

I. Denominación distintiva

DUOALMETEC®

II. Denominación genérica

Olmesartán / Amlodipino

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Tabletas

DUOALMETEC® es una combinación del antagonista del receptor de angiotensina II, olmesartán medoxomilo, y del bloqueador de canales de calcio, besilato de amlodipino.

DUOALMETEC® está disponible para uso oral como tabletas que contienen, 20mg/5mg, 40mg/5mg o 40mg/10mg de olmesartán medoxomilo/Besilato de amlodipino y como ingredientes inactivos:

Centro: Almidón pre-gelatinizado, celulosa microcristalina silicificada, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Recubrimiento: Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido férrico amarillo /sólo tabletas de 40/5 mg) y óxido férrico rojo (sólo tabletas 40/10 mg).

IV. Indicaciones Terapéuticas

DUOALMETEC® está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial.

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

FARMACOCINÉTICA

Después de la ingesta oral de **DUOALMETEC®**, las concentraciones plasmáticas máximas de olmesartán y de amlodipino se alcanzan en 1.5 horas a 2 horas y 6 a 8 horas, respectivamente. La tasa y extensión de la absorción de los dos principios activos de **DUOALMETEC®** son equivalentes a la tasa y extensión de la absorción posterior a la ingesta de los dos componentes como tabletas separadas. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de olmesartán ni de amlodipino de **DUOALMETEC®**.

Absorción y Distribución

DUOALMETEC®: La farmacocinética de amlodipino y de olmesartán de DUOALMETEC es equivalente a la farmacocinética de amlodipino y de olmesartán cuando son administrados de forma separada. Los alimentos no afectan la farmacocinética de amlodipino ni de olmesartán cuando se administran como **DUOALMETEC®** en sujetos sanos.

Olmesartán medoxomilo

Olmesartán medoxomilo es un profármaco. Se convierte rápidamente a su metabolito activo farmacológicamente, olmesartán, por esterases en la mucosa del intestino y en la sangre portal durante la absorción desde el tracto gastrointestinal. No se ha detectado olmesartán medoxomilo intacto o restos de medoxomilo de cadena lateral intactos en plasma o excrementos. La biodisponibilidad absoluta promedio de olmesartán de una formulación de tableta es de 25.6%.

Se alcanza la concentración plasmática máxima promedio (C_{max}) de olmesartán aproximadamente dentro de 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 hasta cerca de 80 mg.

Los alimentos tienen un efecto mínimo en la biodisponibilidad de olmesartán; por lo tanto, se puede administrar olmesartán medoxomilo con o sin alimentos.

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

Olmesartán está altamente ligado a las proteínas plasmáticas (99.7%), pero el potencial para interacciones de desplazamiento de unión a proteínas clínicamente significativas entre olmesartán y otros principios activos co-administrados es bajo (como se confirma por la ausencia de una interacción clínicamente significativa entre olmesartán medoxomilo y warfarina). La unión de olmesartán a las células sanguíneas es insignificante. El volumen promedio de distribución tras la administración intravenosa es bajo (16 L a 29 L).

Besilato de amlodipino:

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe lentamente del tracto gastrointestinal. La absorción de amlodipino no se ve afectada por la ingesta simultánea de alimentos. Se estima que la biodisponibilidad absoluta del compuesto sin cambios es de 64% a 80%. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan de 6 horas a 12 horas posteriores a las dosis. El volumen de distribución es de alrededor de 20 L/kg. La pK_a de amlodipino es de 8.6. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es aproximadamente de 98%.

Metabolismo y Eliminación

Olmesartán medoxomilo:

La depuración plasmática total de olmesartán es típicamente de 1.3 L/h (CV, 19%) y es relativamente lenta en comparación con el flujo sanguíneo hepático (ca 90 L/h). Con base en la disponibilidad sistémica de 25.6%, puede calcularse que el olmesartán absorbido es depurado tanto por excreción renal como por excreción hepato-biliar. La vida media de eliminación terminal de olmesartán está entre 10 horas y 15 horas después de la dosificación oral múltiple. El estado de equilibrio se alcanza después de las primeras dosis y no hay una acumulación posterior evidente después de 14 días de dosis repetida. La depuración renal es aproximadamente de 0.5 L/h– 0.7 L/h y es independiente de la dosis.

Besilato de amlodipino:

La vida media ($t_{1/2}$) de eliminación plasmática varía de 35 horas a 50 horas. Se alcanzan niveles plasmáticos en estado de equilibrio después de 7 u 8 días consecutivos. Amlodipino se metaboliza de forma extensa a metabolitos inactivos. Cerca del 60% de la dosis administrada se excreta en la orina, de la cual cerca de 10% lo hace en forma de amlodipino sin cambios.

Poblaciones Especiales

Edad avanzada

Los análisis indican que la edad no es un factor predictivo significativo para la depuración de olmesartán. Debido a que la edad está correlacionada con la depuración de creatinina, cualquier efecto aparente de la edad con respecto a la depuración de olmesartán puede explicarse por los cambios en la depuración de creatinina. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada tienen una disminución en la depuración de amlodipino. En pacientes hipertensos, la concentración de olmesartán en el área bajo la curva (ABC) plasmática incrementa en pacientes de edad avanzada (65 años a 75 años de edad) y en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años de edad) en comparación con un grupo de edad más joven. Posterior a la ingesta oral de amlodipino, el tiempo para la concentración plasmática máxima es similar en jóvenes y en pacientes de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, la depuración de amlodipino tiende a declinar, lo que da como resultado incrementos en el ABC y en la $t_{1/2}$ de eliminación.

Pediátrica

No hay información farmacocinética disponible en pacientes pediátricos (menores a 18 años de edad) para olmesartán medoxomilo.

Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal, el ABC de olmesartán en estado de equilibrio, se triplicó aproximadamente en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con controles sanos. Cambios en la concentración plasmática de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. En estos pacientes, amlodipino puede administrarse en una dosis normal. El amlodipino no es dializable.

Insuficiencia Hepática

Los incrementos en los valores del ABC de olmesartán son mayores en pacientes con insuficiencia hepática que en sus controles sanos pareados correspondientes. Los valores de C_{max} promedio de olmesartán son similares en personas sanas y con insuficiencia hepática. Olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La depuración de amlodipino disminuye y la $t_{1/2}$ se prolonga en pacientes con función hepática deteriorada, lo que da como resultado un incremento del ABC de un 60%.

Interacciones Farmacocinéticas de Olmesartán

Agente Secuestrador del 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 $C_{máx}$ y una reducción del 39% en el ABC de olmesartán. Se observaron efectos menores, una reducción del 4% y 15% en la $C_{máx}$ y en el ABC, respectivamente, cuando olmesartán medoxomilo se administró 4 horas previas a clorhidrato de colesevelam (Ver Sección X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

FARMACODINAMIA

DUOALMETEC® es una combinación de un antagonista del receptor de angiotensina II (olmesartán medoxomilo) y un bloqueador de los canales de calcio (besilato de amlodipino). La combinación de estos principios activos tiene un efecto antihipertensivo aditivo, lo que trae como resultado la reducción de la presión arterial a un mayor grado que cualquiera de los componentes por sí solo.

Con la administración oral diaria crónica una vez al día, la efectividad antihipertensiva se mantiene durante al menos 24 horas.

El efecto antihipertensivo de **DUOALMETEC®** fue similar independientemente de la edad y del género, y fue similar en pacientes con o sin diabetes.

En los estudios de seguimiento, se mantuvo el efecto antihipertensivo de **DUOALMETEC®** durante la terapia a largo plazo. Cuando fue necesario, la adición de un diurético (hidroclorotiazida) incrementó el efecto de disminución de la presión arterial de **DUOALMETEC®**.

Olmesartán Medoxomilo

El principio activo olmesartán medoxomilo de **DUOALMETEC®** es un antagonista selectivo del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT₁). Olmesartán medoxomilo se convierte rápidamente a su metabolito farmacológicamente activo, olmesartán. La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y desempeña una función importante en la fisiopatología de la hipertensión. Los efectos de la angiotensina II incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. El olmesartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona de la angiotensina II al bloquear su unión al receptor AT₁ en los tejidos, incluyendo el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. La acción del olmesartán es independiente de la fuente o la ruta de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de angiotensina II (AT₁) a consecuencia del olmesartán resulta en el incremento de los niveles plasmáticos de renina y de las concentraciones de angiotensina I y II, y en alguna disminución de las concentraciones plasmáticas de aldosterona.

En la hipertensión, el olmesartán medoxomilo causa una reducción duradera dependiente de la dosis en la presión arterial. No hay evidencia de hipotensión causada por la primera dosis, de taquifilaxia durante el tratamiento a largo plazo ni de hipertensión de rebote tras la interrupción súbita del tratamiento.

Después de la administración una vez al día a pacientes con hipertensión, olmesartán medoxomilo produce una reducción suave y efectiva de la presión arterial durante el intervalo de dosis de 24 horas. La dosificación una vez al día produjo reducciones en la presión arterial similares a la de la dosificación dos veces al día con la misma dosis diaria total.

Con el tratamiento continuo, las reducciones máximas de la presión arterial se logran 8 semanas después del inicio de la terapia; no obstante, una proporción sustancial del efecto hipotensor ya se observa después de 2 semanas de tratamiento.

Todavía no se conoce el efecto de olmesartán medoxomilo con respecto a la mortalidad y la morbilidad.

Besilato de Amlodipino

El principio activo amlodipino de **DUOALMETEC®** es un bloqueador de los canales de calcio que inhibe la afluencia trans-membrana de los iones de calcio a través de los canales de tipo L dependientes de

potencial, hacia el corazón y el músculo liso. Los datos experimentales indican que el amlodipino se une tanto a sitios de unión dihidropiridina como a los no dihidropiridínicos. El amlodipino es relativamente vaso-selectivo, con un mayor efecto sobre las células del músculo liso vascular que sobre las células del músculo cardíaco. El efecto antihipertensivo de amlodipino deriva de un efecto relajante directo sobre el músculo liso arterial, lo que conduce a una disminución de la resistencia periférica y, por tanto, de la presión arterial.

En los pacientes hipertensos, el amlodipino produce una disminución duradera en la presión arterial, dependiente de la dosis. No hay evidencia de una hipotensión causada por la primera dosis, de taquifilaxia durante el tratamiento a largo plazo ni de hipertensión de rebote tras la interrupción abrupta del tratamiento.

Después de la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, el amlodipino produce una reducción efectiva de la presión arterial en las posiciones supina, sentada y de pie. El uso crónico de amlodipino no se asocia con cambios significativos en la frecuencia cardíaca o en los niveles plasmáticos de catecolaminas. En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino reducen la resistencia vascular renal e incrementan la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal efectivo, sin cambiar la fracción de filtración o proteinuria.

Los estudios epidemiológicos demuestran que el tratamiento a largo plazo con la monoterapia de amlodipino reduce el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovasculares.

VI. Contraindicaciones

- **DUOALMETEC®** está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de la tableta o a los derivados de dihidropiridina.
- **DUOALMETEC®** está contraindicado en pacientes embarazadas. Cuando se detecte el embarazo, debe suspenderse lo más pronto posible la administración de **DUOALMETEC®** (Ver Sección VIII. *RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA*).
- No administrar conjuntamente aliskiren con **DUOALMETEC®** a pacientes con diabetes (Ver Sección X. *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO*).

VII. Precauciones Generales

Pacientes con Hipovolemia o Deficiencia de Sodio

Puede presentarse hipotensión sintomática en pacientes con deficiencias de volumen y/o sodio por una terapia diurética fuerte, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómito, especialmente después de recibir la primera dosis. Se recomienda corregir esta condición antes de la administración de **DUOALMETEC®** o una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.

Otras Condiciones con Estimulación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema, tales como antagonistas del receptor de angiotensina II, se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o bien, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

Hipertensión Renovascular

Hay un mayor riesgo de insuficiencia renal e hipotensión graves cuando se trata a pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Desequilibrio electrolítico

DUOALMETEC contiene olmesartán, un fármaco que inhibe al sistema renina-angiotensina (RAS, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que inhiben el RAS pueden ocasionar hiperkalemia. Monitoree periódicamente los electrolitos séricos.

Enteropatía Similar a la Enfermedad Celíaca

Se ha reportado diarrea crónica, grave con pérdida significativa 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 **DUOALMETEC®** en casos en donde no se identifique otra etiología.

Insuficiencia Renal y Trasplante de Riñón

No hay experiencia acerca de la administración de **DUOALMETEC®** en pacientes con un trasplante de riñón reciente o en pacientes con insuficiencia renal terminal (por ej. depuración de creatinina <12 mL/min).

Insuficiencia Hepática

Debido a que el amlodipino es ampliamente metabolizado por el hígado, la exposición a amlodipino y olmesartán medoxomilo incrementa en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se administre **DUOALMETEC®** en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se recomienda el uso de **DUOALMETEC®** en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Enfermedad Coronaria Obstructiva Grave

Al igual que con el resto de los vasodilatadores, se recomienda un especial cuidado en los pacientes que sufren de estenosis de la válvula aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo

DUOALMETEC® puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Como precaución, no debe usarse **DUOALMETEC®** durante el primer trimestre del embarazo. La paciente debe cambiar a un medicamento alternativo y adecuado antes de un embarazo planeado. Si ocurre un embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse **DUOALMETEC®** tan pronto como sea posible. No hay experiencia con el uso de **DUOALMETEC®** en mujeres embarazadas.

Olmesartán medoxomilo está contraindicado en el segundo y tercer trimestres del embarazo. Durante el segundo y tercer trimestres de embarazo, las sustancias que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daño (hipotensión, alteración de la función renal, oliguria y/o anuria, oligohidramnios, hipoplasia craneal, retraso del crecimiento intrauterino) y muerte en fetos y neonatos. También se reportaron casos de hipoplasia pulmonar, anomalías faciales y contracciones de las extremidades. Estudios experimentales en animales con olmesartán medoxomilo han demostrado, además, que puede ocurrir daño renal en la última fase fetal y en la neonatal.

Los datos de un número limitado de embarazos expuestos no indican que el amlodipino u otros antagonistas de los receptores de calcio tengan un efecto nocivo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de parto prolongado.

Si la paciente utiliza **DUOALMETEC®** durante el embarazo o si se embaraza mientras toma **DUOALMETEC®**, se le debe informar acerca del peligro potencial para el feto. Si hubo exposición a **DUOALMETEC®** desde el segundo trimestre en adelante, se recomienda realizar ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los recién nacidos expuestos intrauterinamente a los antagonistas de la angiotensina II, deben ser estrechamente monitoreados para detectar la aparición de hipotensión, oliguria e hiperkalemia.

Lactancia

Se desconoce si los componentes olmesartán medoxomilo o amlodipino de **DUOALMETEC®** se excretan en la leche humana, pero el olmesartán se secreta a una baja concentración en la leche de ratas lactantes. Debido a los potenciales efectos adversos sobre el lactante, se debe tomar una decisión sobre suspender la lactancia o suspender el uso del medicamento.

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

DUOALMETEC®

La incidencia general de eventos adversos con el tratamiento con **DUOALMETEC®** no fue distinta a la observada con el placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron leves.

Los efectos indeseables más comunes fueron mareo, cefalea, edema y fatiga.

Edema

El edema es un efecto conocido que depende de la dosis del amlodipino. La incidencia del edema fue significativamente más baja en pacientes que recibieron **DUOALMETEC®** que en aquéllos que recibieron 10 mg de amlodipino solo. En todos los grupos de tratamiento, la frecuencia de edema fue generalmente más alta en las mujeres que en los varones.

Los efectos indeseables menos comunes incluyeron hipotensión, hipotensión ortostática, erupción cutánea, palpitaciones y poliaquiuria.

Los eventos adversos reportados previamente con uno de los componentes individuales pueden ser eventos adversos potenciales para **DUOALMETEC®**, aun cuando no se hayan observado en estudios clínicos con este producto.

Olmesartán Medoxomilo

En estudios clínicos, el tratamiento con olmesartán medoxomilo fue bien tolerado, con una incidencia de eventos adversos similar a la observada con el placebo. Los eventos fueron generalmente leves, transitorios y sin relación con la dosis de olmesartán medoxomilo. La frecuencia general de eventos adversos no estuvo relacionada con la dosis. Los análisis de los grupos por género, edad y raza no demostraron diferencias entre los pacientes tratados con placebo y con olmesartán medoxomilo. Comúnmente se ha reportado mareo (incidencia de $\geq 1\%$ a $< 10\%$) en estudios clínicos con olmesartán medoxomilo.

En 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, incremento en las enzimas hepáticas, aumento de la creatinina sanguínea, hiperkalemia, mialgia y condiciones asténicas tales como astenia, fatiga, letargo, malestar general.

Besilato de Amlodipino

La mayoría de las reacciones adversas reportadas durante el tratamiento con amlodipino fueron leves o moderadas en intensidad. Los efectos indeseables más comunes fueron cefalea, edema, mareo, enrojecimiento facial y palpitaciones.

En la experiencia posterior a la comercialización se ha reportado ginecomastia con poca frecuencia como una reacción adversa, cuya relación de causalidad es incierta. En la experiencia posterior a la comercialización, se ha reportado ictericia y elevación de las enzimas hepáticas (en su mayoría consistentes con colestasis o hepatitis), asociadas con el uso de amlodipino y en algunos casos lo suficientemente graves como para requerir hospitalización.

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

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

DUOALMETEC®

El efecto hipotensor de **DUOALMETEC®** puede verse incrementado por su uso concomitante con otros medicamentos antihipertensivos (por ej., alfa bloqueadores, diuréticos).

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con **DUOALMETEC®** y otros fármacos; no obstante, se han realizado estudios con los componentes individuales, olmesartán medoxomilo y amlodipino de **DUOALMETEC®**, tal como se describe a continuación.

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. Monitorear la presión sanguínea, la función renal y los electrolitos en pacientes con olmesartán y otros agentes que afectan al RAS.

Uso con aliskiren

No administrar conjuntamente aliskiren con olmesartán medoxomilo en pacientes con diabetes (consultar la Sección V) debido a que su uso dual se asocia con un aumento en los riesgos 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. Se deberá vigilar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes con olmesartán y otros agentes que afecten al RAS.

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 BRAs, incluyendo olmesartán, puede verse atenuado por los AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2.

Uso con Clorhidrato de Colesevelam

La administración simultánea del agente secuestrador de 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).

Besilato de amlodipino

Uso Concomitante que Requiere Precaución

- Inhibidores del CYP3A4 (por ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir): Un estudio en pacientes de edad avanzada mostró que diltiazem inhibe el metabolismo del amlodipino, probablemente a través de CYP3A4, ya que las concentraciones plasmáticas de amlodipino incrementaron aproximadamente un 50% y, en consecuencia, se incrementó su efecto. No puede excluirse la posibilidad de que inhibidores del CYP3A4 más potentes (por ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pudieran incrementar la concentración plasmática de amlodipino en mayor grado que diltiazem.
- Inductores del CYP3A4 (por ej., anticonvulsivos [tales como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum): la administración

concomitante de CYP3A4 puede reducir la concentración plasmática de amlodipino. Se indica un monitoreo clínico, con posible ajuste de la dosificación de amlodipino durante el tratamiento con el inductor de CYP3A4 y después de su retiro.

- *Simvastatina*: La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio como resultado un aumento de 77% en la exposición a simvastatina en comparación con simvastatina sola. Limitar la dosis de simvastatina a 20 mg al día en pacientes que toman amlodipino.
- *Tacrolimus*: La co-administración de amlodipino con tacrolimus puede incrementar la exposición a tacrolimus. Debido a que DUOALMETEC contiene amlodipino, monitoree los niveles sanguíneos de tacrolimus durante el uso concomitante.
- *Ciclosporina*: En un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal, se observó un incremento promedio de 40% en los niveles valle de ciclosporina en presencia de amlodipino. La co-administración de amlodipino con ciclosporina puede incrementar la exposición a la ciclosporina. Debido a que DUOALMETEC contiene amlodipino, monitoree las concentraciones valle de ciclosporina durante el uso concomitante.

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

No se han reportado hasta la fecha.

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

El mecanismo de acción antihipertensiva de amlodipino (un efecto relajante directo en el músculo liso vascular) se diferencia, y es complementario al de olmesartán medoxomilo (un antagonista del receptor de angiotensina II de acción prolongada). Además, con base en el perfil de toxicidad no clínica de cada fármaco, no se espera una exacerbación de la toxicidad para la combinación, ya que cada sustancia tiene diferentes objetivos, por ej., los riñones para olmesartán medoxomilo y el corazón para el amlodipino. Un estudio de toxicidad de dosis repetidas con duración de 3 meses, realizado en ratas, demostró que la administración combinada de olmesartán medoxomilo y amlodipino ni aumentó la toxicidad existente y previamente reportada, ni tampoco indujo nuevas toxicidades, y tampoco se observaron efectos toxicológicamente sinérgicos.

No se han llevado a cabo estudios adicionales de mutagenicidad, carcinogenicidad o toxicidad reproductiva para **DUOALMETEC®**, con base en el conocido perfil de seguridad de los compuestos individuales.

XIII. Dosis y Vía de Administración

Dosis Habitual para Adultos

La dosis recomendada de **DUOALMETEC®** es de 1 tableta diaria, con o sin alimentos.

Por comodidad, los pacientes que reciben olmesartán medoxomilo y amlodipino en tabletas separadas pueden cambiarse a tabletas de **DUOALMETEC®** que contengan las mismas dosis de los fármacos.

Cuando resulte clínicamente apropiado, se debe considerar el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija. Se recomienda realizar un ajuste gradual de la dosis.

Cuando sea necesario, se puede agregar un diurético tiazídico al tratamiento con **DUOALMETEC®**.

Edad Avanzada

No se necesita un ajuste de la dosis recomendada para pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia Renal

No se necesita un ajuste de la dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se recomienda el uso de **DUOALMETEC®** en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatina <20 mL/min).

Insuficiencia Hepática

Debe usarse **DUOALMETEC®** con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se recomienda **DUOALMETEC®** en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Niños

No se recomienda **DUOALMETEC®** en niños y adolescentes menores a los 18 años de edad, debido a la falta de información en torno a la seguridad y eficacia.

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

Síntomas

La dosis máxima de **DUOALMETEC®** es de 40/10 mg una vez al día. No hay información sobre la sobredosis con **DUOALMETEC®** en humanos. El efecto más probable de la sobredosis con olmesartán medoxomilo es la hipotensión. Puede esperarse que la sobredosis con amlodipino ocasione una vasodilatación periférica excesiva con una marcada hipotensión y posiblemente una taquicardia refleja.

Se ha reportado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, que puede llegar inclusive a un choque con resultado mortal.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis con **DUOALMETEC®**, el tratamiento debe ser de sostén.

Debido a que amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis resulte beneficiosa. Se desconoce la dializabilidad de olmesartán.

XV. Presentación

DUOALMETEC® se encuentra disponible en las siguientes presentaciones:

- Caja de cartón con 7, 14 o 28 tabletas con 20mg de Olmesartán Medoxomilo / 5mg de Amlodipino
- Caja de cartón con 7, 14 o 28 tabletas con 40mg de Olmesartán Medoxomilo / 5mg de Amlodipino
- Caja de cartón con 7, 14 o 28 tabletas con 40mg de Olmesartán Medoxomilo / 10mg de Amlodipino

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a no más de 30°C

XVII. Leyendas de Protección

Su venta requiere receta médica.

No se deje alcance de los niños.

No se use durante el embarazo, ni en la lactancia.

No se use en menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa a: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y 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. 272 M2012 SSA

Tracer Number: MK8332B-MEX-2016-013192