido sistémicamente se excreta en la orina mientras que el resto se excreta en las heces (a través de la bilis).

Dependiendo del origen étnico, la vida media de eliminación terminal de olmesartán varió entre 6 y 15 horas. Se alcanzó un estado de equilibrio después de las primeras dosis y no fue evidente una mayor acumulación con la dosificación repetida. La depuración renal fue de aproximadamente 0.5 – 0.7 L/h.

#### Hidroclorotiazida:

La hidroclorotiazida no se metaboliza en el hombre y se excreta casi completamente como fármaco inalterado en la orina. Cerca del 60% de la dosis oral se elimina como fármaco inalterado en 48 horas. La depuración renal es de alrededor de 250 – 300 mL/min. La vida media de eliminación terminal de la hidroclorotiazida es de 10 – 15 horas.

#### **Poblaciones especiales**

Edad avanzada: En pacientes Caucásicos, el área bajo la curva en el estado estacionario de olmesartán, incrementó aproximadamente un 33% en los pacientes de edad avanzada. Estos incrementos en la biodisponibilidad corresponden a reducciones en la depuración renal de aproximadamente 30% en las personas de edad avanzada.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, se elevaron las concentraciones séricas de olmesartán comparadas con sujetos con función renal normal. Luego de una dosis repetida, el área bajo la curva aproximadamente se triplicó en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <20mL/min).

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

Insuficiencia hepática: El área bajo la curva promedio después de una sola administración oral a pacientes con insuficiencia hepática moderada incrementó alrededor de 48% comparado con controles sanos (grupo total), o alrededor de 60% cuando se comparó solo con controles pareados.

#### **Interacciones Farmacocinéticas de Olmesartán**

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas en estudios en los que olmesartán medoxomilo fue co-administrado con digoxina o warfarina en voluntarios sanos. La biodisponibilidad de olmesartán no se afectó de forma significativa por antiácido (hidróxido de aluminio y magnesio). El olmesartán medoxomilo no se metaboliza por el sistema del citocromo P450 y no tiene efectos sobre las enzimas del P450; por lo tanto, no se esperan interacciones con fármacos que inhiben, inducen o que son metabolizadas por estas enzimas.

#### **Interacción farmacológica con el agente secuestrador de ácido biliar, colesevelam.**

La administración simultánea de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3,750 mg de clorhidrato de colesevelam en sujetos sanos resultó en una reducción del 28% en la concentración máxima y una reducción del 39% en el área bajo la curva de olmesartán. Se observaron efectos menores, una reducción del 4% y 15% en la concentración máxima y en el área bajo la curva respectivamente, cuando olmesartán medoxomilo se administró 4 horas previas al clorhidrato de colesevelam (Ver Sección X. *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO*).

## FARMACODINAMIA

Olmesartán medoxomilo es un potente antagonista selectivo del receptor de angiotensina II, oralmente activo. La angiotensina II es el principal agente presor del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen la vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. Olmesartán bloquea los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II bloqueando selectivamente la unión de la angiotensina II a los receptores AT<sub>1</sub> en el músculo liso vascular. Su acción es, por lo tanto, independiente de la vía de síntesis de angiotensina II.

Las dosis orales de olmesartán medoxomilo de 2.5 a 40 mg inhibieron la respuesta presora a la infusión exógena de angiotensina I.

Las concentraciones plasmáticas de angiotensina I, angiotensina II y la actividad de la renina plasmática aumentaron después de la administración única o repetida de olmesartán medoxomilo a personas sanas o pacientes hipertensos. La administración de olmesartán medoxomilo tuvo poco efecto sobre los niveles plasmáticos de aldosterona.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. No se conoce por completo el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas afectan a los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrolitos aumentando directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y aumenta la secreción de aldosterona, con aumentos consecuentes en la pérdida urinaria de potasio y bicarbonato y disminuciones en el potasio sérico. El enlace de la renina-aldosterona está mediado por la angiotensina II y, por tanto, la co-administración de un antagonista del receptor de angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con los diuréticos tiazídicos. Con hidroclorotiazida, la aparición de la diuresis ocurre en aproximadamente 2 horas, y el efecto máximo se produce unas 4 horas después de la dosis, mientras que la acción persiste durante aproximadamente 6 – 12 horas.

La combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida produce reducciones aditivas en la presión arterial, que generalmente incrementan con la dosis de cada componente. La suspensión del tratamiento de olmesartán medoxomilo, con o sin tratamiento simultáneo con hidroclorotiazida, no resultó en hipertensión de rebote.

## VI. Contraindicaciones

**ALMETEC-CO** está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente activo o inactivo del comprimido o en aquéllos que son hipersensibles a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que hidroclorotiazida es un fármaco derivado de la sulfonamida).

**ALMETEC-CO** está contraindicado en pacientes con anuria, debido al componente hidroclorotiazida.

Las pacientes que se embaracen deben suspender el uso de **ALMETEC-CO** tan pronto como sea posible, a menos que no se pueda encontrar una alternativa a un medicamento que actúe sobre el sistema renina-angiotensina (Ver Sección VIII. *RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA*).

No administrar conjuntamente aliskiren con **ALMETEC-CO** en pacientes con diabetes (Ver Sección X. *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO*).

## VII. Precauciones Generales

### **Pacientes con depleción de sal o volumen:**

En pacientes con un sistema renina-angiotensina activado, tales como pacientes con depleción de sal y/o volumen (por ej. aquéllos que reciben tratamiento con altas dosis de diuréticos), puede ocurrir hipotensión sintomática posterior al inicio del tratamiento con **ALMETEC-CO** como con cualquier bloqueador del receptor de angiotensina. Si ocurre hipotensión, se debe colocar al paciente en posición supina, y de ser necesario administrar una infusión intravenosa de solución salina normal. Cuando se hayan corregido los desequilibrios electrolíticos y de líquidos, por lo general se puede continuar el tratamiento sin dificultades. Una respuesta transitoria de hipotensión, no es una contraindicación para seguir el tratamiento.

### Hipotensión sintomática

Se debe advertir a un paciente que recibe **ALMETEC-CO** que puede presentar aturdimiento, especialmente durante los primeros días del tratamiento y que debe reportarlo a su médico.

Se debe advertir al paciente que el consumo inadecuado de líquidos, la sudoración excesiva, diarrea o vómito pueden provocar una disminución excesiva de la presión arterial, con las mismas consecuencias de aturdimiento y posible síncope. Si ocurre síncope, aconsejar a los pacientes a contactar con su profesional de salud.

### **Deterioro de la función renal:**

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se pueden anticipar cambios en la función renal en individuos susceptibles tratados con olmesartán medoxomilo. En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con fármacos que afecten este sistema se ha asociado con azotemia, oliguria o rara vez insuficiencia renal aguda.

Hay un mayor riesgo de insuficiencia renal cuando pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal (o estenosis de la arteria de un único riñón funcional) reciben tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina.

Los diuréticos tiazídicos no se recomiendan en el tratamiento de la enfermedad renal grave. En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden precipitar azotemia.

**Miopía Aguda y Glaucoma de Ángulo Estrecho Secundario**

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede ocasionar una reacción idiosincrática, que resulte en miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas incluyen inicio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y ocurren típicamente dentro de horas a semanas del inicio del medicamento. El glaucoma agudo de ángulo estrecho no tratado puede llevar a pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es discontinuar la hidroclorotiazida tan pronto como sea posible. Puede ser necesario considerar tratamiento médico o quirúrgico rápidos, si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo estrecho pueden incluir antecedentes de alergia a sulfonamida o penicilina.

**Enteropatía similar a enfermedad celíaca**

Se ha reportado diarrea crónica, grave con pérdida importante de peso en pacientes que toman olmesartán medoxomilo, meses o años después del inicio del medicamento. Biopsias intestinales de pacientes han demostrado a menudo atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo, excluir otras etiologías. Considere la suspensión de olmesartán medoxomilo en casos en los que no se haya identificado otra etiología.

**Insuficiencia hepática:**

Las alteraciones menores del equilibrio de líquidos y electrolitos durante el tratamiento con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con función hepática deteriorada o hepatopatía progresiva.

**Reacciones de hipersensibilidad:**

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergias o asma bronquial, pero es más probable en pacientes con tales antecedentes.

**Lupus eritematoso sistémico:**

Se ha reportado que los diuréticos tiazídicos causan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

**Litio:**

No se recomienda el uso de litio en combinación con diuréticos (Ver Sección X. *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO*).

**Efectos endócrinos y metabólicos:**

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Pueden ser necesarios ajustes en la dosificación de insulina o de agentes hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes (Ver Sección X. *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO*). La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

Se han asociado aumentos en los niveles de colesterol y de triglicéridos con el tratamiento con diuréticos tiazídicos.

Puede producirse hiperuricemia o puede precipitarse gota clínicamente evidente en algunos pacientes que reciben tratamiento con tiazidas.

**Desequilibrio electrolítico:**

Como para cualquier paciente tratado con diuréticos, debe realizarse una determinación periódica de los electrolitos séricos a intervalos apropiados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden provocar un desequilibrio de electrolitos o líquidos (incluyendo hipokalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos o síntomas de advertencia de un desequilibrio de electrolitos o líquidos incluyen boca seca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náusea o vómito.

La hipokalemia se puede desarrollar con el uso de diuréticos tiazídicos, especialmente en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis brusca, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con corticosteroides o ACTH.

ALMETEC-Co también contiene olmesartán, un fármaco que inhibe al sistema renina-angiotensina (RAS). Los medicamentos que inhiben al RAS pueden ocasionar hiperkalemia. Monitoree periódicamente los electrolitos séricos.

El déficit de cloro por lo general es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en la orina y provocar una elevación leve e intermitente de calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. La administración de tiazidas debe suspenderse antes de llevar a cabo pruebas de función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas incrementan la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede resultar en hipomagnesemia.

**Uso Pediátrico:**

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

**Uso Geriátrico:**

Los estudios clínicos de **ALMETEC-CO** no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, por lo general a partir del extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Olmesartán e hidroclorotiazida se excretan considerablemente a través del riñón y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada.

## VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

### **Embarazo**

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestres del embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El resultante oligohidramnios se puede asociar a hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los efectos adversos potenciales neonatales incluyen hipoplasia del cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse el uso de **ALMETEC-CO** tan pronto como sea posible.

No existe experiencia con el uso de olmesartán medoxomilo-hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones y ratas con combinaciones de olmesartán medoxomilo-hidroclorotiazida no indican un efecto teratogénico, pero se ha demostrado fetotoxicidad en ratas. Las tiazidas cruzan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Pueden ocasionar trastornos electrolíticos en el feto y otras reacciones posibles que han ocurrido en adultos. Se han reportado casos de trombocitopenia neonatal, o ictericia fetal o neonatal con el tratamiento materno con tiazidas.

### **Lactancia**

Se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana, pero olmesartán se secreta en bajas concentraciones en la leche de ratas lactantes. Las tiazidas aparecen en la leche humana. Debido a los

potenciales efectos adversos sobre el lactante, se debe tomar una decisión sobre interrumpir la lactancia o suspender el uso del medicamento.

## IX. Reacciones Secundarias y Adversas

### **ALMETEC-CO**

#### Experiencia en estudios clínicos:

La frecuencia general de eventos adversos con olmesartán medoxomilo-hidroclorotiazida fue similar a la del placebo. La tasa de discontinuación de la administración debido a eventos adversos en olmesartán medoxomilo-hidroclorotiazida fue baja (2%) y no mayor que la del placebo.

Se reportó mareo con mayor frecuencia con el uso de olmesartán medoxomilo-hidroclorotiazida que con placebo.

Otros eventos adversos que se reportaron con una incidencia >1.0% que pudieron o no atribuirse al tratamiento fueron: Vértigo, dispepsia, gastroenteritis, diarrea, niveles elevados de AST, ALT y GGT, artritis, artralgia, hematuria, hiperlipemia, CPK elevada, exantema, dolor precordial, lumbalgia, dolor abdominal, mialgia, tos.

### **Olmesartán medoxomilo**

#### Experiencia de estudios clínicos:

Comúnmente se ha reportado mareo (incidencia  $\geq 1\%$  <10%) en estudios clínicos con olmesartán medoxomilo, con una incidencia >0.5% taquicardia e hipercolesterolemia.

#### Experiencia posterior a la comercialización:

Las reacciones adversas del medicamento que se han reportado muy raramente (incidencia <0.01%) son: edema periférico, cefalea, tos, dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, enteropatía similar a la enfermedad celíaca, reacción anafiláctica, erupción cutánea, prurito, angioedema, insuficiencia renal aguda, aumento en las enzimas hepáticas, aumento en la creatinina sanguínea, hiperkalemia, mialgia y condiciones asténicas tales como astenia, fatiga, letargo, malestar general.

Se han reportado casos únicos de Rabdomiólisis con asociación temporal con la toma de bloqueadores del receptor de angiotensina II.

### **Hidroclorotiazida**

Los eventos adversos reportados con otros preparados de hidroclorotiazida son los siguientes:

#### ***Trastornos del sistema gastrointestinal***

Irritación gástrica, sialadenitis, pancreatitis.

***Trastornos hepatobiliares***

Ictericia (ictericia colestásica intrahepática).

***Trastornos oculares***

Xantopsia, visión borrosa transitoria.

***Trastornos sanguíneos y del sistema linfático***

Leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica.

***Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo***

Reacciones de fotosensibilidad, púrpura, urticaria, angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), reacciones anafilácticas, eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), necrólisis epidérmica tóxica.

***Trastornos generales***

Fiebre.

***Trastornos del sistema respiratorio***

Dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)

***Trastornos renales y urinarios***

Disfunción renal, nefritis intersticial

***Trastornos musculoesqueléticos***

Espasmos musculares, debilidad

***Trastornos del sistema nervioso***

Inquietud

***Hallazgos de laboratorio***

Hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipokalemia), incrementos en colesterol y triglicéridos.

**X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género**

**General**

*Otros agentes antihipertensivos:*

El efecto de reducción de la presión arterial de **ALMETEC-CO** puede incrementarse por medio del uso simultáneo con otros medicamentos antihipertensivos.

### **Olmesartán medoxomilo**

#### *Uso con Litio*

Se han reportado incrementos en las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio, durante la administración concomitante de litio con antagonistas del receptor de angiotensina II, incluyendo olmesartán. Monitoree los niveles séricos de litio durante el uso concomitante.

#### Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina (RAS)

El bloqueo dual del RAS con antagonistas del receptor de angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskiren, se asocia con incremento en el riesgo de hipotensión, hiperkalemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), en comparación con la monoterapia. La mayoría de los pacientes que recibieron la combinación de dos inhibidores del sistema renina-angiotensina no obtuvieron ningún beneficio adicional en comparación con la monoterapia. En general, evite el uso combinado de inhibidores del sistema renina-angiotensina. Monitoree la presión sanguínea, la función renal y los electrolitos en pacientes con olmesartán y otros agentes que afecten al RAS.

#### Uso con aliskiren

No administrar conjuntamente aliskiren con olmesartán medoxomilo en pacientes con diabetes (Ver Sección VI. *CONTRAINDICACIONES*) debido a que el uso dual se asocia con un aumento en el riesgo de hipotensión, hiperkalemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia.

#### Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs):

Los AINEs y los BRAs pueden actuar sinérgicamente disminuyendo la filtración glomerular. El uso simultáneo de AINEs y BRAs puede incrementar el riesgo de empeorar la función renal. Adicionalmente, el efecto antihipertensivo de los BRA, incluyendo olmesartán, puede atenuarse por medio de AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de COX-2.

#### Uso con Clorhidrato de Colesevelam

La administración simultánea del agente secuestrador del ácido biliar, clorhidrato de colesevelam, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán. La administración de olmesartán al menos 4 horas antes de clorhidrato de colesevelam disminuyó esta interacción farmacológica (Ver Sección V. *FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA*).

### **Hidroclorotiazida**

#### *Alcohol, barbitúricos o narcóticos:*

Puede producirse una potenciación de la hipotensión ortostática.

*Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulina):*

Pueden necesitarse ajustes de dosis del medicamento antidiabético (Ver Sección VII. *PRECAUCIONES GENERALES*).

*Colestiramina y resinas de colestipol:*

Se altera la absorción de hidroclorotiazida en presencia de resinas de intercambio aniónico.

*Corticosteroides y ACTH:*

Los pacientes que toman corticosteroides o ACTH están en mayor riesgo de padecer hipokalemia (Ver Sección VII. *PRECAUCIONES GENERALES*).

*Aminas presoras (por ej. noradrenalina = norepinefrina):*

Puede disminuir el efecto de las aminas presoras.

*Relajantes no despolarizantes del músculo esquelético (por ej. tubocurarina):*

El efecto de los relajantes musculares no despolarizantes del músculo esquelético puede ser potenciado por la hidroclorotiazida.

*Litio:*

Se reduce la depuración renal de litio con tiazidas y, por consiguiente, puede aumentar el riesgo de intoxicación por litio. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ALMETEC-CO en combinación con litio (Ver Sección VII. *PRECAUCIONES GENERALES*). Si el uso de la combinación fuera necesario, se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de litio.

*Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos:*

La administración de un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo puede reducir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos en algunos pacientes.

## **XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio**

### **ALMETEC-CO**

En estudios clínicos, cambios clínicamente importantes en los parámetros estándar de laboratorio rara vez se asociaron con **ALMETEC-CO**.

Se observaron incrementos menores en los valores promedio de ácido úrico, nitrógeno de urea en sangre y creatinina, así como disminuciones menores en los valores promedio de hemoglobina y hematócrito durante el tratamiento con **ALMETEC-CO**.

Hallazgos de laboratorio: Hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipokalemia) incrementos en colesterol y triglicéridos.

## **XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad**

Se evaluó el potencial tóxico de la combinación de **ALMETEC-CO** en estudios de toxicidad oral en dosis repetida por hasta 6 meses en ratas y perros. La mayoría de las observaciones fueron debido a la actividad farmacológica de la combinación y no hubo hallazgos que impedirían la administración a humanos en el nivel de dosificación terapéutico.

### **Mutagénesis**

ALMETEC-CO resultó negativo en una proporción de 20:12.5 en la prueba de mutación inversa bacteriana hasta el máximo recomendado de concentración en placa para los ensayos estándar. El olmesartán medoxomilo y la hidroclorotiazida se probaron individualmente y en proporciones de combinación de 40:12.5, 20:12.5 y 10:12.5 para la actividad clastogénica en el ensayo *in vivo* de aberración cromosómica de pulmón de hámster Chino. Como era de esperarse, se observó una respuesta positiva para cada componente y cada combinación de proporción. Sin embargo, no se detectó sinergismo en la actividad clastogénica entre el olmesartán medoxomilo y la hidroclorotiazida a ninguna proporción de combinación. **ALMETEC-CO** en una proporción de 20:12.5 administrado oralmente resultó negativo en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en eritrocitos de médula ósea de ratones en dosis administradas de hasta 1,935 mg/kg de olmesartán medoxomilo más 1,209 mg/kg de hidroclorotiazida.

### **Carcinogénesis**

No se investigó el potencial carcinogénico de **ALMETEC-CO** ya que no hubo evidencia de efectos carcinogénicos relevantes de los dos componentes individuales bajo condiciones relativas al uso clínico.

### **Teratogénesis**

No hubo evidencia de teratogenicidad en ratones o ratas tratados con las combinaciones de **ALMETEC-CO**. Como era de esperarse con esta clase de medicamento, se observó toxicidad fetal en ratas, evidenciado por reducción en los pesos corporales fetales, cuando fueron tratados con las combinaciones de **ALMETEC-CO** durante la gestación (ver Sección VIII. Embarazo y Lactancia).

### **Reproducción**

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de **ALMETEC-CO** sobre la fertilidad, pero estudios con los componentes individuales no encontraron efectos adversos sobre la fertilidad en roedores.

### XIII. Dosis y Vía de Administración

#### Dosis habitual para adultos

**ALMETEC-CO** se administra una vez al día, con o sin alimentos, en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán medoxomilo ni con hidroclorotiazida solas.

Cuando resulte clínicamente apropiado, debe considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija. Se recomienda el ajuste de la dosis de los componentes individuales. Dependiendo de la respuesta de la presión arterial la dosis puede ajustarse en periodos de 2 a 4 semanas.

#### Edad avanzada

No se recomienda un ajuste de dosis inicial para pacientes de edad avanzada.

#### Insuficiencia renal

Se debe individualizar la terapia dentro de los esquemas de las dosis habituales de **ALMETEC-CO** en pacientes con insuficiencia renal cuya depuración de creatinina es superior a 30 mL/min. No se recomienda el uso de **ALMETEC-CO** en pacientes con enfermedad renal más grave (depuración de creatinina <30 mL/min).

#### Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial para pacientes con insuficiencia hepática.

#### Niños

No se han establecido la seguridad y eficacia de **ALMETEC-CO** en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad.

### XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

No hay información específica disponible sobre los efectos o el tratamiento de la sobredosis de **ALMETEC-CO**. Sólo hay información limitada disponible relativa a la sobredosis con olmesartán medoxomilo en humanos. El efecto más probable de la sobredosis con olmesartán medoxomilo es la hipotensión. La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia con la depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia) y deshidratación como resultado de diuresis excesiva. Los síntomas y signos más comunes de sobredosis son náusea y somnolencia. La hipokalemia puede acentuar las arritmias cardiacas asociadas con el uso simultáneo de glucósidos digitálicos. En el caso de una sobredosis con **ALMETEC-CO**, el tratamiento debe ser de sostén. (Ver Sección VII. PRECAUCIONES GENERALES).

No hay información disponible con relación a si el olmesartán medoxomilo y/o la hidroclorotiazida son dializables.

**XV. Presentación**

**ALMETEC-CO** se encuentra disponible en las siguientes presentaciones:

Caja de cartón con 7, 14 o 28 comprimidos en envase de burbuja de 20mg/12.5mg, 40mg/12.5mg o 40mg/25mg.

**XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento**

Consérvese a no más de 30°C.  
Consérvese la caja bien cerrada.

**XVII. Leyendas de Protección**

Su venta requiere receta médica.  
Prohibida la venta fraccionada del producto.  
No use durante el embarazo, ni lactancia.  
No se deje al alcance de los niños.  
Reporte las sospechas de reacción adversa a: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [dpocmx@merck.com](mailto:dpocmx@merck.com)  
Literatura exclusiva para Médicos.

**XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio**

Schering-Plough, S.A. de C.V.  
Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, C.P.16090, Deleg. Xochimilco, Ciudad de México, México.

**XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría**

Reg. No. 131M2007 SSA IV

**Tracer Number:** MK8332A-MEX-2017-014714