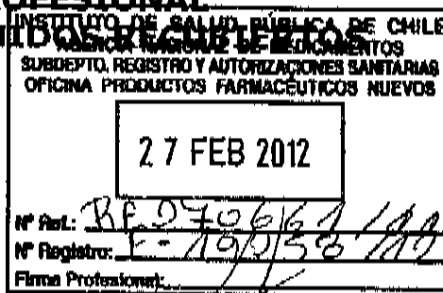


**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARDIPLUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**COMPOSICION DEL PRODUCTO:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Olmesartán Medoxomilo	40 mg
Amlodipino (como besilato)	10 mg
Hidroclorotiazida	25 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina silificada 90, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol, talc, dióxido de titanio, colorante FD y C azul N°2 laca alumínica, colorante D y C amarillo N°10 laca alumínica, pigmento verde FX, C.S.

**FARMACOLOGIA:**

La asociación de olmesartán medoxomilo/amlodipino/hidroclorotiazida ha demostrado ser eficaz en la reducción de la presión arterial. Los tres compuestos actúan como agentes antihipertensivos a través de mecanismos complementarios, cada uno actúa en un determinado lugar y bloquean diferentes vías.

El Amlodipino pertenece al grupo de los antagonistas del calcio, el Olmesartán medoxomilo al grupo de los antagonistas de la angiotensina II y la Hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La farmacología de cada componente individual se describe a continuación:

El olmesartán es un antagonista no peptídico de la angiotensina II que bloquea selectivamente la unión de la angiotensina II a los receptores AT1 en tejidos tales como el músculo liso vascular y las glándulas suprarrenales.

En el sistema renina-angiotensina, la angiotensina I es convertida en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ACE). La angiotensina II estimula la corteza suprarrenal para sintetizar y secretar aldosterona, la cual disminuye la excreción de sodio y aumenta la excreción de potasio. La angiotensina II también actúa como un vasoconstrictor en el músculo liso vascular. El olmesartán promueve la vasodilatación y disminuye los efectos de la aldosterona por bloqueo de la unión de angiotensina a los receptores AT1.

La regulación por retroalimentación negativa de la angiotensina sobre la secreción de renina también es inhibida, lo que provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de la renina y el consecuente aumento de las concentraciones plasmáticas de la angiotensina II, sin embargo, estos efectos no contrarrestan el efecto de disminución de la presión sanguínea provocado por olmesartán

El amlodipino es un bloqueador de los canales de calcio que inhibe el flujo transmembrana de los iones de calcio hacia el interior de la musculatura cardíaca y vascular lisa. Los datos experimentales sugieren que el amlodipino se fija a los sitios de unión dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Los procesos contráctiles del músculo cardíaco y del músculo vascular liso son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CARDIPLUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

el interior de estas células, a través de canales iónicos específicos. Amlodipino inhibe selectivamente la entrada de ión calcio a través de las membranas celulares, con un efecto mayor sobre las células musculares lisas vasculares que sobre las células musculares cardíacas. Los efectos inotrópicos negativos se pueden detectar *in vitro*, pero a dosis terapéuticas no se aprecian en animales vivos. Dentro del rango de pH fisiológico, amlodipino es un compuesto ionizado ( $pK_a=8,6$ ) y su acción cinética con el receptor del canal de calcio se caracteriza por una velocidad gradual de asociación y disociación con el sitio de unión del receptor, resultando un inicio gradual del efecto.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. En el tratamiento crónico, estas reducciones de la presión arterial no se acompañan de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles plasmáticos de catecolamina.

Tanto en los pacientes jóvenes como en los de edad avanzada, las concentraciones plasmáticas de amlodipino se correlacionan con el efecto.

Amlodipino es un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre el músculo liso vascular, causando una reducción de la resistencia vascular periférica y de la presión sanguínea.

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte  $Na^+Cl^-$ , tal vez compitiendo por el lugar del  $Cl^-$ , por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos de manera directa, aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y llevando a aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio plasmático.

**FARMACOCINETICA:**

***Olmesartan medoxomilo/Amlodipino/Hidroclorotiazida***

Tras la administración oral de olmesartán medoxomilo/amlodipino/hidroclorotiazida en adultos normales sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida se alcanzan en 1,5 - 3 horas, 6-8 horas y 1,5-2 horas, respectivamente. La velocidad y magnitud de la absorción de olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida a partir de la asociación es la misma que cuando se administran como dosis individuales. Los alimentos no ~~efectan~~ afectan la biodisponibilidad de esta triple asociación.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CARDIPLUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS*****Olmesartán Medoxomilo***

**Absorción:** El olmesartán medoxomilo es rápida y completamente bioactivado a olmesartán, a través de una hidrólisis del grupo ester durante su absorción en el tracto gastrointestinal. El olmesartán presenta una biodisponibilidad absoluta de un 26%, la cual no se ve afectada por la presencia de los alimentos.

**Distribución:** El volumen de distribución del olmesartán es de 17 L, presenta una alta unión a las proteínas plasmáticas (más de 99%) y no penetra a las células rojas sanguíneas. Estudios en animales han demostrado que el olmesartán atraviesa la placenta y, en menor grado, la barrera hematoencefálica.

**Metabolismo:** El olmesartán experimenta un metabolismo hepático mínimo.

**Excreción:** El olmesartán alcanza una concentración plasmática máxima después de 1 a 2 horas desde su administración, presentando una vida media de eliminación de 13 horas. Después de 3 a 5 días de tratamiento se alcanza la concentración al estado estacionario y presenta una farmacocinética lineal cuando se administra por vía oral una dosis única de 320 mg o dosis múltiples de hasta 80 mg. Cuando el olmesartán es administrado por vía oral, aproximadamente el 35 –50 % de la dosis absorbida es excretada a través de la orina mientras que el remanente es eliminado en las heces a través de la bilis. El olmesartán presenta un clearance plasmático total de 1,3 L/hr y un clearance renal de 0,6 L/hr

***Amlodipino***

**Absorción:** Luego de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, éste se absorbe bien, obteniéndose las concentraciones máximas (C<sub>máx</sub>) entre 6 a 12 horas post-dosis. La biodisponibilidad absoluta del amlodipino es del 64 al 80%. La biodisponibilidad no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

**Distribución:** El volumen de distribución aparente es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro con amlodipino han mostrado que aproximadamente el 97% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

**Metabolismo:** El amlodipino se metaboliza en el hígado extensamente (aproximadamente un 90%), a metabolitos inactivos.

**Eliminación:** La eliminación plasmática de amlodipino es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado de equilibrio se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El 10% de amlodipino se excreta en la orina sin cambios y un 60% como metabolitos.

***Hidroclorotiazida***

**Absorción:** Después de una dosis oral, la absorción de la hidroclorotiazida es rápida (t<sub>máx</sub> de aprox. 2 horas). El aumento del AUC medio es lineal y proporcional a la dosis dentro

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CARDIOPLUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

del rango terapéutico. La cinética de la hidroclorotiazida no se modifica por la administración múltiple y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Se ha observado que la administración concomitante con alimentos puede tanto aumentar como disminuir la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. La magnitud de estos efectos es pequeña y su importancia clínica es mínima. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 60 al 80%.

**Distribución:** El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a las proteínas plasmáticas (40-70%), principalmente a la albúmina. La hidroclorotiazida se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 1,8 veces el nivel plasmático.

**Biotransformación:** La hidroclorotiazida se elimina como fármaco inalterado.

**Eliminación:** Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado en la orina. El clearance renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal. La vida media terminal es de 6-15 h.

La edad no afecta al clearance aparente en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

**Datos farmacocinéticos en poblaciones especiales**

***Pacientes pediátricos menores de 18 años:*** No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

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

**Amlodipino:** En pacientes de edad avanzada, el clearance de amlodipino tiende a disminuir, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) de aproximadamente un 40% a 60%, por lo tanto se requiere una disminución de la dosis inicial.

**Olmesartán medoxomilo:** La concentración plasmática máxima de olmesartán fue similar en adultos jóvenes y en ancianos. Se observa una leve acumulación cuando se administran dosis repetidas en pacientes ancianos; el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumentó aproximadamente un 33% en los pacientes ancianos, que corresponde a una disminución aproximada del 30% en el Clearance renal.

**Hidroclorotiazida:** El clearance sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada, tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CARDIOPLUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS*****Insuficiencia renal:***

Amlodipino: La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por la insuficiencia renal.

Olmesartán medoxomilo: En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas del olmesartán fueron elevadas comparadas con sujetos con una función renal normal. Después de administrar dosis repetidas, el AUC se triplica en pacientes con insuficiencia renal severa (Clearance de creatinina < 20 ml/min). La farmacocinética del olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis no ha sido estudiada

***Insuficiencia hepática:***

Amlodipino: Los pacientes con insuficiencia hepática presentan una disminución del clearance de amlodipino, lo que resulta en un aumento del AUC de un 40% a 60% aproximadamente. Por lo cual, se puede requerir una disminución de la dosis inicial de amlodipino.

Olmesartán medoxomilo: Se observaron Aumentos en Cmax y AUC<sub>0-∞</sub> en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con los controles sanos, con un aumento del AUC de aproximadamente un 60%.

***Insuficiencia cardíaca:***

Amlodipino: Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan una disminución del Clearance del amlodipino, lo que resulta en un aumento del AUC de un 40% a 60% aproximadamente.

**INDICACIONES:**

Este medicamento esta indicado como tratamiento de la hipertensión .Esta asociación en dosis fijas no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión

**POSOLOGIA:**

*Via de administración:* Oral. Este medicamento se puede administrar con o sin los alimentos.

***Dosis usual en adultos:***

La dosis recomendada es un comprimido al día. Se puede aumentar la dosis después de 2 semanas de tratamiento. El efecto antihipertensivo máximo de este medicamento se alcanza al plazo de dos semanas tras el cambio de dosis. La dosis diaria máxima recomendada es de 40 mg de Olmesartán Medoxomilo/10 mg de Amlodipino/25 mg de Hidroclorotiazida.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CARDIPLUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Esta triple asociación se puede utilizar para proporcionar un descenso adicional de la presión arterial en aquellos pacientes que no se logra controlar adecuadamente usando dosis máximas toleradas o habituales de dos de las siguientes clases de antihipertensivos: Antagonistas de los receptores de Angiotensina, Bloqueadores de los canales de Calcio y diuréticos.

***Dosis pediátrica habitual:***

No se recomienda el uso de esta triple asociación en pacientes pediátricos, ya que no se dispone de estudios sobre la seguridad y eficacia de este medicamento en este grupo etario.

***Pacientes con insuficiencia renal:***

Se puede seguir el régimen usual de dosificación de este medicamento, en tanto que el clearance de creatinina del paciente sea  $> 30$  ml/min. En pacientes con disfunción renal más grave, se prefiere la administración de diuréticos de asa en vez de diuréticos tiazídicos, como la Hidroclorotiazida, por lo que en este caso en particular no estaría recomendada esta asociación.

***Pacientes con insuficiencia hepática:***

Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben comenzar con una dosis de 2,5 mg de amlodipino, la cual no se encuentra disponible en esta asociación a dosis fija, por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento en este grupo de pacientes.

***Pacientes de edad avanzada :***

Los pacientes mayores a 75 años de edad deben comenzar con una dosis de 2,5 mg de amlodipino, la cual no se encuentra disponible en esta asociación a dosis fija, por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento en este grupo de pacientes.

**CONTRAINDICACIONES:**

Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos:

- Antecedentes de hipersensibilidad al olmesartán medoxomilo, al amlodipino, a otras sustancias derivadas de las dihidropiridinas, a la Hidroclorotiazida, a otras sustancias derivadas de la sulfonamida o a cualquier otro componente de la formulación.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con anuria.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CARDIOPLUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- **Uso durante el embarazo:** Se debe evitar la exposición del feto o neonato a este medicamento.

*Olmesartán Medoxomilo:* Se debe comunicar a las mujeres en edad fértil los riesgos de la exposición durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo a drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina y también se debe avisar que estas consecuencias no parecen resultar de la exposición intrauterina al fármaco que estuvo limitado al primer trimestre. Los médicos deben ser informados de la ocurrencia de un embarazo a la brevedad. Las drogas que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad y muerte fetal o neonatal, cuando se les administra a mujeres embarazadas, tal como se ha comunicado en la literatura en pacientes que estaban recibiendo inhibidores de la ECA.

Cuando se detecte el embarazo, la administración de olmesartán se debe discontinuar tan pronto como sea posible y debería considerarse la administración de terapias alternativas. No se dispone de experiencias clínicas con olmesartán en mujeres embarazadas.

*Amlodipino:* No se han realizado estudios del amlodipino en mujeres embarazadas, por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento durante el periodo de embarazo sin antes consultar con el médico

*Hidroclorotiazida:* Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia y puede ser asociado con otras reacciones adversas que puedan ocurrir en adultos.

- **Uso durante la lactancia:**

*Olmesartán Medoxomilo:* Se desconoce si el olmesartán se excreta en la leche de las ratas durante la lactancia. Debido al potencial para producir efectos adversos en los lactantes, se debe decidir si se discontinúa la lactancia o se interrumpe el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

*Amlodipino:* Se desconoce si el amlodipino se distribuye en la leche materna.

*Hidroclorotiazida:* La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna.

Por ello, no se recomienda el uso de la asociación de olmesartán medoxomilo /amlodipino/hidroclorotiazida durante la lactancia. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

- **Uso en pediatría:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

- **Uso en geriatría:** Los estudios realizados hasta la fecha no han demostrado problemas específicos que podrían limitar el uso de este medicamento en pacientes ancianos con una

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CARDIOPPLUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

función renal normal. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores de los componentes individuales y pueden requerir de una dosis inicial menor.

- Se debe controlar el progreso de la terapia, mediante visitas regulares al médico.
- Se debe tener precaución al realizar actividades que requieren estado de alerta mental, como conducir un vehículo u operar maquinarias, debido a la posibilidad de que este medicamento puede producir mareos.
- Se debe informar al médico si se manifiestan náuseas, vómitos o diarrea continua, debido al riesgo de presentarse una deshidratación e hipotensión.
- Se debe tener precaución al realizar ejercicios o al exponerse al sol, ya que la transpiración excesiva puede provocar una disminución del volumen de fluidos, aumentando el riesgo de presentar una deshidratación e hipotensión.
- Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento, ya que el uso concomitante puede producir una deshidratación e hipotensión.
- Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio en los siguientes casos:
  - a. **Pacientes con depleción de volumen y/o de sodio:** Puede presentarse hipotensión sintomática en los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (tales como los pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben dosis altas de diuréticos) que están recibiendo antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII). Antes de la administración de ésta asociación se recomienda corregir esta condición o de lo contrario realizar una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.  
Si se presenta una hipotensión excesiva con el uso de esta asociación, debe colocarse al paciente en posición de cúbito supino y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa de solución fisiológica salina.  
Una vez que la presión arterial haya sido estabilizada, se puede continuar el tratamiento.
  - b. **Pacientes con infarto al miocardio y/o angina de pecho:** Cuando se inicia el tratamiento con un bloqueador de los canales de calcio, como el amlodipino o cuando se cambia su dosis; los pacientes, particularmente aquellos con enfermedad arterial coronaria severa obstructiva, pueden aumentar la frecuencia, duración y/o severidad de la angina o desarrollar un infarto agudo al miocardio, por mecanismos desconocidos.
  - c. **Pacientes con deterioro de la función renal:** Esta triple asociación no ha sido estudiada en pacientes con deterioro de la función renal. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave (Clearance de creatinina  $\leq$  30ml/min). Si la insuficiencia renal es progresiva se hace evidente considerar discontinuar el diurético tiazídico y/o el antagonista de los receptores de Angiotensina.



**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CARDIPLUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

El uso de olmesartán medoxomilo puede producir cambios en la función renal, como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes cuya función renal puede depender del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa) el tratamiento con inhibidores de ACE y antagonistas de los receptores de Angiotensina ha sido asociado con oliguria y azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y /o muerte. Estudios indican que el uso de inhibidores de ACE en pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral, puede producir un aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico sanguíneo (BUN). Los diuréticos tiazídicos deben ser usados con precaución en pacientes con disfunción renal, debido al riesgo de azotemia y/o desarrollo de efectos acumulativos del diurético.

- d. **Pacientes con insuficiencia hepática:** No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave

El Amlodipino experimenta un metabolismo hepático y su vida media de eliminación plasmática es de 56 horas en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto, se recomienda usar este medicamento con precaución en pacientes que presentan antecedentes de enfermedad hepática o que consumen cantidades significativas de alcohol. Las alteraciones menores del equilibrio de fluidos y electrolitos que pueden ocurrir con el uso de hidroclorotiazida podrían precipitar un coma hepático en pacientes con disfunción hepática

El uso de olmesartán en pacientes con enfermedad hepática moderada ha causado un aumento del AUC por sobre el 60% y un aumento en la C<sub>máx</sub>. Se recomienda usar con precaución este medicamento en pacientes que presentan insuficiencia hepática, ya que en este tipo de pacientes las concentraciones plasmáticas del olmesartán pueden aumentar.

- e. **Pacientes con desequilibrio electrolítico y metabólico:** El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e hipokalemia. En pacientes con vómitos excesivos o en aquellos que reciben fluidos por vía parenteral se recomienda realizar periódicamente determinaciones de electrolitos en plasma y en orina. Los signos y síntomas de advertencia de un desequilibrio de electrolitos y de fluidos, independientemente de la causa, incluyen sequedad de la boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, confusión, convulsiones, calambres o dolor muscular, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y molestias gastrointestinales, tales como náusea y vómitos.

Se puede desarrollar hipokalemia, especialmente cuando se presenta un aumento de la diuresis, cuando existe una cirrosis severa, o después de un tratamiento prolongado.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben un tratamiento prolongado y cuando la ingesta oral de electrolitos es inadecuada. La hipopotasemia puede causar arritmias cardíacas y también puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los glucósidos digitalicos (por ej., aumentar la irritabilidad ventricular).

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CARDIPLUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

El tratamiento con hidroclorotiazida 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. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos, como la Hidroclorotiazida, puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes.

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

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

- f. **Reacciones de hipersensibilidad:** Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes.
- g. **Pacientes con lupus eritematoso sistémico:** El uso de diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden exacerbar o causar activación de esta condición. Se recomienda usar con precaución en este tipo de pacientes.
- h. **Pacientes con miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:** La Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica, dando lugar a una miopía aguda transitoria y a glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un comienzo agudo de la disminución de la agudeza visual o dolor ocular y por lo general se producen en cuestión de horas a semanas desde el inicio del tratamiento con la Hidroclorotiazida. Si el glaucoma agudo de ángulo cerrado no es tratado se puede llegar a una pérdida permanente de la visión. El tratamiento inicial es discontinuar la terapia con Hidroclorotiazida lo más rápidamente posible. Puede ser necesario considerar un tratamiento sistémico médico o quirúrgico si la presión intraocular no se mantiene controlada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma de Angulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a sulfonamidas o a penicilinas.
- i. **Vasodilatación:** Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica severa cuando se someten a una terapia con amlodipino, ya que se aumenta el riesgo de presentar hipotensión aguda.
- **Monitoreo del paciente:** Los pacientes que presentan hipertensión arterial necesitan una estrecha supervisión médica, particularmente cuando se encuentran en el periodo inicial de

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CARDIOPLUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

estabilización del tratamiento. Para el caso de la asociación Olmesartán medoxomilo/Amlodipino/Hidroclorotiazida se necesita realizar un monitoreo frecuente de los siguientes parámetros:

- Determinación de la presión arterial sanguínea.
- Concentración sanguínea de electrolitos.
- Concentración sanguínea de Creatinina.
- Determinación de niveles de Colesterol y triglicéridos.
- Pruebas de la función hepática antes de iniciar la terapia y durante el tratamiento

### **INTERACCIONES:**

La farmacocinética de olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida no se altera cuando las drogas son coadministradas.

No se han realizado estudios de interacción de la asociación de olmesartan medoxomilo/ amlodipino/ hidroclorotiazida con otros medicamentos. Por ello, solo se proporciona información sobre interacciones conocidas de los principios activos individuales.

#### **Olmesartán medoxomilo:**

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2): Cuando se coadministra un AINE (incluyendo inhibidores de COX-2) con antagonistas de la angiotensina II como el olmesartan medoxomilo en pacientes ancianos, pacientes con depleción de volumen (incluyendo aquellos con terapia diurética) o en pacientes con compromiso de la función renal, se puede ocasionar un deterioro de la función renal, incluyendo una insuficiencia renal aguda. Estos efectos usualmente son reversibles. Se recomienda un monitoreo periódico de la función renal en los pacientes que reciben terapia con olmesartán y AINEs en forma simultánea.

#### **Amlodipino:**

Inhibidores de la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir): Un estudio en pacientes de edad avanzada ha mostrado que diltiazem inhibe el metabolismo de amlodipino, probablemente vía CYP3A4 (la concentración plasmática aumenta en aproximadamente un 50% y aumenta el efecto de amlodipino). No se puede excluir la posibilidad de que inhibidores más potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir), puedan aumentar la concentración plasmática de amlodipino en mayor medida que diltiazem.

Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan]): La administración conjunta puede dar lugar a concentraciones plasmáticas menores de amlodipino. Está indicado un control clínico, con un posible ajuste posológico de amlodipino durante el tratamiento con el inductor y después de su retirada.

#### **Hidroclorotiazida:**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CARDIPLUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: Puede potenciarse la hipotensión postural.

Medicamentos antidiabéticos (p. ej., insulina y agentes antidiabéticos orales): Puede resultar necesario un ajuste de la dosis de insulina y/o de los agentes antidiabéticos orales.

Otros agentes antihipertensivos: Se puede presentar una potenciación o un efecto aditivo hipotensor.

Resinas de colestiramina y colestipol: La colestiramina y otras resinas de intercambio iónico disminuyen la absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclotiazida.

Medicamentos que afectan las concentraciones de potasio (p. ej., corticosteroides, ACTH): Estos medicamentos pueden potenciar la depleción de los electrolitos, particularmente hipokalemia.

Aminas presoras (p. ej., norepinefrina): Con el uso concomitante puede disminuir el efecto de las aminas presoras.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej., tubocuranina): Las tiazidas, incluyendo la hidroclotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.

Litio: Se recomienda no administrar conjuntamente litio con agentes diuréticos, ya que éstos reducen el clearance renal del litio y añaden un elevado riesgo de toxicidad por litio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): En algunos pacientes la administración conjunta de diuréticos tiazídicos, diuréticos del asa o diuréticos ahorradores de potasio con un de un AINE puede reducir el efecto diurético, natriuretico y antihipertensivo. Cuando se administra conjuntamente hidroclorotiazida y un AINE se recomienda observar de cerca a los pacientes para determinar si se obtiene el efecto diurético deseado

**REACCIONES ADVERSAS:**

La seguridad de la asociación olmesartán medoxomilo/amlodipino/hidroclorotiazida se investigó en un ensayo clínico doble ciego con 574 pacientes y en la fase de extensión a largo plazo del estudio abierto en 2112 pacientes que recibieron olmesartán medoxomilo en combinación con amlodipino e hidroclorotiazida.

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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

Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ )

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CARDIPLUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infección del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hiperpotasemia, hipopotasemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, cefalca
	Poco frecuentes	Mareo postural, presíncope
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
	Poco frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, diarrea, estreñimiento
	Poco frecuentes	Sequedad de boca
Trastornos Músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares, inflamación de las articulaciones
	Poco frecuentes	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales	Frecuentes	Edema periférico, fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de creatinina en sangre, aumento de nitrógeno urico en sangre, aumento de ácido úrico en sangre
	Poco frecuentes	Disminución de potasio en sangre, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa

La evaluación adicional de datos procedentes de estudios abiertos no reveló nuevos acontecimientos adversos no cubiertos en los datos de seguridad para las sustancias en monoterapia y en combinación doble.

**SOBREDOSIS:**

Síntomas

El efecto más probable de sobredosificación con esta tripla asociación es hipotensión.

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CARDIPLUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

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

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

Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

### Tratamiento

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

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

La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis, 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 secreción 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 o hidroclorotiazida mediante diálisis.

### PRESENTACION:

Envases de xxx comprimidos recubiertos.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CARDIOPUS AM D 40/10/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**ALMACENAMIENTO:**

Guárdese en lugar fresco y seco, a no más de 25°C y fuera del alcance de los niños.

**BIBLIOGRAFIA**

"U.S. Food and Drug Administration", Center for Drug Evaluation and Research, New Label Information, Amlodipine, Olmesartan Medoxomil and Hydrochlorothiazide Tribenzor® Tablets. Revised on 25/Mar/2011

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/200175s001lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/200175s001lbl.pdf)

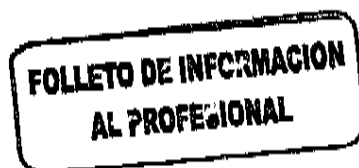
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios AEMPS, Ficha Técnica, Capenon HCT ®(Olmesartán medoxomilo/Amlodipino/Hidroclorotiazida) Comprimidos recubiertos. Revisado: Marzo del 2011

<https://sinacm4.agemed.es/consacm/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I., Eds. Thomson Micromedex, Massachusetts, U.S.A., 2007, Diuretics, Thiazide (Systemic), p. 1127-1136, Revised on 01/Jul/1998.

"USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, p.113 - 115., Amlodipine Systemic, Revised on 19/Jan/2005

"USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, p.2164 - 2167., Olmesartan Medoxomil Systemic.



EXAMPLE 1. Let  $f(x) = x^2 + 1$ . Then

$$f'(x) = 2x.$$

$$f'(2) = 2 \cdot 2 = 4.$$