

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo, 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo, 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo, 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo, 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: 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 de 20/5/12,5 mg contiene 9,5 mg de lactosa.

Cada comprimido de 40/5/12,5 mg contiene 14,25 mg de lactosa.

Cada comprimido de 40/5/25 mg contiene 19 mg de lactosa.

Cada comprimido de 40/10/12,5 mg contiene 14,25 mg de lactosa.

Cada comprimido de 40/10/25 mg contiene 19 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película de color blanco-anaranjado, redondos, de aproximadamente 8,00 mm de diámetro y con los bordes biselados, con “OC1” grabado en una de sus caras y la otra cara lisa.

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película de color amarillo claro, redondos, de aproximadamente 9,50 mm de diámetro y con los bordes biselados, con “OC2” grabado en una de sus caras y la otra cara lisa.

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película de color rojo teja, redondos, de aproximadamente 9,50 mm de diámetro y con los bordes biselados, con “OC4” grabado en una de sus caras y la otra cara lisa.

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película de color amarillo claro, ovalados, de aproximadamente 15,0 mm de diámetro y 7,0 mm de anchura y con los bordes biselados, con “OC3” grabado en una de sus caras y la otra cara lisa.

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película de color rojo teja, ovalados, de aproximadamente 15,0 mm de diámetro y 7,0 mm de anchura y con los bordes biselados, con “OC5” grabado en una de sus caras y la otra cara lisa.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

#### *Tratamiento de sustitución*

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa se utiliza como tratamiento de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con una 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 cinfa 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 formulaciones de un solo componente, pueden cambiar a olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa con la misma dosis de los componentes.

La dosis máxima recomendada de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa es de 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 diaria de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/10 mg/25 mg.

El aumento de la dosis debe realizarse con precaución en esta población de pacientes (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

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

### **Insuficiencia renal**

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

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

Está contraindicado el uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

### **Insuficiencia hepática**

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima no debe ser mayor de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 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 semivida de amlodipino es mayor en pacientes con alteración de la función hepática y no se han definido recomendaciones posológicas. Por tanto, olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa se debe administrar con precaución a estos pacientes. No se ha estudiado la farmacocinética de amlodipino 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 cinfa está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), colestasis u obstrucción biliar (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

### **Población pediátrica**

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa no se recomienda en pacientes menores de 18 años, debido a la falta 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). Los comprimidos no se deben masticar y deben tomarse a la misma hora cada día.

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa se puede tomar con o sin alimentos.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a los derivados de sulfonamida (ya que hidroclorotiazida es un fármaco derivado de sulfonamida) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

Insuficiencia renal grave (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Hipopotasemia resistente al tratamiento, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos biliares obstructivos (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

El uso concomitante de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cifa con medicamentos que contengan aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

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

- Shock (incluyendo shock cardiógeno).
- Hipotensión grave.
- Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable, después de un 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 de sodio, como resultado de un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se recomienda corregir este trastorno antes de administrar olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cifa, o mantener un estrecho control médico al inicio del tratamiento.

#### **Otras afecciones que cursan 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 fármacos que afectan a este sistema se ha relacionado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o, en casos raros, insuficiencia renal aguda.

#### **Hipertensión renovascular:**

El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor en los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria renal de un único riñón funcional 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 cifa se utilice en pacientes con insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos en pacientes con insuficiencia renal. En caso de confirmarse una insuficiencia renal progresiva, se debe reevaluar cuidadosamente el tratamiento, valorando la interrupción del tratamiento con diuréticos.

No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal 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 la angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por consiguiente, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Si se considera imprescindible el tratamiento de bloqueo dual, este sólo se realizará bajo la supervisión de un especialista y estará sujeto a un control estricto y frecuente de la función renal, de las concentraciones de electrolitos y de la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la 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 **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Además, pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante el tratamiento con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o hepatopatía progresiva. Se deben extremar las precauciones si se administra olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima de olmesartán medoxomilo no debe exceder de 20 mg (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino se iniciará a la dosis más baja del intervalo posológico y se administrará con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

El uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis u obstrucción biliar (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

#### **Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:**

Debido al componente amlodipino de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa, 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, al tratamiento con medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa en dichos pacientes.

#### **Efectos metabólicos y endocrinos:**

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Durante el tratamiento con medicamentos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha relacionado con un aumento de las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos.

El tratamiento tiazídico puede causar hiperuricemia o precipitar un ataque de gota en algunos pacientes.

### **Desequilibrio electrolítico:**

Como con cualquier paciente que reciba tratamiento diurético, se deberán efectuar determinaciones periódicas de electrolitos séricos a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Son signos de advertencia de un desequilibrio hidroelectrolítico: sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, cansancio muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan una diuresis intensa, en pacientes con una ingestión oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoides o ACTH (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT<sub>1</sub>) causado por el componente olmesartán medoxomilo de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinsa, sobre todo en presencia de insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. Se recomienda un control estricto de las concentraciones séricas de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinsa y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio y otros medicamentos que puedan aumentar las concentraciones séricas de potasio (p. ej., heparina), debe realizarse con precaución (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) 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 es leve, por lo general, y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en la orina y causar una elevación ligera e intermitente de las concentraciones séricas de calcio, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. La hipercalcemia puede ser un signo de hiperparatiroidismo latente. Antes de realizar las pruebas para evaluar la función paratiroidea, se deberá interrumpir el tratamiento con tiazidas.

Se ha observado que las tiazidas aumentan la excreción de magnesio en la orina, lo que puede causar hipomagnesemia.

Con tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes con edema.

### **Litio:**

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinsa y litio (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

### **Insuficiencia cardíaca:**

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden preverse cambios en la función renal en pacientes 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 angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha relacionado con oliguria y/o azotemia progresiva y (en casos raros) 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 de placebo (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Los antagonistas del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros episodios cardiovasculares y la 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, desde unos pocos meses hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente debido a una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de los pacientes se observa 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 interrumpirse inmediatamente de forma definitiva. Si la diarrea no mejora una semana después de la interrupción, debe valorarse la consulta a un especialista (p. ej., un gastroenterólogo).

#### **Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:**

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen disminución de la agudeza visual de aparición súbita o dolor ocular, y normalmente suelen presentarse desde unas horas hasta unas semanas después del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida permanente de visión. El tratamiento primario consiste en interrumpir la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular sigue sin estar controlada, puede que sea necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Entre los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado se cuentan los antecedentes de alergia a sulfonamidas o penicilinas (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

#### **Embarazo:**

No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad acreditado para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, si procede, deberá iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

#### **Población pediátrica:**

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinsa 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 **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

#### **Fotosensibilidad:**

Se han registrado casos de reacciones de fotosensibilidad durante el uso de diuréticos tiazídicos (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Si se producen reacciones de fotosensibilidad durante el tratamiento con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinsa, se recomienda interrumpirlo. Si se considera esencial volver a administrar el 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 espinocelular [CEC]) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos del Registro Nacional de Cáncer de Dinamarca. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ pueden 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 exploren la piel de manera periódica en busca de lesiones nuevas y que informen inmediatamente de cualquier lesión cutánea 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, debe recomendarse a los pacientes que utilicen una protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones cutáneas sospechosas se deben evaluar sin demora, incluyendo posibles análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan sufrido previamente un CPNM (ver también sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

#### **Otros:**

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

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes previos de alergia o asma bronquial, aunque es más probable en pacientes con dichos antecedentes.

Con el uso de diuréticos tiazídicos se ha observado una exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Al igual que 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 otras razas; ver también sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

#### **Uso en deportistas:**

El uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cifa puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje, debido a que contiene hidroclorotiazida.

#### **Advertencia 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 cifa:**

##### *Uso concomitante no recomendado*

##### *Litio:*

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas 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, por lo que el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cifa y litio (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Si el uso de esta combinación resulta ser necesario, se recomienda efectuar un estricto control de las concentraciones séricas de litio.

##### *Uso concomitante con precaución*

##### *Baclofeno:*



Puede potenciar el efecto antihipertensivo.

*Antiinflamatorios no esteroideos:*

Los AINE (p. ej., ácido acetilsalicílico (> 3 g/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 deteriorada (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal deteriorada), la administración concomitante de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de fármacos que inhiben la ciclooxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por tanto, la combinación deberá administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados, y se valorará la posibilidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica.

***Uso concomitante que tener en cuenta***

*Amifostina:*

Puede potenciar el efecto antihipertensivo.

*Otros agentes antihipertensivos:*

El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 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 ECA, antagonistas de los receptores de la 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 ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén se relaciona con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos, 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 **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

*Medicamentos que afectan a las concentraciones de potasio:*

El uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan aumentar las concentraciones séricas de potasio (p. ej., heparina, inhibidores de la ECA) puede incrementar dichas concentraciones (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Si es necesario prescribir un medicamento que afecte al potasio en combinación con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa, se aconseja controlar las concentraciones séricas de potasio.

***Información adicional***

*Agente secuestrador de ácidos biliares colesevelam:*

La administración concomitante con colesevelam hidrocloreto, un agente secuestrador de ácidos biliares, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce la t<sub>1/2</sub>. La administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de la de colesevelam hidrocloreto disminuyó el efecto de la interacción farmacológica. Se debe valorar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de la de colesevelam hidrocloreto (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

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 farmacodinámica de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina.

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

Olmesartán no produjo efectos inhibitorios *in vitro* clínicamente relevantes en las enzimas del citocromo P450 humano 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo efecto inductor, o este fue mínimo, 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 amlodipino:**

#### ***Uso concomitante con precaución***

##### *Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino*

###### **Inhibidores de la CYP3A4:**

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados de la CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede causar un aumento significativo de la exposición a amlodipino. El efecto clínico de estas variaciones en la farmacocinética puede ser más pronunciado en los pacientes de edad avanzada. Por tanto, puede que sea necesario efectuar una supervisión estricta de los pacientes y ajustar la dosis.

###### **Inductores de la CYP3A4:**

No se dispone de datos relativos a los efectos de los inductores de la CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina, *Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones plasmáticas de amlodipino. Amlodipino debe utilizarse con precaución junto con inductores de la CYP3A4.

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes y dar 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 del 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 suma 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 múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina aumentó en un 77% la exposición a simvastatina, comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, debe limitarse la dosis de simvastatina a 20 mg al día.

Tacrolimus: Existe el riesgo de que se alcancen concentraciones elevadas de tacrolimus en sangre cuando 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, si se administra amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus se deben controlar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y, cuando sea necesario, se debe ajustar la dosis de este fármaco.

Ciclosporina: En un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal se observó un aumento medio del 40% en la concentración mínima de ciclosporina cuando se administró conjuntamente con amlodipino. La administración conjunta de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cifa con ciclosporina puede aumentar la exposición a ciclosporina. Se deben controlar las concentraciones mínimas de ciclosporina durante el uso concomitante y deberá reducirse la dosis de este fármaco cuando sea necesario.

### **Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:**

#### ***Uso concomitante no recomendado***

##### *Medicamentos que afectan a las concentraciones de potasio:*

El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) puede verse potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p. ej., otros diuréticos caluréticos, laxantes, corticoides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante.

#### ***Uso concomitante con precaución***

##### *Sales de calcio:*

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a una disminución de su excreción. Si es necesario prescribir suplementos de calcio, deberán controlarse las concentraciones séricas de calcio y deberá ajustarse la dosis de calcio como corresponda.

##### *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 las alteraciones de las concentraciones séricas de potasio:*

Se recomienda un control periódico de las concentraciones séricas de potasio y del ECG cuando se administre olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cifa con medicamentos que se ven afectados por las alteraciones de dichas concentraciones (p. ej., glucósidos digitálicos y antiarrítmicos), así como con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsade de pointes (taquicardia ventricular), dado que la hipopotasemia es un factor predisponente a la torsade de pointes:

- 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 IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina IV).

##### *Relajantes no despolarizantes del músculo esquelético (p. ej., tubocurarina):*

La hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los relajantes de la musculatura esquelética no despolarizantes.

##### *Anticolinérgicos (p. ej., atropina, biperideno):*

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

*Antidiabéticos (medicamentos orales e insulina):*

El tratamiento con una tiazida puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del antidiabético (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

*Metformina:*

La metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por la posible insuficiencia renal funcional asociada a hidroclorotiazida.

*Betabloqueantes y diazóxido:*

Las tiazidas pueden potenciar el efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido.

*Aminas presoras (p. ej., noradrenalina):*

El efecto de las aminas presoras puede disminuir.

*Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y alopurinol):*

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar la concentración sérica de ácido úrico. Puede que se deba aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

*Amantadina:*

Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas causadas por amantadina.

*Fármacos 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, 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 complicaciones como la gota.

*Tetraciclinas:*

La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de un incremento de la 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 cinfa está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Dados los efectos que tienen los componentes individuales de esta combinación sobre el embarazo, no se recomienda el uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida

cinfa durante el primer trimestre del embarazo (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

#### *Olmesartán medoxomilo*

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). El uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Los datos epidemiológicos sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no son concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con el uso antagonistas de los receptores de la angiotensina II, es posible que existan riesgos similares para esta clase de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad acreditado para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, si procede, iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce toxicidad fetal en seres humanos (disminución en la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). Los estudios con animales son insuficientes por lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción (ver también sección 0).

Si se produce una exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar un control ecográfico de la función renal y del cráneo.

Se debe realizar un seguimiento estricto por posible hipotensión en los bebés cuyas madres hayan tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ver también secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

#### *Amlodipino*

Los estudios con animales son insuficientes por lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción (ver sección 0).

#### *Hidroclorotiazida*

La experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios con animales son insuficientes por lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción (ver sección 0).

Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo puede alterar la perfusión fetoplacentaria y causar efectos fetales y neonatales como ictericia, cambios en el equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

No debe utilizarse hidroclorotiazida para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin que tenga un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

No debe utilizarse hidroclorotiazida para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, salvo en situaciones especiales en las que no fuera posible utilizar otro tratamiento.

#### Lactancia

Puesto que no se dispone de información sobre el uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa durante la lactancia, no se recomienda su uso y son preferibles tratamientos alternativos con un perfil de seguridad más consolidado para el periodo de lactancia, en especial cuando se trata de recién nacidos o prematuros.

Los datos disponibles de estudios con animales indican que olmesartán se excreta en la leche animal (ver sección 0). No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta también en la leche humana. No se sabe 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 por la leche materna en pequeñas cantidades. La diuresis intensa producida por tiazidas a dosis altas puede inhibir la producción de leche materna. No se recomienda el uso de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa durante la lactancia. Si se utiliza olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa durante la lactancia, las dosis deben ser lo más bajas posible.

### Fertilidad

En algunos pacientes tratados con antagonistas del 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 observaron reacciones adversas en la fertilidad de los machos (ver sección 0).

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **4.8. Reacciones adversas**

La seguridad de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida se ha evaluado en ensayos clínicos con un total de 1.022 pacientes que recibieron olmesartán medoxomilo en combinación con amlodipino e hidroclorotiazida.

En la tabla 1 se resumen las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos, estudios de seguridad postautorización y notificaciones espontáneas para los componentes individuales olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida, de acuerdo con el perfil de seguridad conocido de los mismos.

Se ha usado la terminología siguiente para clasificar la aparición de 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 aplásica				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 psiquiátricos	Estado confusional			Rara	Frecuente
	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 del lagrimeo				Rara
	Empeoramiento de la miopía				Poco frecuente
	Xantopsia				Rara
	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado (ver sección <b>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</b> ), derrame coroideo				No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo		Poco frecuente		Rara
	Acúfenos			Poco frecuente	
Trastornos cardíacos	Palpitaciones			Frecuente	
	Infarto de miocardio			Muy rara	
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)			Poco frecuente	Rara
	Angina de pecho		Poco frecuente	Poco frecuentes (incluyendo agravamiento de la angina de pecho)	
Trastornos vasculares	Hipotensión		Rara	Poco	



				frecuente	
	Sofocos			Frecuente	
	Hipotensión ortostática				Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angéftis necrosante)			Muy rara	Rara
	Trombosis				Rara
	Embolia				Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		Frecuente	Poco frecuente	
	Bronquitis		Frecuente		
	Disnea			Frecuente	Rara
	Faringitis		Frecuente		
	Rinitis		Frecuente	Poco frecuente	
	Neumonía 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 intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)			Frecuente	
	Meteorismo				Frecuente
	Dispepsia		Frecuente	Frecuente	
	Gastritis			Muy rara	
	Irritación gástrica				Frecuente
	Gastroenteritis		Frecuente		
	Hiperplasia gingival			Muy rara	
	Íleo paralítico				Muy rara
	Pancreatitis			Muy rara	Rara
	Vómitos		Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Enteropatía tipo esprúe (ver sección <b>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</b> )		Muy rara		
Trastornos hepato biliares	Hepatitis			Muy rara	
	Ictericia (ictericia colestásica 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 de 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
	Necrólisis 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
	Hinchazón 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 en el pecho		Frecuente	Poco frecuente	
	Fiebre				Rara
	Síntomas gripales		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 las enzimas hepáticas		Frecuente	Muy rara (sobre todo en casos de colestasis)	
	Aumento de creatinafosfoquinasa en sangre		Frecuente		
	Pérdida de peso			Poco frecuente	
	Aumento de peso			Poco frecuente	

Se han notificado casos aislados de rabdomiólisis en asociación temporal con la toma de antagonistas de los receptores de la 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 postcomercialización con una combinación a dosis fijas de olmesartán medoxomilo y amlodipino y no notificadas olmesartán medoxomilo en monoterapia o amlodipino en monoterapia, o notificadas con mayor frecuencia para la combinación doble (tabla 2):

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

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia postcomercialización con una combinación a dosis fijas de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida y no notificadas para olmesartán medoxomilo en monoterapia o hidroclorotiazida en monoterapia, o notificadas con mayor frecuencia para la combinación doble (tabla 3):

**Tabla 3: Combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida**

Clase de órgano o 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 conjuntivo	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 determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: A tenor de los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se observa una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

## 4.9. Sobredosis

### *Síntomas:*

La dosis máxima de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa es de 40 mg/10 mg/25 mg una vez al día. No hay información acerca de sobredosis con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa en seres humanos. El efecto más probable de sobredosificación con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 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 de 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 choque con resultado de muerte.

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

Los signos y síntomas más comunes de 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 de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa, 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 ingestión es reciente, se puede valorar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingestión de amlodipino ha demostrado que puede reducir considerablemente la absorción del fármaco.

La hipotensión clínicamente significativa debido a una sobredosis de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa requiere un soporte activo del sistema cardiovascular, incluyendo monitorización estrecha del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades y control del volumen de líquido 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 útil 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 decúbito supino y se le administrarán rápidamente suplementos de sal y líquidos.

Como amlodipino se une intensamente a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. Se desconoce la dializabilidad de olmesartán o hidroclorotiazida.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II, antagonistas del calcio y diuréticos.  
Código ATC: C09DX03.

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

Olmesartán medoxomilo es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) selectivo y 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 son vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. Olmesartán bloquea la acción vasoconstrictora y secretora de aldosterona de la angiotensina II mediante el bloqueo de su unión al receptor AT<sub>1</sub> en los tejidos, incluyendo la musculatura lisa vascular y las glándulas suprarrenales. La acción de olmesartán es independiente del origen o la vía de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT<sub>1</sub>) por olmesartán induce aumentos de las concentraciones plasmáticas de renina, así como de angiotensina I y angiotensina II, y disminución de la concentración plasmática de aldosterona.

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

La administración una vez al día de olmesartán medoxomilo proporciona una disminución eficaz y gradual de la presión arterial durante el intervalo posológico 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 al cabo de 8 semanas del inicio del tratamiento, aunque una proporción importante del efecto hipotensor se observa ya tras 2 semanas de tratamiento.

Aún no se conoce el efecto de olmesartán medoxomilo en la morbimortalidad.

En el estudio “Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP), en el que participaron 4.447 pacientes con diabetes tipo 2, normoalbuminuria y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se investigó si el tratamiento con olmesartán podría retrasar la aparición de microalbuminuria. Durante el seguimiento, con una duración mediana de 3,2 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo junto con otros agentes antihipertensivos, exceptuando inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II.

Para la variable principal, el estudio demostró una reducción significativa del riesgo en el tiempo de aparición de microalbuminuria a favor de olmesartán. Sin embargo, después del ajuste por diferencia de presión arterial, esta reducción del riesgo dejó de ser estadísticamente significativa. El 8,2% (178 de 2.160) de los pacientes en el grupo de olmesartán y el 9,8% (210 de 2.139) de los del grupo de placebo desarrollaron microalbuminuria.

Para las variables secundarias compuestas, se produjeron episodios 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 grupo de tratamiento con olmesartán que en el de placebo (15 pacientes [0,7%] frente a 3 pacientes [0,1%], respectivamente), a pesar de las proporciones similares de ictus no mortal (14 pacientes [0,6%] frente a 8 pacientes [0,4%]), infarto de miocardio no mortal (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%]), debido principalmente a un mayor número de episodios cardiovasculares mortales.

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 el seguimiento, con una duración mediana de 3,1 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo junto con otros agentes antihipertensivos, incluyendo inhibidores de la ECA.

El criterio principal de valoración compuesto (tiempo hasta la aparición del primer episodio de duplicación de la creatinina sérica, insuficiencia renal terminal y muerte por cualquier causa) se produjo en 116 pacientes del grupo de olmesartán (41,1%) y 129 pacientes del grupo de placebo (45,4%) (HR: 0,97 [IC del 95 %: 0,75 a 1,24],  $p=0,791$ ). El criterio secundario de valoración cardiovascular compuesto se produjo en 40 pacientes tratados con olmesartán (14,2%) y 53 pacientes tratados con placebo (18,7%). Este criterio secundario de valoración cardiovascular compuesto incluyó la 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%) pacientes, el ictus no mortal en 8 (2,8%) frente a 11 (3,9%) pacientes y el infarto de miocardio no mortal en 3 (1,1%) frente a 7 (2,5%) pacientes, respectivamente.

El componente amlodipino de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cifa es un antagonista del calcio que inhibe el flujo transmembrana de los iones calcio a través de los canales tipo L dependientes de voltaje en el corazón y el músculo liso. Los datos experimentales indican que amlodipino se fija en ambos sitios de unión: dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Amlodipino es relativamente selectivo con respecto a los vasos sanguíneos, con un efecto mayor en el músculo liso vascular que en las células del músculo cardíaco. El efecto antihipertensivo de amlodipino deriva de una acción relajante directa 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 induce una reducción prolongada y dependiente de la dosis en la presión arterial. No hay pruebas de hipotensión tras la primera dosis, ni de taquifilaxia durante el tratamiento prolongado, ni de hipertensión de rebote tras la interrupción súbita del tratamiento.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una reducción eficaz de la presión arterial en decúbito supino, sedestación y bipedestación. El tratamiento prolongado con amlodipino no está asociado con cambios significativos en la frecuencia cardíaca o en las concentraciones plasmáticas de catecolaminas. En 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 la proteinuria.

En estudios hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardíaca y en ensayos clínicos basados en pruebas de esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV de la NYHA, se ha puesto de manifiesto que amlodipino no produce deterioro clínico, determinado por la medición de la tolerancia al ejercicio, la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y los signos y síntomas clínicos.

En un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar a pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA que recibían digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA, se ha demostrado que amlodipino no aumentó el riesgo de morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio de seguimiento, de larga duración y controlado con placebo (PRAISE 2) sobre amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA y sin síntomas clínicos o hallazgos objetivos que sugirieran enfermedad isquémica subyacente, con dosis estables de inhibidores de la ECA, digitálicos y diuréticos, se observó que amlodipino no tuvo efecto sobre la mortalidad total ni sobre la mortalidad cardiovascular. En esa misma población, el tratamiento con amlodipino se asoció a un aumento de notificaciones de edema pulmonar, a pesar de que no hubo diferencias significativas en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, comparado con placebo.

En el estudio aleatorizado y doble ciego sobre morbilidad denominado “Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT), se compararon dos nuevos tratamientos farmacológicos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (antagonista del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente a un diurético tiazídico: 12,5-25 mg/día de clortalidona, para la hipertensión leve o moderada.

Se aleatorizaron 33.357 pacientes hipertensos mayores de 55 años y se les realizó seguimiento durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor adicional de riesgo de cardiopatía coronaria, como: infarto de miocardio o ictus previos (>6 meses antes de la inclusión) o casos documentados de otras cardioangioesclerosis (en total, el 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), colesterol HDL <35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada mediante electrocardiograma o ecocardiograma (20,9%), o fumador en activo (21,9%). El criterio principal de valoración fue una combinación de cardiopatía coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en dicho criterio entre el tratamiento con amlodipino y el tratamiento con clortalidona: RR: 0,98; IC del 95% (0,90-1,07);  $p=0,65$ . Entre los criterios secundarios de valoración, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un criterio secundario de valoración cardiovascular compuesto) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino que en el de clortalidona (10,2% frente a 7,7%; RR: 1,38; IC del 95% [1,25-1,52];  $p<0,001$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa entre el tratamiento con amlodipino y el tratamiento con clortalidona: RR: 0,96; IC del 95% (0,89-1,02);  $p=0,20$ .

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. El mecanismo responsable del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos no se conoce con detalle. Las tiazidas afectan al mecanismo de 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 plasmática de la renina e incrementa la secreción de aldosterona, con el consiguiente aumento de la pérdida de potasio y bicarbonato en la orina y la disminución del potasio sérico. La unión renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II; por tanto, la administración conjunta de un antagonista de los receptores de la angiotensina II tiende a contrarrestar la pérdida de potasio asociada a los



diuréticos tiazídicos. La diuresis comienza alrededor de 2 horas después de la administración de hidroclorotiazida, y el efecto máximo se alcanza en unas 4 horas, mientras que la acción dura de 6 a 12 horas, aproximadamente.

Estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo solo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbimortalidad cardiovascular.

### Resultados de ensayos clínicos

El tratamiento combinado con un inhibidor de la ECA y un antagonista de los receptores de la angiotensina II se ha evaluado en dos amplios ensayos controlados y aleatorizados: “ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial” (ONTARGET) y “The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes” (VA NEPHRON-D).

ONTARGET se llevó a cabo en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o con diabetes mellitus tipo 2 y pruebas de daños en los órganos diana. VA NEPHRON-D se realizó en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo en cuanto a resultados renales y/o cardiovasculares y mortalidad, mientras que 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 son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Por consiguiente, no se deben utilizar de forma concomitante inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

El ensayo “Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints” (ALTITUDE) se diseñó para evaluar los beneficios de añadir aliskirén a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio se interrumpió prematuramente debido a un aumento del riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y el ictus fueron episodios 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 melanómico:

A tenor de los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se observa una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CEC emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ ( $\geq 50.000$  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 CEC. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CEC. Otro estudio demostró una posible relación entre el cáncer de labios (CEC) 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 que existía 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 ( $\sim 25.000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\sim 100.000$  mg) (ver también sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Olmesartán medoxomilo:

*Absorción y distribución:*

Olmesartán medoxomilo es un profármaco. Se transforma rápidamente en el metabolito farmacológicamente activo, olmesartán, por acción de las 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 en plasma ni en las heces, así como tampoco la fracción molecular de medoxomilo de cadena lateral sin metabolizar. La biodisponibilidad absoluta media de olmesartán a partir de un comprimido fue del 25,6%.

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

El efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad de olmesartán es mínimo, 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 muestra un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (99,7%), pero son escasas las posibles interacciones clínicamente significativas debidas al desplazamiento de la unión a proteínas entre olmesartán y otros principios activos administrados conjuntamente que presentan un alto grado de unión 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 a 29 litros).

#### *Biotransformación y eliminación:*

El aclaramiento plasmático total de olmesartán fue de 1,3 l/h (CV, 19 %), un valor relativamente bajo comparado con el flujo sanguíneo hepático (unos 90 l/h). Tras una dosis oral única de olmesartán medoxomilo marcado con  $^{14}C$ , del 10 % al 16% de la radiación administrada se excretó en la orina (en su mayor parte a las 24 horas de la administración de la dosis) y el resto de la radiactividad recuperada se excretó en las heces. Dada la disponibilidad sistémica del 25,6 %, se puede calcular que la cantidad de olmesartán absorbida se elimina tanto por excreción renal (aproximadamente, el 40 %) como por excreción hepatobiliar (aproximadamente, el 60 %). Toda la radiactividad recuperada correspondió a olmesartán. No se detectó ningún otro metabolito significativo. La recuperación 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 **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

La semivida de eliminación terminal de olmesartán osciló entre 10 y 15 horas tras la administración oral de varias dosis. La situación de equilibrio se alcanzó al cabo de 2 a 5 días de la primera dosis, y no se observó acumulación tras 14 días de administración repetida. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 0,5 a 0,7 l/h, e independiente de la dosis.

#### *Interacciones farmacológicas:*

Agente secuestrador de ácidos biliares colesevelam:

La administración concomitante de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3.750 mg de colesevelam hidrocloreuro en voluntarios sanos redujo en un 28% la  $C_{m\acute{a}x}$  y en un 39% el AUC de olmesartán. Los efectos observados fueron menores cuando se administró olmesartán medoxomilo 4 horas antes de colesevelam hidrocloreuro, con una reducción del 4% y del 15% en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC, respectivamente. La semivida de eliminación de olmesartán se redujo entre el 50% y el 52%, con independencia de si se había administrado de forma concomitante con colesevelam hidrocloreuro o si se había administrado 4 horas antes (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

#### 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 de 21 l/kg, aproximadamente. Los estudios *in vitro* han demostrado que aproximadamente el 97,5% del amlodipino circulante está unido a proteínas plasmáticas.

La absorción de amlodipino no se ve afectada por la ingestión simultánea de alimentos.

#### *Biotransformación y eliminación:*

La semivida de eliminación plasmática terminal 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, y a través de la orina se excreta hasta el 10% del fármaco original y el 60% de los metabolitos.

#### Hidroclorotiazida:

##### *Absorción y distribución:*

Tras la administración oral de la combinación de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida, el tiempo mediano para alcanzar la concentración máxima de hidroclorotiazida fue de 1,5 a 2 horas.

Hidroclorotiazida se une a proteínas plasmáticas en un 68% y su volumen de distribución aparente es de 0,83 a 1,14 l/kg.

##### *Biotransformación y eliminación:*

Hidroclorotiazida no se metaboliza en seres humanos y se excreta casi totalmente como principio activo inalterado en la orina. Aproximadamente el 60% de la dosis oral se elimina de esta forma en 48 horas. El aclaramiento renal es de aproximadamente 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 exime de la obligación de presentar los resultados de los ensayos clínicos realizados con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida en todos los subgrupos de población pediátrica en la hipertensión esencial.

#### *Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):*

En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en la situación de equilibrio aumentó aproximadamente en un 35% en los pacientes de edad avanzada (65 a 75 años) y aproximadamente en un 44% en los pacientes de edad muy avanzada ( $\geq 75$  años), en comparación con el grupo de menor edad (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Esto puede estar relacionado, al menos en parte, con una disminución media de la función renal en este grupo de pacientes. Sin embargo, el régimen posológico recomendado en pacientes de edad avanzada es el mismo, aunque se debe tener precaución al incrementar 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 **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

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

#### *Insuficiencia renal:*

En pacientes con insuficiencia renal, el AUC de olmesartán en la situación de equilibrio aumentó un 62%, un 82% y un 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los controles sanos (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y

**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) No se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán medoxomilo en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Amlodipino se metaboliza ampliamente a metabolitos inactivos. El 10% del fármaco se excreta en la orina inalterado. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no están correlacionados con el grado de insuficiencia renal. A estos pacientes se les puede administrar amlodipino a las dosis normales. Amlodipino no es dializable.

La semivida de hidroclorotiazida aumenta en pacientes con insuficiencia renal.

#### *Insuficiencia hepática:*

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

Tras la administración de dosis repetidas a pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán es de nuevo un 65% superior al de los correspondientes controles sanos. La  $C_{máx}$  media de olmesartán es similar en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Los datos clínicos disponibles relativos a la administración de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, el aclaramiento de amlodipino disminuye y la semivida se prolonga, lo que incrementa el AUC un 40-60%, aproximadamente (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

La insuficiencia hepática no afecta significativamente a la farmacocinética de hidroclorotiazida.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Combinación de olmesartán medoxomilo/amlodipino/hidroclorotiazida

No se han realizado estudios adicionales de mutagenicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa, dado el perfil de seguridad bien conocido 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  $AT_1$  e inhibidores de la ECA (de 2 a 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos): elevación de urea (BUN) y creatinina en sangre, reducción del peso del corazón, reducción de los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), indicaciones histológicas de lesión renal (lesiones degenerativas del epitelio renal, engrosamiento de la membrana basal, dilatación de los túbulos). Estas reacciones adversas se pueden reducir mediante la administración oral simultánea de cloruro sódico.

##### Efectos genotóxicos

Al igual que otros antagonistas de los receptores  $AT_1$ , olmesartán medoxomilo aumentó la incidencia de rupturas cromosómicas en cultivos celulares *in vitro*, pero no *in vivo*. Los datos globales indican 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.

##### Toxicidad para la reproducción

En estudios de reproducción en ratas, olmesartán medoxomilo no tuvo efectos 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 una dilatación de la pelvis renal tras la exposición de las madres al final de la gestación y en la lactancia. En conejos no hubo indicios de efectos tóxicos para el feto.

### *Amlodipino*

Los datos de los estudios no clínicos muestran que no existen riesgos especiales para los seres humanos, de acuerdo con los estudios convencionales sobre farmacología de la 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 en humanos, expresada en mg/kg.

#### Alteración de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces\* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg, expresada en mg/m<sup>2</sup>). En otro estudio con ratas en el que se administró a los machos amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable a la dosis humana, expresada en mg/kg, se observó una disminución del nivel plasmático de hormona foliculoestimulante y de testosterona, así como una disminución de la densidad del espermatozoides y del número de espermátides maduras y células de Sertoli.

\* Tomando como referencia un peso del paciente de 50 kg.

### *Hidroclorotiazida*

Los datos de los estudios no clínicos no muestran 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 pelicular*

- Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado (E-1203)
- Dióxido de titanio (E-171)
- Macrogol (E-1521)
- Talco (E-553b)
- Óxido de hierro amarillo (E-172)

- Óxido ferrosuférrico (E-172) (comprimidos recubiertos con película de 20/5/12,5 mg)
- Óxido de hierro rojo (E-172) (comprimidos recubiertos con película de 20/5/12,5 mg, 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**

Blíster de aluminio-aluminio.  
Envases de 28 comprimidos.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Cinfa, S.A  
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta  
31620 Huarte (Navarra) – España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película:  
84.293

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película:  
84.295

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con  
película: 84.294

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película:  
84.296

olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida cinfa 40 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película:  
84.297

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

Junio 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2021

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/>)