FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 40 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 40 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 20 mg /5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

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 Alembic 40 mg /5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

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 Alembic 40 mg /10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

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 Alembic 40 mg /5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

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 Alembic 40 mg /10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

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:

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 20 mg /5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido de 20 mg /5 mg/12,5 mg contiene aproximadamente 6 mg de lactosa

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 40 mg /5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido de 40 mg /5 mg/12,5 mg contiene aproximadamente 12 mg de lactosa

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 40 mg /10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido de 40 mg /10 mg/12,5 mg contiene aproximadamente 12 mg de lactosa

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 40 mg /5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido de 40 mg /5 mg/25 mg contiene aproximadamente 12 mg de lactosa

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 40 mg /10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido de 40 mg /10 mg/25 mg contiene aproximadamente 12 mg de lactosa

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 20 mg / 5 mg / 12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Color crema claro a crema, redondos, biconvexos, comprimidos recubiertos con película grabados con "L18" en una cara y lisos en la otra y de 8,00 mm de diámetro aproximadamente.

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Color amarillo claro a amarillo, redondos, biconvexos, comprimidos recubiertos con película grabados con "L709" en una cara y lisos en la otra y de 10,50 mm de diámetro aproximadamente.

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Color rojo grisáceo, redondos, biconvexos, comprimidos recubiertos con película grabados con "L711" en una cara y lisos en la otra y de 10,50 mm de diámetro aproximadamente.

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 40 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Color amarillo claro a amarillo, ovalados, biconvexos, comprimidos recubiertos con película grabados con "L710" en una cara y lisos en la otra y de 15,00 mm de largo aproximadamente y 7,00 mm de ancho aproximadamente.

Olmesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Alembic 40 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

película EFG:

Color rojo grisáceo, ovalados, biconvexos, comprimidos recubiertos con película grabados con “L712” en una cara y lisos en la otra y de 15,00 mm de largo aproximadamente y 7,00 mm de ancho aproximadamente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Tratamiento adicional
Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida está indicado en pacientes adultos cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con la combinación de olmesartán medoxomilo y amlodipino tomada como combinación de los dos componentes.

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, tomada como combinación doble (olmesartán medoxomilo y amlodipino, u olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida o amlodipino).

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Adultos
La dosis recomendada es de 1 comprimido al día.

Tratamiento adicional
Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 20 mg/5 mg/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con 20 mg de olmesartán medoxomilo y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble de estos componentes.

Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/5 mg/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán medoxomilo y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble o en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/5 mg/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán medoxomilo y 10 mg de amlodipino tomados como combinación doble o con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/12,5 mg o con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/5 mg/25 mg.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se recomienda una titulación progresiva de los componentes individuales antes de cambiar a la combinación de tres componentes. Cuando sea adecuado clínicamente, puede considerarse el cambio directo desde la combinación de dos componentes a la combinación de tres componentes.

Tratamiento de sustitución
Los pacientes controlados con dosis estables de olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida tomadas a la vez, como combinación doble (olmesartán medoxomilo y amlodipino, u olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida o amlodipino) pueden cambiar a 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 (65 años o mayores)

En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución, incluyendo un control cuidadoso 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 precaución extrema, 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 cuidadoso 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 de la dosificación. Por consiguiente, 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, amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja y el ajuste de dosis se debe hacer lentamente.

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

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (por ejemplo, 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 (por ejemplo, estenosis de la aorta de alto grado).
- Insuficiencia cardiaca 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 (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardiaca 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 funcionante, 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardiaca, 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 (por ejemplo, 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 cardiaca
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 cardiaca 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 cardiaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clases III y IV de la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardiaca 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 (ej. un gastroenterólogo).

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).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado
Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta derrame coroideo con defecto del campo visual, en miopía aguda transitoria y 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 hidroclorotiazida 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 (ver sección 4.8).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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).

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar X y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, [incluyendo olmesartán] (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con olmesartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

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, no obstante, este efecto no se ha observado en uno de los tres ensayos clínicos con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida que incluían pacientes de raza negra (30%), ver también sección 5.1.

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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones potenciales relacionadas con la combinación Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida

Uso concomitante no recomendado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 conversora 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 (por ejemplo, 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 ciclooxigenasa 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.

<u>Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo</u>

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 (por ejemplo,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 hidrocloruro, agente secuestrador de ácidos biliares, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t½. La administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro (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.

<u>Interacciones potenciales relacionadas con el componente amlodipino</u>

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. Existe un mayor riesgo de hipotensión. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes, y puede requerirse un ajuste de dosis.

Inductores CYP3A4
Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

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 (infusión): 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. 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.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR): los inhibidores de mTOR, como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

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.

<u>Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida</u>

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 (por ejemplo, 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 cardiacas 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina)
El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.

Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno)
Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

Antidiabéticos (orales e insulina)
El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del 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 (por ejemplo, noradrenalina)
El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, 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.

Fármacos citotóxicos (por ejemplo, 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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).

Hidroclorotiazida
La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.
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.

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

Lactancia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se recomienda olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida durante la lactancia, 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.

Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana.

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7%, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

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 debe ser lo más baja posible.

Fertilidad
En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados 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 deteriorar 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 7.826 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 olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida, así como para los componentes individuales olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida, en base al perfil de seguridad conocido de los componentes individuales.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida son edema periférico, cefalea y mareo.

Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas:
Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) Raras (≥ 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	Reacciones adversas	Frecuencia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas		Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida	Olmesartán	Amlodipino	HCTZ
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente			
	Nasofaringitis	Frecuente			
	Infección del tracto urinario	Frecuente	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	Poco frecuente	Rara		
	Hipopotasemia	Poco frecuente			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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia			
		Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida	Olmesartán	Amlodipino	HCTZ
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	Frecuente
	Cefalea	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Rara
	Mareo postural	Poco frecuente			
	Presíncope	Poco frecuente			
	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	
	Trastorno extrapiramidal			No conocida	
Trastornos oculares	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa)			Frecuente	Rara
	Disminución de lagrimeo				Rara
	Empeoramiento de la miopía				Poco frecuente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia			
		Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida	**Olmesartán**	**Amlodipino**	**HCTZ**
	Xantopsia				Rara
	Miopía aguda, y glaucoma agudo de ángulo cerrado (ver sección 4.4)				No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente	Poco frecuente		Rara
	Tinnitus			Poco frecuente	
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Frecuente		Frecuente	
	Taquicardia	Poco 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	Frecuente	Rara	Poco frecuente	
	Sofocos	Poco frecuente		Frecuente	
	Hipotensión ortostática				Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angeítis necrotizante)			Muy rara	Rara
	Trombosis				Rara
	Embolismo				Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente	
	Bronquitis		Frecuente		
	Disnea			Frecuente	Rara
	Faringitis		Frecuente		
	Rinitis		Frecuente	Poco frecuente	
	Pneumonía intersticial aguda				Rara
	Distres respiratorio				Poco frecuente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia			
		Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida	**Olmesartán**	**Amlodipino**	**HCTZ**
	Edema pulmonar				Rara
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)				Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuente	Frecuente		Frecuente
	Náuseas	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente			Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente		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	
	Íleo paralítico				Muy rara
	Pancreatitis			Muy rara	Rara
	Vómitos		Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Enteropatía tipo esprúe (ver sección 4.4)		Muy rara		
	Angioedema intestinal		Rara		
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis			Muy rara	
	Ictericia (ictericia colestática intrahepática)			Muy rara	Rara
	Colecistitis aguda				Rara
	hepatitis autoinmune*		No conocida		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia			Poco frecuente	
	Angioedema		Rara	Muy rara	
	Dermatitis alérgica		Poco frecuente		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia			
		Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida	**Olmesartán**	**Amlodipino**	**HCTZ**
	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
	Necrólisis epidérmica tóxica (NET)			No conocida	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	Frecuente	Rara	Frecuente	
	Inflamación de las articulaciones	Frecuente			
	Debilidad muscular	Poco frecuente			Rara
	Inflamación de los tobillos			Frecuente	
	Artralgia			Poco frecuente	
	Artritis		Frecuente		
	Dolor de espalda		Frecuente	Poco frecuente	
	Paresia				Rara
	Mialgia		Poco frecuente	Poco frecuente	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia			
		Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida	**Olmesartán**	**Amlodipino**	**HCTZ**
	Dolor óseo		Frecuente		
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria	Frecuente			
	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	Poco frecuente
	Ginecomastia			Poco frecuente	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente	Poco frecuente	Frecuente	
	Edema periférico	Frecuente	Frecuente		
	Fatiga	Frecuente	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	Frecuente	Rara		Frecuente
	Aumento de urea en sangre	Frecuente	Frecuente		Frecuente
	Aumento de ácido úrico en sangre	Frecuente			
	Disminución de potasio en sangre	Poco frecuente			
	Aumento de gamma glutamil transferasa	Poco frecuente			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia			
		Olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida	**Olmesartán**	**Amlodipino**	**HCTZ**
	Aumento de alanina aminotransferasa	Poco frecuente			
	Aumento de aspartato aminotransferasa	Poco 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 de hepatitis autoinmune con una latencia de pocos meses a años después de la comercialización, que fueron reversibles tras la retirada del olmesartán.

Descripción de determinadas reacciones adversas
Se han notificado casos aislados de rabdomiólisis 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.

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).

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/amlodipino/hidroclorotiazida, 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

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/amlodipino/hidroclorotiazida, olmesartán medoxomilo en monoterapia o hidroclorotiazida en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 3):

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

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 cardiacas 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 diálisis.

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 AT_1) 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 cardiaca y reabsorción renal de sodio. Olmesartán bloquea los efectos vasoconstrictor y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

secretor de aldosterona de la angiotensina II mediante el bloqueo de su unión al receptor AT_1 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 (AT_1) 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, normoalbuminuria y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, investigó si el tratamiento con olmesartán podría retrasar la aparición de microalbuminuria. Durante un seguimiento de 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.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Resultados de los Ensayos Clínicos

En un ensayo de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos en 2.492 pacientes (67% pacientes caucásicos), el tratamiento con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/25 mg produjo reducciones significativamente mayores en la presión arterial diastólica y sistólica, que el tratamiento con cualquiera de las combinaciones dobles correspondientes, olmesartán medoxomilo 40 mg y 10 mg de amlodipino, olmesartán medoxomilo 40 mg más hidroclorotiazida 25 mg y amlodipino 10 mg más hidroclorotiazida 25 mg, respectivamente.

El efecto reductor adicional de la presión arterial de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/25 mg en comparación con las combinaciones dobles análogas fue entre -3,8 y -6,7 mm Hg para la presión arterial diastólica en sedestación, y entre -7,1 y -9,6 mm Hg para la presión arterial sistólica en sedestación y se produjo en las 2 primeras semanas.

Las proporciones de pacientes que alcanzaron el objetivo de presión arterial (< 140/90 mmHg para pacientes no diabéticos y <130/80 mmHg para pacientes diabéticos) en la semana 12 osciló entre el 34,9% al 46,6% para los grupos de tratamiento de la combinación doble en comparación con el 64,3% para olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/25 mg.

En un segundo ensayo doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos en 2.690 pacientes (99,9% caucásicos), el tratamiento con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida (20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) produjo reducciones significativamente mayores en las presiones diastólica y sistólica en comparación con las correspondientes a las combinaciones dobles, 20 mg de olmesartán medoxomilo más 5 mg de amlodipino, 40 mg de olmesartán medoxomilo más 5 mg de amlodipino y 40 mg de olmesartán medoxomilo más 10 mg de amlodipino, respectivamente, tras 10 semanas de tratamiento.

El efecto hipotensor adicional de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida comparado con las correspondientes combinaciones dobles estuvo entre -1,3 y -1,9 mmHg para la presión diastólica en sedestación y entre -2,7 y -4,9 mmHg para la presión sistólica en sedestación.

La proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos de presión arterial (< 140/90 mmHg en pacientes no diabéticos y < 130/80 mmHg en pacientes diabéticos) en la semana 10 osciló desde el 42,7% al 49,6% en los grupos de tratamiento con la combinación doble, comparada con el 52,4% al 58,8% con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida.

En un estudio aleatorizado, doble-ciego, de tratamiento añadido en 808 pacientes (99,9% pacientes caucásicos) no controlados de forma adecuada tras 8 semanas de tratamiento con la combinación doble de 40 mg de olmesartán más 10 mg de amlodipino, el tratamiento con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida produjo una reducción numérica adicional de la presión arterial en sedestación de entre -1,8/-1,0 mmHg cuando se trataron con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/12,5 mg y una reducción adicional estadísticamente significativa de la presión arterial en sedestación de -3,6/-2,8 mm Hg cuando se trataron con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/25 mg en comparación con la combinación doble de 40 mg de olmesartán medoxomilo más 10 mg de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

amlodipino.

El tratamiento con la terapia de combinación triple olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/25 mg produjo un porcentaje mayor, estadísticamente significativo, de pacientes que alcanzaron su objetivo de presión arterial en comparación con la terapia de combinación doble de 40 mg de olmesartán medoxomilo más 10 mg de amlodipino (41,3% frente a 24,2%); mientras que el tratamiento con la terapia de combinación triple olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/12,5 mg produjo un porcentaje numéricamente superior de pacientes que alcanzaron su objetivo de presión arterial en comparación con la terapia de combinación doble de 40 mg de olmesartán medoxomilo más 10 mg de amlodipino (29,5% frente a 24,2%) en pacientes que no estaban controlados adecuadamente con la terapia de combinación doble.

El efecto antihipertensivo de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida fue similar independientemente de la edad y sexo, y fue también similar en pacientes con y sin diabetes.

Otra información

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. 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

La administración concomitante de olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.

Tras la administración oral de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida en adultos sanos normales, las concentraciones plasmáticas máximas de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida se alcanzan entorno a 1,5 a 3 horas, 6 a 8 horas y 1,5 a 2 horas, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción de olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida a partir de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida son los mismos que cuando se administra una combinación doble a dosis fija de olmesartán medoxomilo y amlodipino, junto con comprimidos que contienen sólo hidroclorotiazida, o cuando se administra una combinación doble a dosis fija de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida, junto con comprimidos que contienen sólo amlodipino, con las mismas dosis. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida.

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.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 L).

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. En función de 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 con medicamentos

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares

La administración concomitante de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3.750 mg de colesevelam hidrocloruro en sujetos sanos, dio lugar a una reducción del 28% en la C_{max} y del 39% en la AUC de olmesartán. Cuando se administró olmesartán 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro se observaron menores efectos, una reducción del 4% y 15% en la Cmax y el AUC, respectivamente. La vida media de eliminación de olmesartán se redujo en un 50 - 52%, independientemente de si se administró concomitantemente o 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro (ver sección 4.5).

Amlodipino

Absorción y distribución

Tras la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/kg. En los estudios "*in vitro*" se ha 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 35-50 horas, y 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 por 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 – 300 mL/min. La vida media de eliminación terminal de hidroclorotiazida es de 10 – 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 (65 años o mayores)

En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumentó aproximadamente un 35% en los pacientes de edad avanzada (65 – 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 la concentración plasmática máxima de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, lo que origina 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 fallo cardiaco congestivo fueron como era de esperar en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Un estudio de toxicidad de dosis repetidas en ratas demostró que la administración combinada de olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida no aumentaba la toxicidad notificada anteriormente de los componentes individuales, ni inducían nueva toxicidad, ni se observaron efectos toxicológicos sinérgicos.

Olmesartán medoxomilo

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: elevación de urea en sangre (BUN) y creatinina; reducción del peso del corazón; reducción de los parámetros de los glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito); indicaciones histológicas de lesión renal (lesiones regenerativas del epitelio renal, engrosamiento de la membrana basal, dilatación de los túbulos). Estos efectos adversos causados por la acción farmacológica de olmesartán medoxomilo también se han producido en los ensayos preclínicos con otros antagonistas de los receptores AT1 y los inhibidores de la ECA, y se pueden reducir mediante la administración oral simultánea de cloruro sódico.

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 de un amplio programa de pruebas de genotoxicidad 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.

En estudios de reproducción en ratas, olmesartán medoxomilo no tuvo efecto sobre la fertilidad, ni se encontró evidencia de 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, al final de la gestación y en la lactancia. En conejos no hubo indicios de efecto tóxico sobre el feto.

Amlodipino

Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación 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/m^2). 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 basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y de la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en el número de espermátides maduras y células de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m^2) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones, pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

*Basado en un paciente de 50 kg de peso.

Hidroclorotiazida

Estudios con hidroclorotiazida han demostrado evidencia equívoca de efecto genotóxico o carcinogénico en algunos modelos experimentales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo de la tableta

- Celulosa microcristalina
- Almidón de maíz pregelatinizado
- Hidroxipropilcelulosa
- Sílice coloidal anhidra
- Croscarmelosa sódica
- Estearato de magnesio
- Lactosa

Capa de película

- Alcohol polivinílico, parcialmente hidrolizado (E1203)
- Macrogol (E1521)
- Dióxido de titanio (E171)
- Talco (E553b)
- Óxido de hierro amarillo (E172)
- Óxido de hierro rojo (E172)
- Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Para 20 mg / 5 mg / 12,5 mg y 40 mg / 10 mg / 25 mg:
Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para 40 mg / 5 mg / 12,5 mg y 40 mg / 5 mg / 25 mg:
Conservar por debajo de 30 °C.

Para 40 mg / 10 mg / 12,5 mg:
Para blísteres de aluminio-aluminio (poliamida/aluminio/polietileno/aluminio):
Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para blísteres de aluminio-aluminio (cloruro de polivinilo/poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo/aluminio):
Conservar por debajo de 30 °C.
Para blísteres de aluminio-aluminio (poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo/aluminio) integrados con desecante:
Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los blísteres de aluminio-aluminio (poliamida/aluminio/polietileno/aluminio) se presentan en una caja de cartón que contiene 7, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 y 10 x 30 comprimidos recubiertos con película o blísteres precortados unidosis en una caja de cartón que contiene 10, 50 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Los blísteres de aluminio-aluminio (cloruro de polivinilo/poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo/aluminio) se presentan en una caja de cartón que contiene 7, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 y 10 x 30 comprimidos recubiertos con película o blísteres precortados unidosis en una caja de cartón que contiene 10, 50 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Los blísteres de aluminio-aluminio (poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo/aluminio) integrados con desecante se presentan en una caja que contiene 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 10 x 28, 10 x 30 y 10 x 50 comprimidos recubiertos con película.

Los blísteres de aluminio-aluminio (poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo/aluminio) se presentan integrados con desecante que viene marcado con “NO ABRIR NI COMER”.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alembic Pharmaceuticals Europe Ltd.
Palazzo Pietro Stiges, 103, Strait Street, Valletta VLT 1436,
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2025

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

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios