

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 40 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 40 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 20 mg/5 mg/12,5 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo, 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 9,5 mg de lactosa.

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 40 mg/5 mg/12,5:

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo, 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 14,25 mg de lactosa.

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 40 mg/10 mg/12,5:

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo, 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 14,25 mg de lactosa.

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 40 mg/5 mg/25:

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo, 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 19 mg de lactosa.

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 40 mg/10 mg/25:

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo, 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 19 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 20 mg/5 mg/12,5 mg:

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco-anaranjado, redondos, de aproximadamente 8,0 mm de diámetro, biselados, grabados con "OC1" en una cara y lisos en la otra.

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 40 mg/5 mg/12,5:

Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo claro, redondos, de aproximadamente 9,50 mm de diámetro, biselados, grabados con "OC2" en una cara y lisos en la otra.

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 40 mg/10 mg/12,5:

Comprimidos recubiertos con película, de color rojo teja, redondos, de aproximadamente 9,50 mm de diámetro biselados, grabados con "OC4" en una cara y lisos en la otra.

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 40 mg/5 mg/25:

Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo claro, ovalados, de aproximadamente 15,0 mm de diámetro y 7,0 mm de anchura, biselados, grabados con "OC3" en una cara y lisos en la otra.

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Stadapharma 40 mg/10 mg/25:

Comprimidos recubiertos con película, de color rojo teja, ovalados, de aproximadamente 15,0 mm de diámetro y 7,0 mm de anchura biselados, grabados con "OC5" en una cara y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Tratamiento de sustitución

Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos, cuya presión arterial está controlada adecuadamente con la combinación de olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida, en formulaciones de un solo componente, administradas de forma concomitante a dosis terapéuticas equivalentes.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis recomendada de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida es de 1 comprimido al día.

Tratamiento de sustitución

Los pacientes controlados con dosis estables de olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida tomadas a la vez, como una formulación de un solo componente pueden cambiara olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida que contenga la misma dosis de los componentes.

La dosis máxima recomendada de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida es 40 mg/10 mg/25 mg al día.

Pacientes de edad avanzada (Mayores de 65 años)

En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución, incluyendo un control más frecuente de la presión arterial, especialmente con la dosis máxima al día de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/25 mg.

En pacientes de edad avanzada el aumento de la dosis debe realizarse con precaución (ver secciones 4.4 y 5.2).

Se dispone de muy pocos datos sobre el uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida en pacientes de 75 años o mayores. Se recomienda extremar las precauciones, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial.

Insuficiencia renal

La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 20 mg/5 mg/12,5 mg, dada la limitada experiencia con la dosis de 40 mg de olmesartán medoxomilo en este grupo de pacientes.

Se aconseja una monitorización de las concentraciones séricas de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada la dosis máxima no debe superar olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 20 mg/5 mg/12,5 mg una vez al día. Se recomienda un control estricto de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática.

Al igual que con todos los antagonistas del calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con alteración de la función hepática y no se han establecido recomendaciones posológicas. Por tanto, olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida se debe administrar con precaución en estos pacientes. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática, el tratamiento con amlodipino debe iniciarse con la dosis más baja, que tiene que ajustarse lentamente.

El uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2), colestasis u obstrucción biliar (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida no está recomendado para uso en pacientes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (p. ej., un vaso de agua). El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día.

Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida se puede tomar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina, o a sustancias derivadas de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida), o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia renal grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos biliares obstructivos (ver sección 5.2).

Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

El uso concomitante de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

Debido al componente amlodipino, olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con:

- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Hipotensión grave.
- Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis de la aorta de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca inestable hemodinámicamente, después de infarto agudo de miocardio.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con hipovolemia o depleción de sodio:

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, como resultado de un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se recomienda corregir estos trastornos antes de administrar olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida, o una supervisión médica al comienzo del tratamiento.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

Hipertensión renovascular:

El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcional, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

Se recomienda realizar controles periódicos de las concentraciones séricas de potasio y creatinina cuando olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida se utilice en pacientes con insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver secciones 4.2, 4.3, 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diuréticos.

No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (aclaramiento de creatinina < 12 ml/min).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Insuficiencia hepática:

La exposición a amlodipino y olmesartán medoxomilo es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva.

Se debe tener precaución cuando se administra olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima de olmesartán medoxomilo no debe exceder de 20 mg (ver sección 4.2).

En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino deberá iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

El uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis u obstrucción biliar (ver sección 4.3).

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:

Debido al componente amlodipino de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida, al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario:

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida en dichos pacientes.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales en pacientes diabéticos (ver sección 4.5). Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son reacciones adversas asociadas al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Al igual que en todos los casos en los que el paciente recibe terapia diurética, se deberán efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos (ver sección 4.8).

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH (ver sección 4.5).

Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT₁) a causa del componente olmesartán medoxomilo de

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos, que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (p. ej., heparina), debe realizarse con precaución (ver sección 4.5) y con un control frecuente de los niveles de potasio.

No hay evidencia de que olmesartán medoxomilo reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presentan edemas.

Litio:

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida y litio (ver sección 4.5).

Insuficiencia cardíaca:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se deben prever cambios en la función renal en individuos susceptibles.

En pacientes con insuficiencia cardíaca grave, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo (ver sección 5.1). Los antagonistas de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Enteropatía tipo esprúe:

Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (p. ej., un gastroenterólogo).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrática que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir la ingesta del medicamento tan rápidamente

como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Embarazo:

No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica (ver secciones 4.3 y 4.6).

Población pediátrica:

Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada, el incremento de la dosis se debe realizar con precaución (ver sección 5.2).

Fotosensibilidad:

Se han descrito reacciones de fotosensibilidad con los diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Si se produce reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesario continuar con la administración del diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a rayos UVA artificiales.

Cáncer de piel no-melanoma

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

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Otros:

Al igual que ocurre con cualquier medicamento antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos.

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Al igual que ocurre con todos los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, ver también sección 5.1.

Uso en deportistas:

El uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida puede producir resultados positivos en los controles de dopaje, debido a la hidroclorotiazida.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones potenciales relacionadas con la combinación olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado

Litio:

Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, raramente, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida y litio (ver sección 4.4). Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución

Baclofeno:

Puede potenciar el efecto antihipertensivo.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:

Los AINE (p. ej., ácido acetilsalicílico (> 3g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo: pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida) la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de fármacos que inhiben la ciclo-oxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente de forma periódica.

Uso concomitante a tener en cuenta

Amifostina:

Puede potenciar el efecto antihipertensivo.

Otros agentes antihipertensivos:

El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:

Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo:

Uso concomitante no recomendado

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (p. ej., heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico (ver sección 4.4). Si un medicamento que afecta al potasio tiene que prescribirse en combinación con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida, se aconseja monitorizar los niveles séricos de potasio.

Información adicional

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:

La administración concomitante con colesevelam hidrocloreto, agente secuestrador de ácidos biliares, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t_{1/2}. La administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloreto, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloreto (ver sección 5.2).

Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio).

Olmesartán medoxomilo no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina.

La administración conjunta de olmesartán medoxomilo y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.

Olmesartán no produjo efectos inhibitorios *in vitro* clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo o fue mínimo el efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas.

Interacciones potenciales relacionadas con el componente amlodipino:

Uso concomitante con precaución

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Inhibidores CYP3A4:

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. El efecto clínico de estas variaciones en la farmacocinética puede ser más pronunciado en los pacientes de edad avanzada. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes, y puede requerirse un ajuste de dosis.

Inductores CYP3A4

No hay datos disponibles sobre el efecto de los inductores del CYP3A4 sobre amlodipino.

El uso concomitante de inductores del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, *hipericum perforatum*) puede reducir las concentraciones plasmáticas de amlodipino. Amlodipino debe usarse con precaución junto con los inductores del CYP3A4.

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto hipotensor.

Dantroleno (perfusión): En animales, tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales de calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos:

El efecto reductor de la presión arterial de amlodipino se adiciona al efecto reductor de la presión arterial de otros medicamentos antihipertensivos.

En estudios de interacción clínica, amlodipino no tuvo efecto sobre la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

Simvastatina: la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.

Tacrolimus: existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando éste se administra de forma conjunta con amlodipino pero no se conoce con exactitud el mecanismo farmacocinético de esta interacción. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.

Ciclosporina: en un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal se observó un aumento medio del 40% de los niveles valle de ciclosporina cuando se administraba conjuntamente con amlodipino. La administración conjunta de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida con ciclosporina puede aumentar la exposición a ciclosporina. Se deben monitorizar los niveles valle de ciclosporina durante su uso concomitante y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:

El efecto reductor de potasio de la hidroclorotiazida (ver sección 4.4) puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (p. ej., otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución

Sales de calcio:

Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, debe controlarse el calcio sérico y ajustar convenientemente la dosis de calcio.

Resinas colestiramina y colestipol:

La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Glucósidos digitálicos:

La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:

Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (p. ej., glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de Clase Ia (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (p. ej., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (p. ej., bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)

Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (p. ej., tubocurarina):

El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.

Agentes anticolinérgicos (p. ej., atropina, biperideno):

Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

Antidiabéticos (agentes orales e insulina):

El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del fármaco antidiabético (ver sección 4.4).

Metformina:

La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido:

El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Aminas presoras (p. ej., noradrenalina):

El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (p. ej., probenecid, sulfinpirazona y alopurinol):

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Amantadina:

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Agentes citotóxicos (p. ej., ciclofosfamida, metotrexato):

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Salicilatos:

En caso de dosis altas de salicilatos, la hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.

Metildopa:

Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Ciclosporina:

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota.

Tetraciclinas:

La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4). Dado los efectos que tienen los componentes individuales de esta combinación sobre el embarazo, no se recomienda el uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4).

Olmesartán medoxomilo

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de la angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en el ser humano (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver también sección 5.3).

Si se ha producido exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo.

Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión (ver también secciones 4.3 y 4.4).

Amlodipino

Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3)

Hidroclorotiazida

La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base a los mecanismos de acción farmacológicos de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placenta y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe usar en edema gestacional, hipertensión gestacional o pre-eclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe usar para hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras, en las que no se pueden usar otros tratamientos.

Lactancia

Debido a que no hay información disponible sobre el uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida durante la lactancia, no se recomienda olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

Los datos disponibles de estudios con animales indican que olmesartán se excreta en la leche animal (ver sección 5.3). No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana. Se desconoce si amlodipino se excreta en la leche materna. Otros antagonistas del calcio similares, de tipo dihidropiridina, sí se excretan en la leche materna.

La hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se toma olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida durante la lactancia, la dosis deben ser lo más baja posible.

Fertilidad

En algunos pacientes tratados con bloqueadores de los canales de calcio se han notificado cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides.

Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad.

En un estudio en ratas se encontraron reacciones adversas en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos, dolor de cabeza, náuseas o fatiga, y que estos síntomas pueden disminuir la capacidad para reaccionar. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida en ensayos clínicos en 1.022 pacientes que recibieron olmesartán medoxomilo en combinación con amlodipino e hidroclorotiazida.

En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos, de los estudios de seguridad post-autorización y de las notificaciones espontáneas para los componentes individuales olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida, en base al perfil de seguridad conocido de los componentes individuales.

Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida y los componentes individuales

| MedDRA Clasificación por órganos y sistemas | Reacciones adversas | Frecuencia | | |
|--|---|----------------|------------|----------------|
| | | Olmesartán | Amlodipino | HCTZ |
| Infecciones e infestaciones | Infección del tracto urinario | Frecuente | | |
| | Sialoadenitis | | | Rara |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) | Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) | | | No conocida |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Leucopenia | | Muy rara | Rara |
| | Trombocitopenia | Poco frecuente | Muy rara | Rara |
| | Depresión de la médula ósea | | | Rara |
| | Neutropenia/ Agranulocitosis | | | Rara |
| | Anemia hemolítica | | | Rara |
| | Anemia aplástica | | | Rara |
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacción anafiláctica | Poco frecuente | | |
| | Hipersensibilidad al medicamento | | Muy rara | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hiperpotasemia | Rara | | |
| | Hipopotasemia | | | Frecuente |
| | Anorexia | | | Poco frecuente |
| | Glucosuria | | | Frecuente |
| | Hipercalcemia | | | Frecuente |
| | Hiperglucemia | | Muy rara | Frecuente |
| | Hipomagnesemia | | | Frecuente |
| | Hiponatremia | | | Frecuente |
| | Hipocloremia | | | Frecuente |
| | Hipertrigliceridemia | Frecuente | | Muy frecuente |
| | Hipercolesterolemia | | | Muy frecuente |
| | Hiperuricemia | Frecuente | | Muy frecuente |
| | Alcalosis hipoclorémica | | | Muy rara |
| Hiperamilasemia | | | Frecuente | |
| Trastornos | Estado confusional | | Rara | Frecuente |

| | | | | |
|-------------------------------------|--|----------------|----------------|----------------|
| psiquiátricos | Depresión | | Poco frecuente | Rara |
| | Apatía | | | Rara |
| | Irritabilidad | | Poco frecuente | |
| | Inquietud | | | Rara |
| | Cambios de humor incluyendo ansiedad) | | Poco frecuente | |
| | Alteraciones del sueño incluyendo insomnio) | | Poco frecuente | Rara |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareo | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| | Cefalea | Frecuente | Frecuente | Rara |
| | Disgeusia | | Poco frecuente | |
| | Hipertonía | | Muy rara | |
| | Hipoestesia | | Poco frecuente | |
| | Parestesia | | Poco frecuente | Rara |
| | Neuropatía periférica | | Muy rara | |
| | Somnolencia | | Frecuente | |
| | Síncope | | Poco frecuente | |
| | Convulsiones | | | Rara |
| | Pérdida de apetito | | | Poco frecuente |
| | Temblor | | Poco frecuente | |
| Trastornos oculares | Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa) | | Frecuente | Rara |
| | Disminución de lagrimeo | | | Rara |
| | Empeoramiento de la miopía | | | Poco frecuente |
| | Xantopsia | | | Rara |
| | Miopía aguda, y glaucoma agudo de ángulo cerrado (ver sección 4.4) | | | No conocida |
| | Derrame coroideo | | | No conocida |
| Trastornos del oído y del laberinto | Vértigo | Poco frecuente | | Rara |
| | Tinnitus | | Poco frecuente | |
| Trastornos cardiacos | Palpitaciones | | Frecuente | |
| | Infarto de miocardio | | Muy rara | |
| | Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular) | | Poco frecuente | Rara |

| | | | | |
|---|---|----------------|---|----------------|
| | Angina de pecho | Poco frecuente | Poco frecuente (incluyendo agravamiento de la angina de pecho). | |
| Trastornos vasculares | Hipotensión | Rara | Poco frecuente | |
| | Sofocos | | Frecuente | |
| | Hipotensión ortostática | | | Poco frecuente |
| | Vasculitis (incluyendo angeítis necrotizante) | | Muy rara | Rara |
| | Trombosis | | | Rara |
| | Embolismo | | | Rara |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Tos | Frecuente | Poco frecuente | |
| | Bronquitis | Frecuente | | |
| | Disnea | | Frecuente | Rara |
| | Faringitis | Frecuente | | |
| | Rinitis | Frecuente | Poco frecuente | |
| | Pneumonía intersticial aguda | | | Rara |
| | Distres respiratorio | | | Poco frecuente |
| | Edema pulmonar | | | Rara |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | Frecuente | | Frecuente |
| | Náuseas | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| | Estreñimiento | | | Frecuente |
| | Sequedad de boca | | Poco frecuente | |
| | Dolor abdominal | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| | Alteración de los hábitos del intestino incluyendo diarrea y estreñimiento) | | Frecuente | |
| | Meteorismo | | | Frecuente |
| | Dispepsia | Frecuente | Frecuente | |
| | Gastritis | | Muy rara | |
| | Irritación gástrica | | | Frecuente |
| | Gastroenteritis | Frecuente | | |
| | Hiperplasia gingival | | Muy rara | |
| | Ileo paralítico | | | Muy rara |
| | Pancreatitis | | Muy rara | Rara |
| | Vómitos | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| Enteropatía tipo esprúe (ver sección 4.4) | Muy rara | | | |
| Trastornos | Hepatitis | | Muy rara | |

| | | | | |
|--|---|----------------|----------------|----------------|
| hepatobiliares | Ictericia (ictericia colestática intrahepática) | | Muy rara | Rara |
| | Colecistitis aguda | | | Rara |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia | | Poco frecuente | |
| | Angioedema | Rara | Muy rara | |
| | Dermatitis alérgica | Poco frecuente | | |
| | Eritema multiforme | | Muy rara | |
| | Eritema | | | Poco frecuente |
| | Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo | | | Rara |
| | Exantema | Poco frecuente | Poco frecuente | |
| | Dermatitis exfoliativa | | Muy rara | |
| | Hiperhidrosis | | Poco frecuente | |
| | Reacciones de fotosensibilidad | | Muy rara | Poco frecuente |
| | Prurito | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| | Púrpura | | Poco frecuente | Poco frecuente |
| | Edema de Quincke | | Muy rara | |
| | Erupción | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| | Reactivación de lupus eritematoso cutáneo | | | Rara |
| | Necrolisis epidérmica tóxica (NET) | | | Rara |
| | Decoloración de la piel | | Poco frecuente | |
| | Síndrome de Stevens-Johnson | | Muy rara | |
| Urticaria | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Espasmo muscular | Rara | Frecuente | |
| | Debilidad muscular | | | Rara |
| | Inflamación de los tobillos | | Frecuente | |
| | Artralgia | | Poco frecuente | |
| | Artritis | Frecuente | | |
| | Dolor de espalda | Frecuente | Poco frecuente | |
| | Paresia | | | Rara |
| | Mialgia | Poco frecuente | Poco frecuente | |
| | Dolor óseo | Frecuente | | |

| | | | | |
|---|------------------------------------|----------------|---|----------------|
| Trastornos renales y urinarios | Aumento de la frecuencia miccional | | Poco frecuente | |
| | Insuficiencia renal aguda | Rara | | |
| | Hematuria | Frecuente | | |
| | Trastorno de la micción | | Poco frecuente | |
| | Nocturia | | Poco frecuente | |
| | Nefritis intersticial | | | Rara |
| | Insuficiencia renal | Rara | | Rara |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Disfunción eréctil | | Poco frecuente | Poco frecuente |
| | Ginecomastia | | Poco frecuente | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia | Poco frecuente | Frecuente | |
| | Edema periférico | Frecuente | | |
| | Fatiga | Frecuente | Frecuente | |
| | Dolor torácico | Frecuente | Poco frecuente | |
| | Fiebre | | | Rara |
| | Síntomas de tipo gripal | Frecuente | | |
| | Letargia | Rara | | |
| | Malestar | Poco frecuente | Poco frecuente | |
| | Edema | | Muy frecuente | |
| | Dolor | Frecuente | Poco frecuente | |
| | Edema facial | Poco frecuente | | |
| Exploraciones complementarias | Aumento de creatinina en sangre | Rara | | Frecuente |
| | Aumento de urea en sangre | Frecuente | | Frecuente |
| | Elevación de enzimas hepáticas | Frecuente | Muy raras (sobre todo en casos de colestasis) | |
| | Aumento de creatina fosfoquinasa | Frecuente | | |
| | Disminución de peso | | Poco frecuente | |
| | Aumento de peso | | Poco frecuente | |

Se han notificado casos aislados de rabdomiolisis en asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de angiotensina II. Se han notificado casos aislados de síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con amlodipino.

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia post-comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán medoxomilo y amlodipino y no

notificadas para olmesartán medoxomilo en monoterapia o amlodipino en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 2):

| Tabla 2: Combinación de olmesartán medoxomilo y amlodipino | | |
|---|-------------------|-------------------------------------|
| Clasificación de órganos del sistema | Frecuencia | Reacciones adversas |
| Trastornos del sistema inmunológico | Rara | Hipersensibilidad al medicamento |
| Trastornos gastrointestinales | Poco frecuente | Dolor del tracto superior abdominal |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Poco frecuente | Disminución de la libido |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Frecuente | Edema depresible |
| | Poco frecuente | Letargia |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Poco frecuente | Dolor en las extremidades |
| Trastornos del sistema nervioso | Poco frecuente | Mareo postural |
| Trastornos cardíacos | Poco frecuente | Taquicardia |
| Trastornos renales y urinarios | Poco frecuente | Polaquiuria |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Poco frecuente | Hiperpotasemia |
| Exploraciones complementarias | Poco frecuente | Aumento de ácido úrico en sangre |

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia post-comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida y no notificadas para olmesartán medoxomilo en monoterapia o hidroclorotiazida en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 3):

| Tabla 3: Combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida | | |
|--|-------------------|---|
| Clasificación de órganos del sistema | Frecuencia | Reacciones adversas |
| Trastornos del sistema nervioso | Rara | Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco frecuente | Eczema |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Poco frecuente | Dolor en las extremidades |
| Exploraciones complementarias | Rara | Pequeñas disminuciones de los valores medios de hemoglobina y hematocrito Aumento de ácido úrico en sangre |
| | Poco frecuente | Disminución de potasio en sangre Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de gamma glutamil transferasa Aumento de aspartato aminotransferasa |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

La dosis máxima de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida es 40 mg/10 mg/25 mg una vez al día. No hay información acerca de sobredosis con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida en el hombre. El efecto más probable de sobredosificación con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida es hipotensión.

Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán medoxomilo son hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vagal).

La sobredosis con amlodipino puede conducir a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, incluyendo shock con resultado de muerte.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación debido a la diuresis excesiva.

Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia.

La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento

En caso de sobredosis con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas.

Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingesta de amlodipino ha demostrado que puede reducir considerablemente la absorción de amlodipino.

La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida, requiere el apoyo activo del sistema cardiovascular, incluyendo la monitorización estrecha del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades, y control del volumen circulante y de la excreción de orina. Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y líquidos.

Como amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. No hay información sobre la dializabilidad de olmesartán o hidroclorotiazida.

No se ha establecido el grado de eliminación de olmesartán e hidroclorotiazida mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II, bloqueantes de los canales del calcio y diuréticos.

Código ATC: C09DX03.

Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida es una combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, olmesartán medoxomilo, un bloqueante de los canales del calcio, amlodipino besilato, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La combinación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, disminuyendo la presión arterial en mayor grado que cada componente por separado.

Olmesartán medoxomilo es un antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (tipo AT₁) activo por vía oral. La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel fundamental 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. Olmesartán bloquea los efectos vasoconstrictor y secretor de aldosterona de la angiotensina II mediante el bloqueo de su unión al receptor AT₁ en los tejidos, incluyendo la musculatura lisa vascular y la glándula suprarrenal. La acción de olmesartán es independiente del origen o la ruta de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT₁) produce aumento de los niveles plasmáticos de renina y de las concentraciones de angiotensina I y II, y disminución de las concentraciones plasmáticas de aldosterona.

En hipertensión, olmesartán medoxomilo produce una disminución dosis-dependiente y de larga duración de la presión arterial. No hay indicios de hipotensión tras la primera dosis, ni de taquifilaxia durante el tratamiento prolongado, ni de efecto hipertensivo de rebote tras la interrupción del tratamiento.

La administración una vez al día de olmesartán medoxomilo proporciona una disminución eficaz y gradual de la presión arterial durante el intervalo de dosis de 24 horas. La administración una vez al día produjo una disminución de la presión arterial similar a la de la administración dos veces al día con la misma dosis total diaria.

Con el tratamiento continuado, las reducciones máximas de la presión arterial se alcanzaron tras 8 semanas de tratamiento, si bien el efecto reductor de la presión arterial ya fue evidente después de 2 semanas de tratamiento.

El efecto de olmesartán medoxomilo sobre la mortalidad y morbilidad no es todavía conocido.

El estudio “Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP) realizado en 4.447 pacientes con diabetes tipo 2, normo-albuminuria y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, investigó si el tratamiento con olmesartán podría retrasar la aparición de microalbuminuria. Durante el seguimiento, con una duración media de 3,2 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo junto con otros agentes antihipertensivos, exceptuando los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAI).

El estudio demostró, para la variable principal, una reducción significativa del riesgo en el tiempo de aparición de microalbuminuria a favor de olmesartán. Después del ajuste por diferencia de la presión arterial esta reducción del riesgo ya no era estadísticamente significativa. El 8,2% (178 de 2.160) de los pacientes en el grupo olmesartán y el 9,8% (210 de 2.139) en el grupo placebo desarrollaron microalbuminuria.

Para las variables secundarias compuestas, se produjeron acontecimientos cardiovasculares en 96 pacientes (4,3%) con olmesartán y en 94 pacientes (4,2%) con placebo. La incidencia de mortalidad cardiovascular fue mayor en el tratamiento con olmesartán comparado con placebo (15 pacientes (0,7%) frente a 3

pacientes (0,1%)), a pesar de las tasas similares de accidente cerebrovascular no letal (14 pacientes (0,6%) frente a 8 pacientes (0,4%)), infarto de miocardio no letal (17 pacientes (0,8%) frente a 26 pacientes (1,2%)) y mortalidad no cardiovascular (11 pacientes (0,5%) frente a 12 pacientes (0,5%)). La mortalidad global con olmesartán fue mayor numéricamente (26 pacientes (1,2%) frente a 15 pacientes (0,7%)), debida principalmente a un mayor número de acontecimientos cardiovasculares letales.

El estudio “Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial” (ORIENT) investigó los efectos de olmesartán sobre los resultados renales y cardiovasculares en 577 pacientes aleatorizados japoneses y chinos con diabetes tipo 2 y nefropatía manifiesta. Durante un seguimiento medio de 3,1 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo, junto con otros agentes antihipertensivos, incluyendo IECAs.

La variable principal compuesta (tiempo hasta aparición del primer evento de duplicación de los niveles de creatinina sérica, enfermedad renal terminal y muerte por cualquier causa) se produjo en 116 pacientes en el grupo de olmesartán (41,1%) y 129 pacientes en el grupo placebo (45,4%) (HR: 0,97 (95% CI: 0,75 a 1,24); $p=0,791$). La variable cardiovascular secundaria compuesta se presentó en 40 pacientes tratados con olmesartán (14,2%) y 53 pacientes tratados con placebo (18,7%). Esta variable cardiovascular secundaria compuesta incluyó muerte cardiovascular en 10 (3,5%) pacientes que recibieron olmesartán frente a 3 (1,1%) que recibieron placebo, la mortalidad global en 19 (6,7%) frente a 20 (7,0%), el accidente cerebrovascular no letal en 8 (2,8%) frente a 11 (3,9%) y el infarto de miocardio no letal en 3 (1,1%) frente a 7 (2,5%), respectivamente.

El componente amlodipino de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida es un bloqueante de los canales de calcio que inhibe el flujo transmembrana de los iones calcio, mediante los canales tipo L dependientes de voltaje sobre el corazón y músculo liso. Los datos experimentales indican que amlodipino se une a ambos lugares de unión dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Amlodipino es relativamente selectivo de los vasos, con un efecto mayor sobre la musculatura lisa vascular que sobre las células del músculo cardiaco. 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, amlodipino produce una reducción de la presión arterial dosis-dependiente, de larga duración. No se han comunicado casos de hipotensión tras la primera dosis, de taquifilaxias durante el tratamiento a largo plazo, o de hipertensión de rebote tras la interrupción de la terapia.

Tras la administración de dosis terapéuticas a los pacientes con hipertensión, amlodipino produce una reducción efectiva de la presión arterial en la posición supina, sedestación y bipedestación. El uso crónico de amlodipino no está asociado con cambios significativos en la frecuencia cardiaca, o los niveles de catecolaminas plasmáticas. En los pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino reducen la resistencia vascular renal y aumentan la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal eficaz, sin modificar la fracción de filtración o proteinuria.

Estudios hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardiaca, y ensayos clínicos controlados basados en pruebas de esfuerzo, en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase II-IV de la NYHA, han mostrado que amlodipino no produjo deterioro clínico, determinado por la medición de la tolerancia al ejercicio, fracción de eyección ventricular izquierda y signos y sintomatología clínica.

En un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardiaca de clase III-IV de la NYHA, que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA, se ha demostrado que amlodipino no produjo un incremento del riesgo de mortalidad y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.

En un estudio controlado con placebo, a largo plazo, de seguimiento (PRAISE 2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase III-IV de la NYHA, sin síntomas clínicos o hallazgos objetivos que sugirieran enfermedad isquémica subyacente con dosis estables de inhibidores de la ECA, digital y diuréticos, se observó que amlodipino no tuvo efecto sobre la mortalidad cardiovascular. En este estudio, el tratamiento con amlodipino se asoció con un aumento de notificaciones de edema pulmonar, a

pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de fallo cardiaco comparado con placebo.

Se realizó el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), de morbimortalidad, doble ciego y aleatorizado, donde se compararon los nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (bloqueante de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de ECA) como tratamientos de primera línea frente a un diurético tiazídico, 12,5-25 mg/día de clortalidona, en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizó y se siguió un total de 33.357 pacientes de 55 años o mayores durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor adicional de riesgo de cardiopatía coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular previos (> 6 meses antes de la inclusión) u otras enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas documentadas (en total 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiograma (20,9%), tabaquismo actual (21,9%). La variable principal era una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencia significativa en la variable principal entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: RR 0,98 IC 95% (0,90-1,07) p = 0,65. Entre los objetivos secundarios, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente de una variable cardiovascular combinada compuesta) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% frente a 7,7%, RR 1,38, IC 95% [1,25-1,52] p <0,001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona (RR 0,96 IC 95% [0,89-1,02], p = 0,20).

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. El mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos no se conoce completamente. Las tiazidas afectan al mecanismo de la reabsorción tubular renal de electrolitos, aumentando directamente la excreción de sodio y cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y la secreción de aldosterona, con los consecuentes aumentos de pérdidas de potasio y bicarbonato en orina, y disminución de potasio en suero. La unión renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II, por lo tanto, la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II tiende a contrarrestar la pérdida de potasio asociada a los diuréticos tiazídicos. Tras la administración de hidroclorotiazida la diuresis comienza a las 2 horas aproximadamente y el efecto máximo se alcanza en unas 4 horas, mientras que la acción dura de 6 a 12 horas aproximadamente.

Estudios epidemiológicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida en monoterapia reduce el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Resultados de los Ensayos Clínicos

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskirén Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de

la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Cáncer de piel no-melanoma:

En base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Olmesartán medoxomilo:

Absorción y distribución:

Olmesartán medoxomilo es un profármaco que se convierte rápidamente en el metabolito farmacológicamente activo, olmesartán, por acción de esterasas en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción por el tracto gastrointestinal. No se ha detectado olmesartán medoxomilo sin metabolizar ni ninguna fracción molecular de medoxomilo de cadena lateral sin metabolizar en plasma o en heces. La biodisponibilidad absoluta media de los comprimidos de olmesartán fue del 25,6%.

La concentración plasmática máxima (C_{max}) media de olmesartán se alcanza aproximadamente a las 2 horas tras la administración oral de olmesartán medoxomilo y las concentraciones plasmáticas de olmesartán aumentan de forma lineal al aumentar las dosis orales únicas hasta aproximadamente 80 mg.

El efecto de los alimentos es mínimo sobre la biodisponibilidad de olmesartán, por lo que olmesartán medoxomilo se puede administrar con o sin alimentos.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de olmesartán en función del sexo.

Olmesartán presenta un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas (99,7%), pero son escasas las potenciales interacciones clínicamente relevantes por desplazamiento de la fijación a proteínas entre olmesartán y otros principios activos administrados conjuntamente que presentan una elevada fijación a proteínas (lo cual se confirma por la ausencia de interacción clínicamente significativa entre olmesartán medoxomilo y warfarina). El grado de unión de olmesartán a las células sanguíneas es insignificante. El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa es bajo (16 – 29 litros).

Biotransformación y eliminación:

El aclaramiento plasmático total de olmesartán fue 1,3 l/h (CV, 19%), relativamente bajo comparado con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 l/h). Tras una dosis oral única de olmesartán medoxomilo marcado con ^{14}C , se excretó en orina un 10 - 16% de la radioactividad administrada (en su mayor parte a

las 24 horas de la administración de la dosis), y el resto de la radioactividad recuperada se excretó en heces. Dada la disponibilidad sistémica del 25,6%, se puede calcular que la cantidad absorbida de olmesartán, se depura tanto por excreción renal (aproximadamente el 40%) como por excreción hepatobiliar (aproximadamente el 60%). Toda la radioactividad recuperada correspondió a olmesartán. No se detectó ningún otro metabolito significativo. La recirculación enterohepática de olmesartán es mínima. Puesto que una gran proporción de olmesartán se excreta por vía biliar, el uso en pacientes con obstrucción biliar está contraindicado (ver sección 4.3).

La semivida de eliminación terminal de olmesartán estuvo comprendida entre 10 y 15 horas tras la administración oral de dosis múltiples. El estado de equilibrio estacionario se alcanzó entre los 2 y 5 días tras las primeras dosis, y no se observó acumulación tras 14 días de administración repetida. El aclaramiento renal fue aproximadamente de 0,5 – 0,7 l/h y fue independiente de la dosis.

Interacciones farmacológicas:

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:

La administración concomitante de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3.750 mg de colesevelam hidrocloreuro en sujetos sanos, redujo en un 28% la C_{max} y en un 39% el AUC de olmesartán. Cuando se administró olmesartán 4 horas antes de colesevelam hidrocloreuro se observaron menores efectos, con una reducción del 4% y 15% en la C_{max} y el AUC, respectivamente. La vida media de eliminación de olmesartán se redujo entre el 50 - 52%, con independencia de si se había administrado de forma concomitante o 4 horas antes de colesevelam hidrocloreuro (ver sección 4.5).

Amlodipino:

Absorción y distribución:

Tras la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, y alcanza concentraciones máximas en sangre entre 6 y 12 horas después de la administración. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta va del 64 al 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/kg. Los estudios “in vitro” han demostrado que aproximadamente el 97,5% del amlodipino circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

La absorción de amlodipino no se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos.

Biotransformación y eliminación:

La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35 a 50 horas, lo que permite la administración una vez al día.

Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

Hidroclorotiazida:

Absorción y distribución:

Tras la administración oral de la combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida, el tiempo medio para alcanzar la concentración máxima de hidroclorotiazida fue de 1,5 a 2 horas. Hidroclorotiazida se une a las proteínas plasmáticas en un 68% y su volumen de distribución aparente es de 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformación y eliminación:

Hidroclorotiazida no se metaboliza en el hombre y se excreta casi totalmente de forma inalterada en la orina. Aproximadamente el 60% de la dosis oral se elimina de forma inalterada a las 48 horas. El aclaramiento renal es aproximadamente de 250 a 300 ml/min. La semivida de eliminación terminal de hidroclorotiazida es de 10 a 15 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica:

La Agencia Europea de Medicamentos ha dispensado de la obligación de presentar los resultados de estudios con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida en todos los subgrupos de la población pediátrica en la hipertensión esencial

Pacientes de edad avanzada (Mayores de 65 años):

En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumentó aproximadamente un 35% en los pacientes de edad avanzada (65 a 75 años) y aproximadamente un 44% en los pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) en comparación con el grupo de menor edad (ver sección 4.2).

Esto puede estar relacionado en parte con una disminución media de la función renal en este grupo de pacientes. No obstante, el régimen de dosificación recomendado en pacientes de edad avanzada es el mismo, aunque se debe tener precaución cuando se incrementa la dosis.

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino en pacientes de edad avanzada es similar al de los pacientes más jóvenes. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, lo que da lugar a incrementos del AUC y de la semivida de eliminación. En este estudio, los aumentos del AUC y de la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados en pacientes de este grupo de edad (ver sección 4.4).

Los limitados datos disponibles sugieren que el aclaramiento sistémico de hidroclorotiazida se reduce tanto en los pacientes de edad avanzada sanos como en ancianos hipertensos, en comparación a los voluntarios jóvenes sanos.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, el AUC de olmesartán en el estado estacionario aumentó un 62%, 82% y 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos (ver secciones 4.2 y 4.4). No se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán medoxomilo en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Amlodipino se metaboliza ampliamente a metabolitos inactivos. El 10% de la sustancia se excreta por la orina inalterado. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. En estos pacientes, se puede administrar amlodipino en dosis normales. Amlodipino no es dializable.

La vida media de la hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fueron un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción no unida de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada fue 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente.

Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán fue de nuevo un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la C_{max} de olmesartán fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles en relación con la administración de amlodipino son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino está disminuido y la semivida se prolonga, lo que da lugar a un incremento en el AUC de aproximadamente 40% – 60% (ver secciones 4.2 y 4.4).

La insuficiencia hepática no afecta significativamente la farmacocinética de hidroclorotiazida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Combinación olmesartán medoxomilo/amlodipino/hidroclorotiazida

No se ha realizado estudios adicionales de mutagenicidad, carcinogenicidad ni estudios de toxicidad sobre la reproducción con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida, en base al perfil de seguridad bien establecido de los principios activos individuales.

Olmesartán medoxomilo

Toxicidad crónica

En estudios de toxicidad crónica en ratas y perros, olmesartán medoxomilo mostró efectos similares a los de otros antagonistas de los receptores AT₁ y a los de los inhibidores de la ECA (de 2 a 4 veces la dosis máxima recomendada en humano): elevación de urea en sangre (BUN) y creatinina, reducción del peso del corazón; reducción de los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito); indicaciones histológicas de lesión renal. Estas reacciones adversas pueden reducirse mediante la administración oral simultánea de cloruro de sodio.

Efectos genotóxicos

Al igual que otros antagonistas de los receptores AT₁, olmesartán medoxomilo aumentó la incidencia de rupturas cromosómicas en cultivos celulares *in vitro*, pero no *in vivo*. Los datos globales sugieren que es muy poco probable que olmesartán tenga efectos genotóxicos en las condiciones de uso clínico. Olmesartán medoxomilo no fue carcinogénico en ratas ni en ratones transgénicos.

Toxicología reproductiva

En estudios de reproducción en ratas, olmesartán medoxomilo no tuvo efecto sobre la fertilidad y no se demostró que tuviera efectos teratogénicos. Al igual que otros antagonistas de la angiotensina II, se observó una reducción de la supervivencia de la descendencia y dilatación de la pelvis renal tras la exposición de las madres final de la gestación y en la lactancia. En conejos no hubo indicios de efecto tóxico sobre el feto.

Amlodipino

Los datos de los estudios no clínicos muestran que no existen riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico o mutagénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad para la reproducción

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, aumento de la duración del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana expresada en mg/kg, se observó una disminución del nivel plasmático de la hormona folículo-estimulante y de la testosterona, así como la disminución de la densidad de espermatozoides y en el número de espermátides maduras y células de Sertoli.

*Tomado como referencia un peso del paciente de 50 kg.

Hidroclorotiazida

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de la seguridad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los estudios con hidroclorotiazida arrojan datos ambiguos sobre el efecto genotóxico o carcinogénico en algunos modelos experimentales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

- Povidona (K-30),
- Almidón de maíz pregelatinizado,
- Celulosa microcristalina silicificada,
- Lactosa monohidrato,
- Estearato de magnesio,

Recubrimiento

- Poli (alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado (E-1203),
- Dióxido de titanio (E-171),
- Macrogol (E-1521),
- Talco (E-553b),
- Óxido de hierro amarillo (E-172),
- Óxido ferrosférico (E-172) (comprimidos recubiertos con película de 20/5/12,5 mg),
- Óxido de hierro rojo (E-172) (comprimidos recubiertos con película de 40/10/12,5 mg y 40/10/25 mg)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de aluminio-aluminio.

Envases de 28 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.

Frederic Mompou, 5

08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)