RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRIOLM 20 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
TRIOLM 40 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
TRIOLM 40 mg/10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
TRIOLM40 mg/5 mg/25 mg compresse rivestite con film
TRIOLM 40 mg/10 mg/25 mg compresse rivestite con film
olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TRIOLM 20 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 20 mg di olmesartan medoxomil, 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti
Ogni compressa contiene 19 mg di lattosio (come monoidrato).

TRIOLM 40 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 40 mg di olmesartan medoxomil, 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti
Ogni compressa contiene 38 mg di lattosio (come monoidrato).

TRIOLM 40 mg/10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 40 mg di olmesartan medoxomil, 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti
Ogni compressa contiene 38 mg di lattosio (come monoidrato).

TRIOLM 40 mg/5 mg/25 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 40 mg di olmesartan medoxomil, 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti
Ogni compressa contiene 38 mg di lattosio (come monoidrato).

TRIOLM40 mg/10 mg/25 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 40 mg di olmesartan medoxomil, 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti
Ogni compressa contiene 38 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

TRIOLM 20 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Compressa bianca, di forma rotonda (di diametro 7,5 mm), con i bordi smussati, con impressa su di un lato la sigla"OA" e sull'altro lato "05".

TRIOLM 40 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Compressa gialla, di forma rotonda (di diametro 9,5 mm), con i bordi smussati, con impressa su di un lato la sigla “OA” e sull’altro lato “06”.

TRIOLM 40 mg/10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Compressa rosa, di forma rotonda (di diametro 9,5 mm), con i bordi smussati, con impressa su di un lato la sigla “OA” e sull’altro lato “03”.

TRIOLM 40 mg/5 mg/25 mg compresse rivestite con film
Compressa gialla, a forma di capsula (di lunghezza 12,8 mm, larghezza 6,0 mm), con i bordi smussati, con impressa su di un lato la sigla “OA” e sull’altro lato “04”.

TRIOLM 40 mg/10 mg/25 mg compresse rivestite con film
Compressa rosa, a forma di capsula (di lunghezza 12,8 mm, larghezza 6,0 mm), con i bordi smussati, con impressa su di un lato la sigla “OA” e sull’altro lato “02”.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell’ipertensione arteriosa essenziale.

Terapia additiva
TRIOLM è indicato in pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall’associazione di olmesartan medoxomil e amlodipina assunti come formulazione bicomponente.

Terapia sostitutiva
TRIOLM è indicato come terapia sostitutiva in pazienti adulti la cui pressione arteriosa sia adeguatamente controllata dall’associazione di olmesartan medoxomil, amlodipina e idroclorotiazide, assunti come una formulazione bicomponente (olmesartan medoxomil e amlodipina o olmesartan medoxomil e idroclorotiazide) e una formulazione monocomponente (idroclorotiazide o amlodipina).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti
La dose raccomandata di TRIOLM è di 1 compressa al giorno.

Terapia additiva
TRIOLM 20 mg/5 mg/12,5 mg può essere somministrato in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil 20 mg e amlodipina 5 mg assunti come formulazione bicomponente.

TRIOLM 40 mg/5 mg/12,5 mg può essere somministrato in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil 40 mg e amlodipina 5 mg assunti come formulazione bicomponente o in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da TRIOLM 20 mg/5 mg/12,5 mg.

TRIOLM 40 mg/5 mg/25 mg può essere somministrato in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da TRIOLM 40 mg/5 mg/12,5 mg.

TRIOLM 40 mg/10 mg/12,5 mg può essere somministrato in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil 40 mg e amlodipina 10 mg assunti come formulazione bicomponente o da TRIOLM 40 mg/5 mg/12,5 mg.

TRIOLM 40 mg/10 mg/25 mg può essere somministrato in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da TRIOLM 40 mg/10 mg/12,5 mg o da TRIOLM 40 mg/5 mg/25 mg.

Prima di passare alla associazione tricomponente, si raccomanda una titolazione graduale del dosaggio dei componenti individuali. Il passaggio diretto dall’associazione bicomponente alla associazione tricomponente può essere presa in considerazione quando clinicamente appropriato.

Terapia sostitutiva

I pazienti controllati con dosaggi stabilizzati di olmesartan medoxomil, amlodipina e idroclorotiazide, assunti simultaneamente come una formulazione bicomponente (olmesartan medoxomil e amlodipina o olmesartan medoxomil e idroclorotiazide) e una formulazione monocomponente (idroclorotiazide o amlodipina) possono passare al trattamento con TRIOLM contenente gli stessi dosaggi dei principi attivi.

La dose massima raccomandata di TRIOLM è 40 mg/10 mg/25 mg al giorno.

Anziani (età uguale o superiore a 65 anni)
Si raccomanda cautela, compreso un più frequente monitoraggio della pressione arteriosa, nelle persone anziane, particolarmente al dosaggio massimo di TRIOLM 40 mg/10 mg/25 mg al giorno.

L'aumento del dosaggio deve essere effettuato con cautela nelle persone anziane (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Sono disponibili dati molto limitati sull'uso di olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa in pazienti di età uguale o superiore a 75 anni. Si raccomanda estrema cautela, compreso un più frequente monitoraggio della pressione arteriosa.

Compromissione renale
Il dosaggio massimo nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min) è TRIOLM 20 mg/5 mg/12,5 mg, a causa della limitata esperienza con olmesartan medoxomil 40 mg in questo gruppo di pazienti.

Nei pazienti con compromissione renale moderata si raccomanda il controllo dei livelli sierici di potassio e della creatinina.

L'uso di TRIOLM in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min) è controindicato (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2)

Compromissione epatica
TRIOLM deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione lieve della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione epatica moderata, il dosaggio massimo non deve superare TRIOLM 20 mg/5 mg/12,5 mg una volta al giorno. Nei pazienti con compromissione epatica si consiglia un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale.

Come con tutti i calcio antagonisti, nei pazienti con funzionalità epatica compromessa, l'emivita dell'amlodipina è prolungata e non sono state stabilite raccomandazioni posologiche. Pertanto TRIOLM deve essere somministrato con cautela in questi pazienti. La farmacocinetica di amlodipina non è stata studiata in caso di compromissione epatica grave.
Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa, il trattamento con amlodipina deve essere iniziato con il dosaggio più basso, seguito da un graduale aggiustamento del dosaggio.

L'uso di TRIOLM è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3 e 5.2), colestasi o ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica
L'associazione a dose fissa di olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide non è raccomandata nei pazienti al di sotto dei 18 anni a causa della mancanza di dati su sicurezza e efficacia.

Modo di somministrazione
La compressa deve essere deglutita con una sufficiente quantità di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). La compressa non deve essere masticata e deve essere assunta ogni giorno alla stessa ora.

TRIOLM può essere assunto indipendentemente dal cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati diidropiridinici o alle sostanze sulfonamido-derivate (poiché idroclorotiazide è un farmaco sulfonamide-derivato) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Compromissione severa della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia e iperuricemia sintomatica.

Insufficienza epatica severa, colestasi e patologie ostruttive delle vie biliari (vedere paragrafo 5.2).

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

L'uso concomitante di TRIOLM con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR<60 mL/min/1,73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

A causa del contenuto in TRIOLM è controindicato nei pazienti con:
- Shock (compreso shock cardiogeno).
- Ipotensione severa
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (per esempio stenosi aortica di grado elevato).
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con ipovolemia o deplezione sodica:
Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da intensa terapia diuretica, ridotto apporto sodico con la dieta, diarrea o vomito, può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Prima di somministrare TRIOLM si raccomanda la correzione di tale condizione o una stretta supervisione medica nella fase iniziale del trattamento.

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone:
Nei pazienti il cui tono vascolare e la cui funzionalità renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad esempio, pazienti con insufficienza cardiaca congestizia di grado severo o sottostante malattia renale, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con farmaci che intervengono su questo sistema è stato associato a ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta.

Ipertensione renovascolare:
Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi monolaterale dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con farmaci che intervengono sul sistema renina angiotensina- aldosterone, esiste un rischio accentuato di insufficienza renale e ipotensione di grado severo.

Compromissione renale e trapianto renale:
Quando TRIOLM viene utilizzato in pazienti con funzionalità renale compromessa, si raccomanda di controllare periodicamente la concentrazione sierica di potassio e creatinina.

In pazienti con compromissione severa della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 mL/min), l'uso di TRIOLM non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale può verificarsi azotemia associata all'uso dei diuretici tiazidici.

Se si evidenzia una progressiva compromissione renale, è necessaria una attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione la sospensione del diuretico.

Non esiste esperienza sulla somministrazione di olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale o in pazienti con compromissione renale allo stadio terminale (ossia con una clearance della creatinina < 12 mL/min).

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):
Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Compromissione epatica:
L'esposizione ad amlodipina e olmesartan medoxomil è aumentata nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Inoltre, alterazioni minori del bilancio idroelettrolitico durante la terapia con tiazidi possono indurre coma epatico in pazienti con funzionalità epatica compromessa o alterazioni epatiche progressive.

TRIOLM deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica.

Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose di olmesartan medoxomil non deve superare i 20 mg (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con funzionalità epatica compromessa, amlodipina deve quindi essere inizialmente assunta al dosaggio più basso e usata con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare del dosaggio.

L'uso di TRIOLM è controindicato in pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica, colestasi o ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva:
per la presenza dell'amlodipina nel TRIOLM come con gli altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario:
I pazienti con aldosteronismo primario non rispondono generalmente ai farmaci antiipertensivi che agiscono mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di TRIOLM non è raccomandato in questi pazienti.

Effetti metabolici ed endocrini:
La terapia con tiazidi può alterare la tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici possono essere richiesti aggiustamenti posologici dell'insulina o degli ipoglicemizzanti orali (vedere paragrafo 4.5). Un diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazidi.

L'aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono noti effetti indesiderati associati alla terapia con diuretici tiazidici.

In alcuni pazienti che ricevono la terapia tiazidica può verificarsi iperuricemia o manifestarsi gotta franca.

Squilibrio elettrolitico:
Come per tutti i pazienti in terapia con diuretici, vanno effettuati periodici controlli degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

Le tiazidi, inclusa idroclorotiazide, possono causare squilibrio idrico o elettrolitico (incluse ipopotassiemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). I segni di allarme di squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza della bocca, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore o crampi muscolari, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di ipopotassiemia è massimo in pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con esperienza di intensa diuresi, in pazienti che ricevono inadeguato apporto orale di elettroliti ed in pazienti che ricevono terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Al contrario, a causa dell'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II (AT_1) di olmesartan medoxomil contenuto in TRIOLM potrebbe intervenire iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione della funzionalità renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito. .Si raccomanda uno stretto monitoraggio del potassio sierico nei pazienti a rischio. I diuretici risparmiatori di potassio, gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio e gli altri prodotti medicinali che possono indurre incremento dei livelli sierici del potassio (come l'eparina) devono essere somministrati con cautela, e con frequenti controlli dei livelli di potassio, in concomitanza con l'assunzione di TRIOLM (vedere paragrafo 4.5).

Non vi è evidenza che olmesartan medoxomil riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. Il deficit di cloruri è generalmente lieve e, di solito, non richiede trattamento.

Le tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare un lieve ed intermittente incremento del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio.

Una ipercalcemia può essere una manifestazione di un iperparatiroidismo occulto. Le tiazidi devono essere sospese prima di effettuare analisi di funzionalità paratiroidea.

E' stato dimostrato che le tiazidi aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, con possibile ipomagnesemia.

Nei pazienti edematosi, in corso di esposizione ad alte temperature atmosferiche può verificarsi iponatremia da diluizione.

Litio:
Come con altri antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, la somministrazione concomitante di TRIOLM e litio non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza cardiaca:
Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, negli individui suscettibili possono essere previste alterazioni della funzionalità renale.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave la cui funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e antagonisti recettoriali dell'angiotensina è stato associato ad oliguria e/o azotemia progressiva e (raramente) con insufficienza renale acuta e/o morte.

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine, controllato con placebo sull'amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe NYHA III e IV), l'incidenza riportata di edema polmonare era maggiore nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo placebo (vedere paragrafo 5.1). I bloccanti dei canali del calcio, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché possono far aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di
mortalità.

Enteropatia simile alla sprue:
In casi molto rari, in pazienti in trattamento con olmesartan da pochi mesi o anni è stata riportata diarrea cronica grave con significativa perdita di peso, causata probabilmente da una reazione localizzata di ipersensibilità ritardata. Le biopsie intestinali dei pazienti hanno spesso messo in evidenza atrofia dei villi. Se un paziente manifesta questi sintomi in corso di trattamento con olmesartan, e in assenza di altre eziologie evidenti, il trattamento con olmesartan deve essere immediatamente sospeso e non deve essere ripreso. Se la diarrea non migliora entro una settimana dalla sospensione del trattamento, deve essere consultato uno specialista (per esempio un gastroenterologo).

Effusione coroidale, miopatia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso:
L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincrasica, con conseguente effusione coroidale con difetto del campo visivo, miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario prevede di interrompere idroclorotiazide più rapidamente possibile. Un rapido intervento medico o chirurgico potrebbero essere presi in considerazione se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina (vedere paragrafo 4.8).

Gravidanza:
Non si deve iniziare un trattamento con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II in gravidanza. A meno che la prosecuzione del trattamento con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II non sia considerata essenziale, nelle pazienti che abbiano pianificato una gravidanza esso dovrebbe essere sostituito da un trattamento antiipertensivo alternativo che abbia un riconosciuto profilo di sicurezza in gravidanza. Quando venga accertato uno stato di gravidanza, il trattamento con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II deve essere immediatamente sospeso e, se ritenuto appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere

paragrafi 4.3 e 4.6).

Popolazione pediatrica:
TRIOLM non è indicato nei pazienti in età pediatrica e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Anziani:
Negli anziani, l'aumento del dosaggio deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Fotosensibilità:
Sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità in seguito all'utilizzo di diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). È raccomandata la sospensione del trattamento con TRIOLM qualora si verifichino reazioni di fotosensibilità. Se la ripresa della somministrazione di diuretici e considerata necessaria, si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o a raggi artificiali UVA.

Cancro della pelle non melanoma
In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

Tossicità respiratoria acuta
Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, TRIOLM deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Altro:
Come con tutti gli antiipertensivi, nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare ischemica, la riduzione eccessiva della pressione arteriosa può causare infarto miocardico o ictus.

Reazioni di ipersensibilità ad idroclorotiazide possono insorgere in pazienti con o senza anamnesi di allergia o asma bronchiale, ma sono più frequenti con tali riscontri anamnestici.

È stata riportata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico con l'impiego di diuretici tiazidici.

Come con gli altri antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, l'effetto ipotensivo di olmesartan è leggermente inferiore nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di altre etnie, tuttavia tale effetto non è stato osservato nell'unico studio clinico, dei tre condotti con l'associazione a dose fissa di olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide che includeva pazienti di etnia nera (30%), vedere anche paragrafo 5.1.

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

Lattosio
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni potenziali con olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa:

Uso concomitante non raccomandato

Litio:
Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della sua tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e, raramente, con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dalle tiazidi e, di conseguenza, il rischio di tossicità da litio può essere aumentato. Pertanto, l'uso di TRIOLM e di litio in associazione non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Nel caso si ritenga necessario l'uso concomitante, si raccomanda un attento controllo dei livelli sierici di litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Baclofene:
Può verificarsi potenziamento dell'effetto antiipertensivo.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS):
I FANS (ad esempio l'acido acetilsalicilico (>3 g/die), i COX-2 inibitori e i FANS non selettivi) possono ridurre l'effetto antiipertensivo dei diuretici tiazidici e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

In alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale (ad esempio pazienti disidratati o persone anziane con funzionalità renale compromessa), la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di inibitori della cicloossigenasi può determinare ulteriore deterioramento della funzionalità renale, compresa la possibile insufficienza renale acuta, usualmente reversibile. Pertanto, tale associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il controllo della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento concomitante, da effettuare periodicamente in seguito.

Uso concomitante da valutare

Amifostina:
Può verificarsi potenziamento dell'effetto antiipertensivo.

Altri farmaci antiipertensivi:
L'effetto ipotensivo causato da TRIOLM può essere aumentato dall'impiego concomitante di altri farmaci antiipertensivi.

Alcool, barbiturici, stupefacenti o antidepressivi:
Può verificarsi potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Potenziali interazioni con olmesartan medoxomil:

Uso concomitante non raccomandato

ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren:
I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina- aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Farmaci che influenzano i livelli di potassio:
L'impiego concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, di integratori di potassio, di sostituti del sale contenenti potassio o di altri farmaci in grado di determinare un aumento dei livelli del potassio sierico (ad esempio eparina, ACE inibitori) può causare un aumento del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4). Qualora in associazione a TRIOLM vengano prescritti farmaci in grado di agire sul potassio, si consiglia il controllo dei livelli sierici di potassio.

Informazioni aggiuntive

Colesevelam, sequestrante degli acidi biliari
La somministrazione concomitante del colesevelam cloridrato, sequestrante degli acidi biliari, riduce l'esposizione sistemica, la concentrazione massima plasmatica e il t1/2 di olmesartan. La somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima del colesevelam cloridrato riduce l'effetto di questa interazione farmacologica. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima della dose di colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 5.2).

Dopo il trattamento con antiacidi (alluminio magnesio idrossido) è stata osservata una modesta riduzione della biodisponibilità di olmesartan.

Olmesartan medoxomil non ha effetti significativi sulla farmacocinetica o sulla farmacodinamica del warfarin o sulla farmacocinetica della digossina.

La somministrazione concomitante di olmesartan medoxomil e pravastatina non determina effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica delle due sostanze in soggetti sani.

Olmesartan non possiede effetti inibitori clinicamente rilevanti sugli enzimi del citocromo P450 umano 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 in vitro, mentre gli effetti di induzione sul citocromo P450 del ratto sono minimi o assenti. Non si prevedono interazioni clinicamente rilevanti tra olmesartan e farmaci metabolizzati dai sopra citati enzimi del citocromo P450.

Interazioni potenziali con amlodipina

Uso concomitante che richiede cautela

Effetti di altri farmaci sull'amlodipina

Inibitori del CYP3A4:
L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Vi è un aumentato rischio di ipotensione. Si raccomanda un'attenta osservazione dei pazienti e può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio.

Induttori del CYP3A4:
Al momento della somministrazione concomitante di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione sanguigna e deve essere valutato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di farmaci concomitanti, in particolare con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, Hypericum perforatum).

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché in alcuni pazienti la biodisponibilità di amlodipina potrebbe aumentare e potenziare conseguentemente l'effetto antiipertensivo di amlodipina.

Dantrolene (infusione): negli animali sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati ad iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti dell'amlodipina su altri farmaci:
L'effetto ipotensivo di amlodipina si aggiunge all'effetto ipotensivo di altri farmaci antiipertensivi.

Negli studi di interazione clinica, l'amlodipina non modifica la farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarina.

Simvastatina: la co-somministrazione di dosi ripetute di 10 mg di amlodipina con simvastatina 80 mg ha determinato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla simvastatina da sola. Limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti trattati con amlodipina.

Tacrolimus: esiste il rischio di un aumento dei livelli ematici di tacrolimus quando co- somministrato con amlodipina. Per evitare tossicità da tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e l'aggiustamento della dose di tacrolimus

quando è necessario.

Inibitori di mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin): gli inibitori dimTOR come sirolimus, temsirolimus, e everolimus sono substrati del CYP3A. L'amlodipina è un inibitore debole del CYP3A.L'amlodipina può aumentare l'esposizione agli inibitori di mTOR, con l'uso concomitante di inibitori di mTOR.

Ciclosporina: in uno studio prospettico condotto in pazienti sottoposti a trapianto renale, è stato osservato un incremento medio del 40% dei livelli minimi di ciclosporina quando somministrata in concomitanza con amlodipina. La co-somministrazione di TRIOLM con ciclosporina può aumentare l'esposizione alla ciclosporina. Il monitoraggio dei livelli minimi di ciclosporina durante l'uso concomitante e la riduzione della dose di ciclosporina dovrebbero essere adottati quando necessario.

Potenziali interazioni con idroclorotiazide:

Uso concomitante non raccomandato

Farmaci che influenzano i livelli di potassio:
L'effetto di deplezione potassica dell'idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.4) può essere potenziato dalla somministrazione concomitante di altri medicinali associati a perdita di potassio e ipopotassiemia (ad esempio altri diuretici che determinano potassiuria, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica o derivati dell'acido salicilico). Pertanto, tale uso concomitante non è raccomandato.

Uso concomitante che richiede cautela

Sali di calcio:
I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio per diminuzione della sua eliminazione. Se devono essere prescritti integratori di calcio, il calcio sierico deve essere controllato e la posologia del calcio aggiustata di conseguenza.

Colestiramina e resine di colestipolo:
L'assorbimento di idroclorotiazide viene compromesso in presenza di resine a scambio anionico.

Glicosidi della digitale:
L'ipopotassiemia o l'ipomagnesemia indotta da tiazidici possono favorire la comparsa di aritmie cardiache indotte da digitale.

Farmaci che risentono delle alterazioni della potassiemia:
Si raccomanda di effettuare il controllo periodico del potassio sierico e dell'ECG quando TRIOLM viene somministrato in concomitanza con farmaci che risentono delle alterazioni della potassiemia (ad esempio glicosidi della digitale e antiaritmici), e con i seguenti farmaci (inclusi alcuni antiaritmici) che possono indurre torsioni di punta (tachicardia ventricolare), in quanto l'ipopotassiemia è un fattore predisponente per le torsioni di punta (tachicardia ventricolare):

- antiaritmici di classe Ia (ad esempio chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici (ad esempio tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad esempio bepridile, cisapride, difemanile, eritromicina ev, alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina ev).

Miorilassanti non depolarizzanti (ad esempio tubocurarina):
L'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide.

Farmaci anticolinergici (ad esempio atropina, biperiden):
Aumento della biodisponibilità dei diuretici tiazidici dovuto a riduzione della motilità gastrointestinale e del tempo di svuotamento gastrico.

Farmaci antidiabetici (farmaci orali e insulina):
Il trattamento con un diuretico tiazidico può influenzare la tolleranza al glucosio. Possono essere richiesti aggiustamenti posologici dei farmaci antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

Metformina:
La metformina deve essere impiegata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotto dalla possibile

insufficienza renale funzionale legata ad idroclorotiazide.

Beta bloccanti e diazossido:
L'effetto iperglicemizzante dei beta bloccanti e del diazossido può essere aumentato dalle tiazidi.

Amine pressorie (ad esempio noradrenalina):
L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Farmaci usati nel trattamento della gotta (ad esempio probenecid, sulfinpirazone e allopurinolo):
Può essere necessario un aggiustamento posologico dei farmaci uricosurici, poiché idroclorotiazide può aumentare il livello sierico dell'acido urico. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecid o sulfinpirazone. La somministrazione concomitante di un diuretico tiazidico può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all' allopurinolo.

Amantadina:
Le tiazidi possono aumentare il rischio di reazioni avverse da amantadina.

Farmaci citotossici (ad esempio ciclofosfamide, metotressato):
Le tiazidi possono ridurre l'escrezione renale di farmaci citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

Salicilati:
In caso di somministrazione di alte dosi di salicilati, idroclorotiazide può aumentare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

Metildopa:
Sono stati segnalati casi isolati di anemia emolitica dopo uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Ciclosporina:
Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicanze simil-gottose.

Tetracicline:
La somministrazione concomitante di tetracicline e tiazidi incrementa il rischio di aumento dei livelli di urea indotto da tetracicline. Questa interazione probabilmente non si verifica con doxiciclina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
L'uso di TRIOLM è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). A causa degli effetti in gravidanza dei principi attivi di questa associazione, l'uso di TRIOLM non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Olmesartan medoxomil
L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antiipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che l'esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere anche paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide
L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo di azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere impiegata nell'edema gestazionale, nell'ipertensione gravidica o pre-eclampsia a causa del rischio di deplezione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza effetti favorevoli sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere impiegata per l'ipertensione essenziale durante la gravidanza eccetto quelle rare situazioni in cui nessun altro trattamento possa essere usato.

Amlodipina
Dati su di un numero limitato di gravidanze con esposizione ad amlodipina non indicano che l'amlodipina o altri calcio antagonisti abbiano un effetto dannoso sulla salute del feto. Tuttavia, potrebbe esserci un rischio di travaglio prolungato.

Allattamento
Durante l'allattamento, TRIOLM non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento specialmente in caso di allattamento a neonati o prematuri.

L'olmesartan è escreto nel latte materno dei ratti. Tuttavia, non è noto se lo stesso avvenga nel latte umano.

L'amlodipina viene escreta nel latte materno umano. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3-7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto.

L'idroclorotiazide è escreta nel latte materno in piccole quantità. Alti dosaggi di tiazidi, che causano intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte.

L'uso di TRIOLM non è raccomandato durante l'allattamento. Se si usa TRIOLM durante l'allattamento le dosi devono essere mantenute più basse possibile.

Fertilità
In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi.

Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti indesiderati sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Tuttavia bisogna considerare che capogiri, cefalea, nausea o affaticamento possono manifestarsi occasionalmente nei pazienti che seguono una terapia antiipertensiva, e questi sintomi possono compromettere la capacità di reazione. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa è stata valutata in studi clinici cui hanno partecipato 7826 pazienti che hanno ricevuto olmesartan medoxomil in associazione con amlodipina e idroclorotiazide.

Le reazioni avverse dagli studi clinici, dagli studi post-autorizzazione sulla sicurezza e dalle segnalazioni spontanee sono riassunte nella tabella 1 per olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in

associazione a dose fissa e per i componenti individuali olmesartan medoxomil, amlodipina e idroclorotiazide, sulla base dei profili noti di sicurezza dei singoli componenti.

Le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento con olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa sono l'edema periferico, la cefalea ed i capogiri.

Per classificare la frequenza di comparsa degli effetti indesiderati, è stata utilizzata la seguente terminologia:

molto comune (≥1/10)
comune (≥1/100, <1/10)
non comune (≥1/1.000, <1/100)
rara (≥1/10.000, <1/1.000)
molto rara (<1/10.000)
non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Prospetto generale delle reazioni avverse riportate con Olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa e con i singoli componenti

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Reazione avversa**	**Frequenza**			
		Olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa	**Olmesartan**	**Amlodipina**	**HCTZ**
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune	-	-	-
	Nasofaringite	Comune	-	-	-
	Infezione delle vie urinarie	Comune	Comune	-	-
	Scialoadenite	-	-	-	Rara
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro della pelle non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)	-	-		Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia	-	-	Molto rara	Rara
	Trombocitopenia	-	Non comune	Molto rara	Rara
	Depressione midollare	-	-	-	Rara
	Neutropenia/ Agranulocitosi	-	-	-	Rara
	Anemia emolitica	-	-	-	Rara
	Anemia aplastica		-	-	Rara
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	-	Non comune	-	-
	Ipersensibilità al farmaco afarmaco	-	-	Molto rara	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperpotassiemia	Non comune	Rara	-	-
	Ipopotassiemi	Non comune	-	-	Comune

	a				
	Anoressia	-	-	-	Non comune
	Glicosuria	-	-	-	Comune
	Ipercalcemia	-	-	-	Comune
	Iperglicemia	-	-	Molto rara	Comune
	Ipomagnesemia	-	-	-	Comune
	Iponatriemia	-	-	-	Comune
	Ipocloremia	-	-	-	Comune
	Ipertrigliceridemia	-	Comune	-	Molto comune
	Ipercolesterolemia	-	-	-	Molto comune
	Iperuricemia	-	Comune	-	Molto comune
	Alcalosi Ipocloremica	-	-	-	Molto rara
	Iperamilasemia	-	-	-	Comune
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale	-	-	Rara	Comune
	Depressione	-	-	Non comune	Rara
	Apatia	-	-	-	Rara
	Irritabilità	-	-	Non comune	-
	Irrequietezza	-	-		Rara
	Alterazioni dell'umore (inclusa ansia)	-	-	Non comune	
	Disturbi del sonno (inclusa insonnia)	-	-	Non comune	Rara
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Comune	Comune	Comune	Comune
	Cefalea	Comune	Comune	Comune	Rara
	Capogiri posturali	Non comune	-	-	-
	Presincope	Non comune	-	-	-
	Disgeusia	-	-	Non comune	-
	Ipertonia	-	-	Molto rara	-
	Ipoaestesia	-	-	Non comune	-
	Parestesia	-	-	Non comune	Rara
	Neuropatia periferica	-	-	Molto rara	-
	Sonnolenza	-	-	Comune	-
	Sincope	-	-	Non comune	-
	Convulsioni	-	-	-	Rara
	Perdita di appetito	-	-	-	Non comune
	Tremore	-	-	Non comune	-
	Disturbo extrapiramidale	-	-	Non nota	
Patologie dell'occhio	Disturbo visivo (incluse diplopia, visione offuscata)	-	-	Comune	Rara
	Riduzione della lacrimazione	-	-	-	Rara
	Peggioramento	-	-	-	Non comune

	della miopia				
	Xantopsia	-	-	-	Rara
	Effusione coroidale				Non nota
	Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso (vedere paragrafo 4.4)	-	-	-	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non comune	Non comune	-	Rara
	Tinnito	-	-	Non comune	-
Patologie cardiache	Palpitazioni	Comune	-	Comune	-
	Tachicardia	Non comune	-	-	-
	Infarto del miocardio	-	-	Molto rara	-
	Aritmie (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	-	-	Non comune	Rara
	Angina pectoris	-	Non comune	Non comune (incluso aggravamento dell'angina pectoris)	-
Patologie vascolari	Ipotensione	Comune	Rara	Non comune	-
	Vampate	Non comune	-	Comune	-
	Ipotensione ortostatica	-	-	-	Non comune
	Vasculite (inclusa angioite necrotizzante)	-	-	Molto rara	Rara
	Trombosi	-	-	-	Rara
	Embolia	-	-	-	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Non comune	Comune	Non comune	-
	Bronchite		Comune		
	Dispnea	-	-	Comune	Rara
	Faringite	-	Comune	-	-
	Rinite	-	Comune	Non comune	-
	Polmonite interstiziale acuta	-	-	-	Rara
	Sofferenza respiratoria	-	-	-	Non comune
	Edema polmonare	-	-	-	Rara
	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)	-	-	-	Molto rara
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune	Comune	-	Comune
	Nausea	Comune	Comune	Comune	Comune
	Costipazione	Comune	-	-	Comune
	Secchezza delle fauci	Non comune	-	Non comune	-

	Dolore addominale	-	Comune	Comune	Comune
	Alterazione delle abitudini intestinali (inclusi diarrea e stipsi)	-	-	Comune	-
	Meteorismo	-			Comune
	Dispepsia	-	Comune	Comune	-
	Gastrite	-		Molto rara	-
	Irritazione gastrica	-	-	-	Comune
	Gastroenterite	-	Comune	-	-
	Iperplasia gengivale	-	-	Molto rara	-
	Ileo paralitico	-	-	-	Molto rara
	Pancreatite	-	-	Molto rara	Rara
	Vomito	-	Non comune	Non comune	Comune
	Enteropatia simile alla sprue (v. paragrafo 4.4)	-	Molto rara	-	-
Patologie epatobiliari	Epatite	-	-	Molto rara	-
	Ittero (ittero colestatico intraepatico)	-	-	Molto rara	Rara
	Colecistite acuta	-	-	-	Rara
	Epatite autoimmune*		Non nota		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	-	-	Non comune	-
	Angioedema	-	Rara	Molto rara	-
	Dermatite allergica		Non comune		
	Eritema multiforme	-	-	Molto rara	-
	Eritema	-	-	-	Non comune
	Reazioni simil-lupus eritematoso cutaneo	-	-	-	Rara
	Esantema	-	Non comune	Non comune	-
	Dermatite esfoliativa	-	-	Molto rara	-
	Iperidrosi	-	-	Non comune	-
	Reazioni di fotosensibilità	-	-	Molto rara	Non comune
	Prurito	-	Non comune	Non comune	Non comune
	Porpora	-	-	Non comune	Non comune
	Edema di Quincke	-	-	Molto rara	-
	Eruzione cutanea	-	Non comune	Non comune	Non comune
	Riesacerbazione di lupus eritematoso cutaneo	-	-	-	Rara
	Necrolisi epidermica tossica	-	-	Non nota	Rara
	Alterazione della	-	-	Non comune	-

	colorazione della pelle				
	Sindrome di Stevens-Johnson	-	-	Molto rara	-
	Orticaria	-	Non comune	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari	Comune	Rara	Comune	-
	Tumefazione articolare	Comune	-	-	
	Debolezza muscolare	Non comune	-	-	Rara
	Tumefazione delle caviglie	-	-	Comune	-
	Artralgie	-	-	Non comune	-
	Artrite	-	Comune	-	
	Dolore dorsale	-	Comune	Non comune	-
	Paresi	-	-	-	Rara
	Mialgia	-	Non comune	Non comune	-
	Dolore scheletrico	-	Comune	-	-
Patologie renali e urinarie	Pollachiuria	Comune	-	-	-
	Aumento della frequenza della minzione	-	-	Non comune	
	Insufficienza renale acuta	-	Rara	-	-
	Ematuria	-	Comune		
	Disturbi della minzione		-	Non comune	-
	Nicturia	-	-	Non comune	-
	Nefrite interstiziale	-	-	-	Rara
	Insufficienza renale	-	Rara	-	Rara
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune	-	Non comune	Non comune
	Ginecomastia	-	-	Non comune	-
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Non comune	Comune	-
	Edema periferico	Comune	Comune	-	
	Stanchezza	Comune	Comune	Comune	-
	Dolore toracico	-	Comune	Non comune	-
	Febbre	-	-	-	Rara
	Sintomi simil-influenzali	-	Comune	-	-
	Letargia	-	Rara	-	-
	Malessere	-	Non comune	Non comune	-
	Edema	-	-	Molto comune	-
	Dolore	-	Comune	Non comune	-
	Edema facciale	-	Non comune	-	-
Esami diagnostici	Aumento della creatininemia	Comune	Rara	-	Comune
	Aumento dell'urea plasmatica	Comune	Comune	-	Comune
	Aumento dell'uricemia	Comune	-	-	-
	Riduzione	Non comune	-	-	-

	della potassiemia				
	Aumento della gamma-glutamil-transferasi	Non comune	-	-	-
	Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune	-	-	-
	Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune	-	-	
	Aumento degli enzimi epatici	-	Comune	Molto rara (principalmente associato a colestasi)	-
	Aumento della creatinfosfochinasi plasmatica	-	Comune	-	-
	Decremento ponderale	-	-	Non comune	-
	Incremento ponderale	-	-	Non comune	-

*Dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi di epatite autoimmune con una latenza che variava da pochi mesi ad anni, i quali si sono risolti dopo la sospensione di olmesartan.

Sono stati riportati singoli casi di rabdomiolisi in associazione temporale con l'assunzione di bloccanti recettoriali dell'angiotensina II. Sono stati riportati singoli casi di sindrome extrapiramidale in pazienti trattati con amlodipina.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1). Ulteriori reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici o nell'esperienza post-marketing con l'associazione a dose fissa di olmesartan medoxomil e amlodipina e non ancora segnalate con l'associazione a dose fissa di olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide, olmesartan medoxomil in monoterapia o amlodipina in monoterapia o segnalati con frequenza maggiore per la associazione bicomponente (Tabella 2):

Tabella 2: Associazione di Olmesartan Medoxomil e Amlodipina

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Disturbi del sistema immunitario	Rara	Ipersensibilità al farmaco
Patologie gastrointestinali	Non comune	Dolore addominale superiore
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Diminuzione della libido
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Edema improntabile
	Non comune	Letargia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Dolore alle estremità

Ulteriori reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici o nell'esperienza post-marketing con l'associazione a dose fissa di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide e non ancora segnalate con l'associazione a dose fissa di olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide, olmesartan medoxomil in monoterapia o idroclorotiazide in monoterapia o segnalati con frequenza maggiore per la associazione bicomponente (Tabella 3):

Tabella 3: Associazione di Olmesartan Medoxomil e Idroclorotiazide		
Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie del sistema nervoso	Rara	Alterazioni della coscienza (come perdita di coscienza)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eczema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Dolore alle estremità
Esami diagnostici	Rara	Lievi riduzioni dei valori medi di emoglobina e di ematocrito

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:
La dose massima di TRIOLM è 40 mg/10 mg/25 mg una volta al giorno. Non vi sono informazioni sul sovradosaggio con olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa nella specie umana. Il più probabile effetto da sovradosaggio di olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa è l'ipotensione.

I più probabili effetti da sovradosaggio di olmesartan medoxomil sono ipotensione e tachicardia; può manifestarsi bradicardia se avviene stimolazione parasimpatica (vagale).

Il sovradosaggio da amlodipina può determinare probabilmente eccessiva vasodilatazione periferica con ipotensione marcata e possibile tachicardia riflessa. È stata riportata ipotensione sistemica marcata e potenzialmente prolungata fino alla comparsa di shock con esito fatale.
Raramente è stato segnalato edema polmonare non cardiogeno come conseguenza di un sovradosaggio di amlodipina che può manifestarsi con un esordio ritardato (24-48 ore dopo l'ingestione) e richiedere supporto ventilatorio. Le misure rianimatorie precoci (incluso il sovraccarico di liquidi) per mantenere la perfusione e la gittata cardiaca possono essere fattori precipitanti.
Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia) e disidratazione dovuta ad eccessiva diuresi.

I più comuni segni e sintomi da sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o aritmie cardiache accentuate associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi farmaci antiaritmici.

Trattamento: :

In caso di sovradosaggio da TRIOLM, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. La gestione dipende dal tempo intercorso dall'assunzione e dalla severità della sintomatologia.

Se l'assunzione è recente, va considerata la lavanda gastrica. È stato dimostrato che, nei soggetti sani, la somministrazione di carbone attivo immediatamente o entro due ore dall'ingestione dell'amlodipina riduce sostanzialmente l'assorbimento dell'amlodipina

L'ipotensione clinicamente significativa, dovuta ad un sovradosaggio di olmesartan medoxomil/amlodipine/ hydrochlorothiazide in associazione a dose fissa richiede supporto attivo del sistema cardiovascolare, incluso attento monitoraggio della funzionalità cardiopolmonare, sollevamento delle estremità e controllo del volume circolatorio e dell'escrezione urinaria. Un vasocostrittore può essere di aiuto nel ripristinare il tono vascolare e la pressione arteriosa, purché non ci siano controindicazioni al suo uso. Il calcio gluconato per via endovenosa può essere utile per contrastare l'effetto di blocco dei canali del calcio.

Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere controllati frequentemente. Se interviene ipotensione, il

paziente deve essere posto in posizione supina, con veloce ripristino del volume plasmatico e dei sali.

Poiché l'amlodipina ha un elevato legame alle proteine plasmatiche, la dialisi non dovrebbe essere di aiuto. La dializzabilità dell'olmesartan o dell'idroclorotiazide non è nota.

Il grado di rimozione di olmesartan e idroclorotiazide mediante emodialisi non è stabilito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, calcioantagonisti e diuretici.

Codice ATC: C09DX03.

Meccanismo d'azione
TRIOLM è un'associazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II, l'olmesartan medoxomil, un calcioantagonista, l'amlodipina besilato ed un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di queste sostanze ha un effetto antiipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in grado maggiore rispetto a ciascun componente da solo.

Effetti farmacodinamici

Olmesartan medoxomil
Olmesartan medoxomil è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT_1) selettivo, attivo per via orale. L'angiotensina II è il principale ormone vasoattivo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e svolge un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'ipertensione. Gli effetti dell'angiotensina II comprendono vasocostrizione, stimolazione della sintesi e rilascio di aldosterone, stimolazione cardiaca e riassorbimento renale del sodio. Olmesartan blocca gli effetti vasocostrittori e secernenti aldosterone dell'angiotensina II bloccando il suo legame al recettore AT1 nei tessuti, compresa la muscolatura liscia vascolare e la ghiandola surrenale. L'azione dell'olmesartan è indipendente dalla fonte o dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo dei recettori dell'angiotensina II (AT_1) da parte dell'olmesartan determina un aumento dei livelli di renina plasmatica e delle concentrazioni di angiotensina I e II e una certa diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

Nei casi di ipertensione, l'olmesartan medoxomil determina una riduzione a lungo termine, dose-dipendente, della pressione arteriosa. Non sono riportati casi di ipotensione dopo la prima somministrazione, di tachifilassi nel corso di trattamenti prolungati o di ipertensione di rimbalzo all'interruzione improvvisa della terapia.

La somministrazione di olmesartan medoxomil una volta al giorno assicura un'efficace e costante riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore di intervallo tra una dose e quella successiva. A parità di dosaggio complessivo, la monosomministrazione giornaliera ha prodotto diminuzioni simili della pressione arteriosa rispetto alla somministrazione del farmaco due volte al giorno.

Con un trattamento continuato, la riduzione massima della pressione arteriosa viene raggiunta entro le 8 settimane successive all'inizio della terapia, sebbene una quota sostanziale dell'effetto di diminuzione della pressione arteriosa venga già osservata dopo 2 settimane di trattamento.

Non sono al momento noti gli effetti dell'olmesartan medoxomil sulla mortalità e sulla morbilità.

Lo studio Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP), condotto in 4.447 pazienti con diabete di tipo 2, normoalbuminuria e almeno un fattore di rischio cardiovascolare addizionale, ha valutato se il trattamento con olmesartan potesse ritardare la comparsa di microalbuminuria. Durante il periodo mediano di follow-up di 3,2 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo più altri farmaci antiipertensivi esclusi ACE-inibitori o sartani.

Per quanto riguarda l'endpoint primario, lo studio ha dimostrato una significativa riduzione del rischio in termini di aumento del tempo di comparsa di microalbuminuria a favore di olmesartan. Dopo aggiustamento per i valori di pressione arteriosa, tale riduzione del rischio non era più statisticamente significativa. L'8,2% (178 su 2.160) dei pazienti del gruppo olmesartan e il 9,8% (210 su 2.139) del gruppo placebo hanno manifestato la comparsa di microalbuminuria.

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, si sono verificati eventi cardiovascolari in 96 pazienti (4,3%) del

gruppo olmesartan e in 94 pazienti (4,2%) del gruppo placebo. L'incidenza della mortalità cardiovascolare è stata superiore nel gruppo olmesartan rispetto al gruppo placebo (15 pazienti [0,7%] vs. 3 pazienti [0,1%]), nonostante valori simili per l'ictus non fatale (14 pazienti [0,6%] vs. 8 pazienti [0,4%]), l'infarto miocardico non fatale (17 pazienti [0,8%] vs. 26 pazienti [1,2%]) e la mortalità per cause non cardiovascolari (11 pazienti [0,5%] vs. 12 pazienti [0,5%]). La mortalità complessiva con olmesartan era numericamente superiore (26 pazienti [1,2%] vs. 15 pazienti [0,7%]) a causa, principalmente, di un maggior numero di eventi cardiovascolari fatali.

Lo studio Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) ha valutato gli effetti di olmesartan sugli eventi renali e cardiovascolari in 577 pazienti cinesi e giapponesi con diabete di tipo 2 e nefropatia conclamata. Durante il periodo mediano di follow-up di 3,1 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo più altri farmaci antiipertensivi compresi ACE-inibitori.

L'endpoint composito primario (tempo al primo evento di raddoppio della creatinina sierica, nefropatia all'ultimo stadio, morte per tutte le cause) si è verificato in 116 pazienti nel gruppo olmesartan (41,1%) e in 129 pazienti del gruppo placebo (45,4%) (HR 0,97 [IC 95% 0,75- 1,24]; p=0,791). L'endpoint secondario cardiovascolare composito si è verificato in 40 pazienti trattati con olmesartan (14,2%) e in 53 pazienti trattati con placebo (18,7%). Tale endpoint cardiovascolare composito comprendeva morte cardiovascolare in 10 pazienti (3,5%) che ricevevano olmesartan verso 3 pazienti (1,1%) che ricevevano placebo, mortalità totale 19 (6,7%) verso 20 (7,0%), ictus non fatale 8 (2,8%) verso 11 (3,9%) e infarto miocardico non fatale 3 (1,1%) verso 7 (2,5%), rispettivamente.

Amlodipina
L'amlodipina, uno dei principi attivi di TRIOLM, è un antagonista dei canali del calcio che inibisce l'afflusso transmembrana degli ioni calcio, attraverso i canali potenziale-dipendenti di tipo L, nel cuore e nel muscolo liscio. Dati sperimentali indicano che l'amlodipina si lega ad entrambi i siti di legame, diidropiridinico e non diidropiridinico. L'amlodipina è relativamente selettiva verso i vasi con un effetto maggiore sulle cellule muscolari lisce che su quelle cardiache. L'effetto antiipertensivo dell'amlodipina deriva da un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia arteriosa che comporta una riduzione delle resistenze periferiche e, quindi, della pressione arteriosa.

Nei pazienti ipertesi, l'amlodipina determina una riduzione a lungo termine, dose-dipendente, della pressione arteriosa. Non sono riportati casi di ipotensione dopo la prima somministrazione, di tachifilassi nel corso di trattamenti prolungati o di ipertensione di rimbalzo dopointerruzione improvvisa della terapia.

Dopo somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina una sensibile riduzione della pressione arteriosa in posizione supina, seduta ed ortostatica. L'uso cronico dell'amlodipina non è associato a variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli plasmatici di catecolamine. Nei pazienti ipertesi con funzionalità renale normale, dosi terapeutiche di amlodipina riducono la resistenza vascolare renale aumentando la velocità di filtrazione glomerulare ed il flusso plasmatico renale effettivo, senza variazioni della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Negli studi di emodinamica condotti in pazienti con insufficienza cardiaca e negli studi clinici basati su test di esercizio in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV, l'amlodipina non ha determinato alcun deterioramento clinico, sulla base della tolleranza all'esercizio, della frazione di eiezione ventricolare sinistra e di segni e sintomi clinici.

Uno studio controllato con placebo (PRAISE) avente lo scopo di valutare pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV, trattati con digitale, diuretici e ACE inibitori, ha mostrato che l'amlodipina non ha causato alcun aumento del rischio di mortalità e morbidità in pazienti con insufficienza cardiaca.

Uno studio, di follow-up, a lungo termine, controllato con placebo (PRAISE 2) ha evidenziato che l'amlodipina non aveva alcun effetto sulla mortalità totale o cardiovascolare in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV, senza sintomi clinici o dati oggettivi suggestivi di malattia ischemica sottostante, in trattamento stabile con ACE inibitori, digitale e diuretici. In questa popolazione, il trattamento con amlodipina era associato ad un aumento dell'edema polmonare, senza differenze significative nell'incidenza di aggravamento dello scompenso cardiaco in confronto al placebo.

Uno studio randomizzato in doppio cieco di morbilità-mortalità, chiamato Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) è stato effettuato per confrontare le terapie farmacologiche più nuove: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcio-antagonista) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea, al clortalidone 12,5-25 mg/die, diuretico tiazidico, nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età uguale o superiore a 55 anni sono stati randomizzati e seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un fattore di rischio addizionale CHD di coronaropatia, compresi: pregresso infarto del miocardio o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altra malattia cardiovascolare aterosclerotica (complessivamente 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), colesterolo HDL < 35 mg/dL (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata all'elettrocardiogramma o all'ecocardiografia (20,9%), fumatore di sigarette (21,9%).

L'end- point primario era composto da coronaropatia fatale CHD o infarto del miocardio non fatale. Non c'è stata differenza significativa nell'end-point primario tra la terapia basata sull'amlodipina e sul clortalidone: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Fra gli end-point secondari, l'incidenza dell'insufficienza cardiaca (componente di un end-point combinato composito cardiovascolare) era significativamente più alta nel gruppo amlodipina confrontato con il gruppo clortalidone (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non c'era differenza significativa per quanto riguarda la mortalità da tutte le cause tra il trattamento basato su amlodipina e quello basato su clortalidone. RR 0,96 95% CI (0,89-1,02) p=0,20.

Idroclorotiazide
L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antiipertensivo dei diuretici tiazidici non è pienamente conosciuto. Le tiazidi agiscono sui meccanismi di riassorbimento elettrolitico del tubulo renale, aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità approssimativamente equivalenti. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica ed aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente aumento della perdita di bicarbonato e potassio con le urine, e riduzione del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone è mediato dall'angiotensina II e, pertanto, la somministrazione concomitante di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II tende a contrastare la perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici. Con l'idroclorotiazide, l'inizio della diuresi avviene dopo circa due ore e il picco dell'effetto dopo circa quattro ore dalla somministrazione, mentre l'effetto persiste approssimativamente per 6-12 ore.

Studi epidemiologici hanno evidenziato che il trattamento a lungo termine con l'idroclorotiazide in monoterapia riduce i rischi di mortalità e morbilità cardiovascolare.

Efficacia e sicurezza clinica
In uno studio di 12 settimane in doppio cieco, randomizzato, in gruppi paralleli condotto in 2.492 pazienti (67% caucasici), il trattamento con olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide 40 mg/10 mg/25 mg in associazione a dose fissa ha determinato una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica significativamente maggiore rispetto alle coppie di componenti in associazione, olmesartan medoxomil 40 mg più amlodipina 10 mg, olmesartan medoxomil 40 mg più idroclorotiazide 25 mg e amlodipina 10 mg più idroclorotiazide 25 mg, rispettivamente.

L'effetto addizionale ipotensivo di olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide 40 mg/10 mg/25 mg in associazione a dose fissa rispetto alle analoghe associazioni di due componenti era compreso tra -3,8 e -6,7 mmHg per la pressione diastolica in posizione seduta e tra -7,1 e -9,6 mmHg per la pressione sistolica in posizione seduta, e si manifestava entro le prime due settimane.

La percentuale di pazienti che ha raggiunto l'obiettivo pressorio (<140/90 mmHg per i pazienti non diabetici e <130/80 mmHg per i pazienti diabetici) alla dodicesima settimana andava dal 34,9% al 46,6% per i gruppi che avevano ricevuto le associazioni di due componenti in confronto a 64,3% per olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide 40 mg/10 mg/25 mg in associazione a dose fissa.

In un secondo studio in doppio cieco, randomizzato, in gruppi paralleli condotto in 2.690 pazienti (99,9% caucasici) il trattamento con olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide (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 e 40 mg/10 mg/25 mg) in associazione a dose fissa ha determinato una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica significativamente maggiore rispetto alle corrispondenti associazioni bicomponenti, olmesartan medoxomil 20 mg più amlodipina 5 mg, olmesartan medoxomil 40 mg più amlodipina 5 mg e olmesartan medoxomil 40 mg più amlodipina 10 mg, rispettivamente, dopo 10 settimane di trattamento.

L'effetto addizionale ipotensivo di olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa rispetto alle corrispondenti associazioni di due componenti era compreso tra -1,3 e -1,9 mmHg per la pressione diastolica in posizione seduta e tra -2,7 e -4,9 mmHg per la pressione sistolica in posizione seduta.

La percentuale di pazienti che ha raggiunto l'obiettivo pressorio (<140/90 mmHg per i pazienti non diabetici e <130/80 mmHg per i pazienti diabetici) alla decima settimana andava dal 42,7% al 49,6% per i gruppi che avevano ricevuto le associazioni di due componenti in confronto a 52,4% e 58,8% per olmesartan

medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa.

In uno studio “add-on” in doppio cieco, randomizzato, condotto in 808 pazienti (99,9% caucasici), non adeguatamente controllati dopo 8 settimane di terapia con olmesartan medoxomil 40 mg più amlodipina 10 mg in associazione, il trattamento con olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa ha determinato una riduzione addizionale numerica della pressione arteriosa in posizione seduta di -1,8/-1,0 mmHg, quando è stato utilizzato olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide 40 mg/10 mg/12,5 mg in associazione a dose fissa e una riduzione addizionale statisticamente significativa della pressione arteriosa in posizione seduta di -3,6/- 2,8 mmHg, quando è stato utilizzato olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide 40 mg/10 mg/25 mg, mg in associazione a dose fissa, in confronto a olmesartan medoxomil 40 mg più amlodipina 10 mg in associazione.

Il trattamento con la tripla associazione olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide 40 mg/10 mg/25 mg in associazione a dose fissa ha determinato una maggior percentuale di soggetti, statisticamente significativa, che hanno raggiunto l’obiettivo pressorio rispetto all’associazione di olmesartan medoxomil 40 mg più amlodipina 10 mg (41,3% rispetto a 24,2%): mentre il trattamento con la tripla associazione olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide 40 mg/10 mg/12,5 mg in associazione a dose fissa ha determinato una numericamente maggior percentuale di soggetti che hanno raggiunto l’obiettivo pressorio rispetto all’associazione di olmesartan medoxomil 40 mg più amlodipina 10 mg (29,5% rispetto a 24,2%) in una popolazione non adeguatamente controllata con l’associazione bicomponente.

L’effetto antiipertensivo di olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa era simile indipendentemente dall’età e dal sesso ed era simile in pazienti con e senza diabete.

Altre informazioni
Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l’uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell’angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all’evidenza di danno d’organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell’angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell’angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes USING Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell’angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Cancro cutaneo non melanoma
Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un’associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l’SCC. È stata osservata un’evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l’SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l’esposizione all’HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di olmesartan medoxomil, amlodipina e idroclorotiazide in soggetti sani non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di nessuno dei componenti.

In seguito ad assunzione orale di olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa, in adulti normali sani, le concentrazioni plasmatiche massime di olmesartan, amlodipina e idroclorotiazide sono raggiunte, rispettivamente, dopo 1,5- 3 ore, 6-8 ore e 1,5-2 ore. La velocità di assorbimento e la quota assorbita di olmesartan medoxomil, amlodipina e idroclorotiazide da olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa sono equivalenti alla velocità ed alla quota successive alla assunzione di un'associazione fissa di olmesartan medoxomil e amlodipina insieme ad una compressa di idroclorotiazide o di un'associazione fissa di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide insieme ad una compressa di amlodipina, agli stessi dosaggi. Il cibo non influenza la biodisponibilità di olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa.

Olmesartan medoxomil

Assorbimento
L'olmesartan medoxomil è un profarmaco. Viene rapidamente convertito in un metabolita farmacologicamente attivo, l'olmesartan, dalle esterasi nella mucosa intestinale e nella circolazione portale durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Non vi è traccia di olmesartan medoxomil intatto o della catena laterale medoxomil intatta nel plasma o negli escreti. La biodisponibilità assoluta media di olmesartan, nella formulazione in compresse, è stata del 25,6%.

Il picco medio di concentrazione plasmatica (C_{max}) di olmesartan viene raggiunto entro circa 2 ore dalla somministrazione per via orale di olmesartan medoxomil; le concentrazioni plasmatiche di olmesartan aumentano in modo approssimativamente lineare all'aumentare della dose orale singola fino a circa 80 mg.

L'assunzione di cibo ha effetti minimi sulla biodisponibilità dell'olmesartan e, pertanto, l'olmesartan medoxomil può essere somministrato a digiuno o a stomaco pieno.

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica dell'olmesartan dipendenti dal sesso del paziente.

Distribuzione
L'olmesartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (99,7%), ma la possibilità di interazioni clinicamente significative da spiazzamento del legame proteico tra olmesartan ed altri principi attivi ad elevato legame somministrati contemporaneamente, è bassa (come confermato dall'assenza di un'interazione clinicamente significativa tra olmesartan medoxomil e warfarin). Il legame dell'olmesartan con le cellule ematiche è trascurabile. Il volume di distribuzione medio dopo somministrazione endovenosa è di limitata entità (16–29 L).

Biotrasformazione
La clearance plasmatica totale dell'olmesartan è risultata pari a 1,3 L/h (CV, 19%), relativamente ridotta se confrontata al flusso epatico (circa 90 L/h). Dopo assunzione orale di una singola dose di olmesartan medoxomil marcato con ^{14}C, il 10-16% della radioattività somministrata è stato eliminato con le urine (in gran parte entro le 24 ore successive alla somministrazione), mentre la restante radioattività è stata eliminata con le feci. In base a una biodisponibilità sistemica del 25,6%, si può calcolare che l'olmesartan assorbito venga eliminato per escrezione renale (per circa il 40%) e epatobiliare (per circa il 60%). Tutta la radioattività recuperata è stata identificata come olmesartan. Nessun altro metabolita significativo è stato identificato. Il circolo enteroepatico di olmesartan è minimo. Poiché una grande quantità di olmesartan è eliminata per via biliare, l'uso in pazienti con ostruzione biliare è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Eliminazione
L'emivita di eliminazione terminale dell'olmesartan varia tra 10 e 15 ore dopo somministrazioni ripetute per via orale. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 2-5 giorni di somministrazioni e nessun ulteriore accumulo

è stato rilevato dopo 14 giorni di somministrazioni ripetute. La clearance renale è stata di circa 0,5–0,7 L/h ed è risultata indipendente dalla dose.

Interazioni farmacologiche:

Colesevelam, sequestrante degli acidi biliari:
La somministrazione concomitante di olmesartan medoxomil 40 mg e di colesevelam cloridrato 3.750 mg in soggetti sani ha determinato riduzione del 28% della C_{max} e del 39% dell'AUC di olmesartan. Effetti minori, riduzione del 4% e del 15%, rispettivamente, della C_{max} e dell'AUC sono stati osservati quando olmesartan medoxomil era somministrato 4 ore prima del colesevelam cloridrato. L'emivita di eliminazione di olmesartan era ridotta del 50- 52% indipendentemente dalla somministrazione concomitante o 4 ore prima del colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 4.5).

Amlodipina

Assorbimento
Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina viene ben assorbita, con livelli di picco plasmatico entro le 6-12 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80%.
L'assunzione di cibo non altera la biodisponibilità di amlodipina.

Distribuzione
Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi in vitro hanno dimostrato che amlodipina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 97,5%.

Biotrasformazione
Amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in composti inattivi, il 10% viene eliminato con le urine come molecola base e il 60% in forma metabolizzata.

Eliminazione
L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è di circa 35-50 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera.

Idroclorotiazide
Assorbimento
Dopo somministrazione orale di olmesartan medoxomil ed idroclorotiazide in associazione, la mediana del tempo di raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica di idroclorotiazide è risultata compresa tra 1,5 e 2 ore dalla somministrazione.

Distribuzione
Idroclorotiazide si lega con le proteine plasmatiche per il 68% ed il suo volume apparente di distribuzione è di 0,83-1,14 L/kg.

Biotrasformazione
L'idroclorotiazide non è metabolizzata nell'uomo ed è escreta quasi interamente come sostanza attiva immodificata nelle urine.

Eliminazione
Circa il 60% della dose orale è eliminata come sostanza attiva immodificata entro 48 ore. La clearance renale è di circa 250-300 mL/min. L'emivita di eliminazione terminale di idroclorotiazide è di 10-15 ore.

Gruppi speciali di pazienti

Popolazione pediatrica:
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale.

Anziani (età uguale o superiore a 65 anni):
Nei pazienti ipertesi, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata di circa il 35% nelle persone anziane (tra i 65 e i 75 anni) e di circa il 44% in persone molto anziane (≥ 75 anni) rispetto a pazienti più giovani (vedere paragrafo 4.2).

Questo potrebbe essere correlato, almeno in parte, ad una riduzione media della funzionalità renale in questo gruppo di pazienti. Il regime posologico raccomandato nelle persone anziane, tuttavia, è lo stesso, benché si debba osservare cautela nell'aumentare il dosaggio.

Il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima di amlodipina è comparabile nei soggetti giovani ed in quelli anziani. Nelle persone anziane, la clearance dell'amlodipina tende a ridursi, con conseguente aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. L'aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia erano quelli attesi per il gruppo di età dei pazienti in questo studio (vedere paragrafo 4.4).

Dati limitati, suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani, sani od ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Compromissione renale:
Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata del 62%, 82% e 179% rispettivamente nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa, rispetto ai controlli sani (vedere paragrafi 4.2, 4.4). La farmacocinetica di olmesartan medoxomil in pazienti sottoposti ad emodialisi non è stata studiata.

L'amlodipina è ampiamente metabolizzata a metaboliti inattivi. Il 10% della sostanza è escreto immodificato nelle urine. Variazioni delle concentrazioni plasmatiche dell'amlodipina non sono correlate con il grado di compromissione renale. In questi pazienti, amlodipina può essere somministrata al dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile.

L'emivita dell'idroclorotiazide è prolungata nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

Compromissione epatica:
Dopo somministrazione orale singola, i valori di AUC dell'olmesartan sono risultati maggiori del 6% e del 65%, rispettivamente, in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. La frazione libera di olmesartan a due ore dalla somministrazione è risultata 0,26% nei soggetti sani, 0,34% nei pazienti con compromissione epatica lieve e 0,41% in quelli con compromissione epatica moderata.

Dopo somministrazione orale ripetuta in pazienti con compromissione epatica moderata, i valori medi di AUC di olmesartan sono risultati maggiori ancora del 65% rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. I valori medi di C_{max} di olmesartan sono simili nei pazienti con compromissione epatica e nei soggetti sani. L'olmesartan medoxomil non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, la clearance dell'amlodipina è ridotta e l'emivita prolungata, determinando un aumento dei valori di AUC di circa il 40%-60% (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La compromissione epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Associazione Olmesartan medoxomil/Amlodipina/Idroclorotiazide

Uno studio di tossicità a dose ripetuta nei ratti ha dimostrato che la somministrazione associata di olmesartan medoxomil, amlodipina e idroclorotiazide non ha determinato aumento di alcun effetto tossico precedentemente riportato ed esistente dei componenti individuali, né ha indotto nuovi effetti tossici, né sono stati osservati effetti tossicologici sinergici.

Non sono stati condotti studi addizionali di mutagenicità, carcinogenicità e riproduttivi di tossicità su olmesartan medoxomil/amlodipina/idroclorotiazide in associazione a dose fissa, sulla base del ben noto profilo di sicurezza dei componenti attivi.

Olmesartan medoxomil
In studi di tossicità cronica nei ratti e nei cani, l'olmesartan medoxomil ha mostrato di possedere effetti simili agli altri antagonisti recettoriali AT1 e agli ACE inibitori: aumento dell'urea plasmatica (BUN) e della creatinina; riduzione del peso cardiaco; riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito); indicazioni

istologiche di danno renale (lesioni rigenerative dell'epitelio renale, ispessimento della membrana basale, dilatazione tubulare). Questi effetti avversi causati dalle azioni farmacologiche dell'olmesartan medoxomil sono stati osservati anche in studi preclinici con altri antagonisti recettoriali AT_1 e ACE inibitori e possono essere ridotti dalla simultanea somministrazione orale di cloruro di sodio.

Come con altri antagonisti recettoriali AT_1, l'olmesartan medoxomil è stato visto aumentare l'incidenza delle rotture cromosomiche in colture cellulari in vitro, ma non in vivo. I dati complessivi di un esaustivo programma di genotossicità suggeriscono che l'olmesartan molto difficilmente possa presentare effetti genotossici in condizioni di uso clinico.

L'olmesartan medoxomil non ha mostrato carcinogenicità nei ratti, né nei topi transgenici.

Negli studi riproduttivi nel ratto, l'olmesartan medoxomil non ha influenzato la fertilità e non vi sono state evidenze di teratogenicità. In comune con gli altri antagonisti dell'angiotensina II, la sopravvivenza della prole era ridotta ed è stata osservata dilatazione della pelvi renale dopo esposizione delle fattrici durante le fasi avanzate della gravidanza e l'allattamento. Nel coniglio non vi erano indicazioni di effetti fetotossici.

Amlodipina

Tossicologia riproduttiva
Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Compromissione della fertilità
Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte* la dose massima di 10 mg su base mg/m^2 raccomandata nell'uomo). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione di testosterone e di ormone follicolo-stimolante nel plasma, così come diminuzioni di densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi
Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte* la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m^2 raccomandata nell'uomo e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi, ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti collegati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg.

Idroclorotiazide

Gli studi con idroclorotiazide hanno mostrato evidenza equivoca di effetti carcinogenetici o genotossici in alcuni modelli sperimentali. Tuttavia, la vasta esperienza nell'uomo con idroclorotiazide non ha mostrato associazione tra il suo uso e un aumento di neoplasie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Povidone (K-30)
Crospovidone
Sodio amido glicolato (tipo A)
Silice colloidale idrata
Magnesio stearato

TRIOLM 20 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Opadry II 85F18378 Rivestimento bianco:
Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato, (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)

TRIOLM 40 mg/5 mg/12,5 mg e 40 mg/5 mg/25 mg compresse rivestite con film
Opadry II 85F22055 Rivestimento giallo:
Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato, (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)

TRIOLM 40 mg/10 mg/12,5 e 40 mg/10 mg/25 mg compresse rivestite con film
Opadry II 85F94526 Rivestimento rosa:
Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato, (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/Al/PVC – Al
Confezioni: Blister da 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40
20121 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
048464010 - "20 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Opa/Al/Pvc-Al
048464022 - "40 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Opa/Al/Pvc-Al
048464034 - "40 mg/10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Opa/Al/Pvc-Al
048464046 - "40 mg/5 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Opa/Al/Pvc-Al
048464059 - "40 mg/10 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Opa/Al/Pvc-Al

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Maggio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2024