

# Olmesartan/ Amlodipina/ Hidroclorotiazida

Balzak Plus<sup>®</sup>, Capenon HCT<sup>®</sup>, Sevikar HCT<sup>®</sup>

**Indicació avaluada:** Tractament de la hipertensió arterial essencial en pacients adults.

**COMPARADORS:** Inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA), antagonista del calci, diürètic

## Punts clau

- Olmesartan/amlodipina/hidroclorotiazida (OLM/AML/HCTZ) és una combinació de fàrmacs a dosis fixes, amb la mateixa indicació que els seus components.
- L'impacte en termes de reducció de la morbiditat cardiovascular derivada de la reducció de la pressió arterial obtinguda amb OLM/AML/HCTZ està encara per determinar.
- No hi ha estudis ben dissenyats on es compari l'efecte d'OLM/AML/HCTZ amb altres combinacions triples.
- OLM/AML/HCTZ podria millorar l'adherència del pacient al tractament, però també pot presentar inconvenients com la sobredosificació o la infradosificació d'algun dels seus components, o la dificultat per identificar el component causant d'una reacció adversa.

**Paraules clau:** hipertensió arterial, combinació dosis fixes, adherència al tractament.

INFORME  
D'AVUACIÓ  
COMPARADA I  
DICTAMEN  
PHF-APC\*

N.07/2013

### NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Balzak Plus<sup>®</sup> 28 comprimits (Menarini),  
Capenon HCT<sup>®</sup> 28 comprimits (Pfizer)  
Sevikar HCT<sup>®</sup> 28 comprimits (Daiichi Sankyo)

CODI ATC (sistema de classificació anatòmica, terapèutica, química)

C09DX03

### PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Descentralitzat

### DATA D'AUTORITZACIÓ

Febrer 2011

### CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

### DATA D'AVUACIÓ

Desembre 2012

\* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut



## Lloc en la terapèutica

Molts pacients hipertensos necessiten més d'un fàrmac per assolir les xifres objectiu de pressió arterial. Hi ha evidència sòlida per recomanar diürètics, inhibidors de l'enzim conversiu d'angiotensina (IECA), antagonistes del receptor d'angiotensina II (ARA II) en cas d'intolerància a IECA i antagonistes del calci com a tractament inicial de la hipertensió arterial sense malaltia associada<sup>1,2</sup>.

En la majoria dels pacients hipertensos que requereixen una associació, l'associació més experimentada i en principi recomanada és la d'un diürètic i un IECA<sup>1,2</sup> (existeixen combinacions comercialitzades a dosis fixes

d'enalapril amb diürètic). Enalapril i amlodipina són l'IECA i l'antagonista del calci, respectivament, dels quals es té més evidència.

En pacients amb intolerància a IECA (fàrmac de primera elecció), els ARA II són una alternativa i, en aquest cas, losartan és més eficient que olmesartan a dosis equipotents. Únicament en pacients adequadament controlats amb olmesartan, amlodipina i hidroclorotiazida, administrats separatament a les mateixes dosis que les disponibles en la combinació fixa, estaria indicat utilitzar aquesta associació.

## Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

### Indicacions aprovades<sup>3</sup>

Tractament de la hipertensió essencial en pacients adults.

### Mecanisme d'acció<sup>3</sup>

Olmesartan/amlodipina/hidroclorotiazida (OLM/AML/HCTZ) és una combinació a dosis fixes d'un antagonista dels receptors de l'angiotensina II (ARA II), olmesartan medoxomil, un blocador dels canals del calci, amlodipina, i un diürètic tiazídic, hidroclorotiazida. La combinació d'aquests components té un efecte antihipertensiu additiu.

### Dades farmacocinètiques<sup>3</sup>

L'administració concomitant d'olmesartan medoxomil, amlodipina i hidroclorotiazida no va tenir efectes clínicament rellevants sobre la farmacocinètica de cada component.

Després de l'administració oral d'OLM/AML/HCTZ, les concentracions plasmàtiques màximes d'olmesartan, amlodipina i hidroclorotiazida s'assoleixen en unes 1,5-3 hores, 6-8 hores i 1,5-2 hores, respectivament. La velocitat i el grau d'absorció d'olmesartan medoxomil, amlodipina i hidroclorotiazida a partir de la combinació triple són els mateixos que quan s'administra olmesartan medoxomil/amlodipina

associat a hidroclorotiazida, o quan s'administra olmesartan medoxomil/hidroclorotiazida associat a amlodipina, amb les mateixes dosis.

Els aliments no afecten la biodisponibilitat d'OLM/AML/HCTZ.

### Posologia i forma d'administració<sup>3</sup>

La dosi recomanada d'OLM/AML/HCTZ és d'1 comprimit al dia.

Els pacients han d'estar controlats amb dosis estables dels components individuals administrats concomitantment. La dosi d'OLM/AML/HCTZ ha d'estar basada en les dosis dels components individuals de la combinació en el moment del canvi.

La dosi/diamàxima recomanada és de 40 mg d'olmesartan, 10 mg d'amlodipina i 25 mg d'hidroclorotiazida.

El comprimit s'ha d'empassar amb una quantitat suficient de líquid, sense mastegar i a la mateixa hora cada dia. Es pot prendre amb o sense aliments.

## Dades d'eficàcia

L'eficàcia d'OLM/AML/HCTZ va ser demostrada en l'estudi pivotal TRINITY<sup>4</sup> (Triple Teràpia amb Olmesartan Medoxomil, Amlodipina i Hidroclorotiazida en pacients hipertensos).

Aquest estudi és un estudi fase III, multicèntric, aleatoritzat, cegament doble, de grups paral·lels i de 12 setmanes de durada. Es van incloure 2.492 pacients amb hipertensió moderada-greu (pressió arterial [PA] mitjana basal 168,5/100,9 mmHg) en els quals es va comparar l'efecte d'OLM 40 mg/AML 10 mg/HCTZ 25 mg (n: 627) enfront del de la combinació dual de qualsevol dels seus components: OLM 40 mg/AML 10 mg (n: 628); OLM 40 mg /HCTZ 25 mg (n: 637) i AML 10 mg/HCTZ 25 mg (n: 600). Com a criteri d'inclusió els pacients havien de presentar hipertensió de recent diagnòstic o bé assegurar un període previ sense tractament d'almenys 3 setmanes. Es van incloure pacients amb insuficiència renal i diabètics. La variable principal d'eficàcia va ser el canvi de la mitjana de mínims quadrats en les xifres de pressió diastòlica en sedestació des de l'inici fins a la setmana 12. Les anàlisis primàries d'eficàcia es van realitzar en la població per intenció de tractar (ITT) (Annex 1).

## Dades de seguretat

Les dades de seguretat disponibles per a la combinació triple d'OLM/AML/HCTZ procedeixen principalment de l'assaig pivotal TRINITY<sup>4</sup> i del seu assaig d'extensió (de 40 setmanes de durada) en el qual es va avaluar la seguretat a llarg termini<sup>5</sup>. També s'han obtingut dades a partir de la fitxa tècnica del producte.

### Reaccions adverses

En general OLM/AML/HCTZ va ser ben tolerat, i els esdeveniments adversos detectats eren, majoritàriament, de gravetat lleu-moderada. No es van observar diferències en el percentatge de pacients que van presentar esdeveniments adversos relacionats amb el tractament entre els diferents grups (OLM/

En la setmana 12 el grup de tractament amb la triple combinació va obtenir una major reducció en la PA que el grup amb doble combinació:

- Reducció de la pressió arterial diastòlica (PAD) en sedestació: -21,8 mmHg grup de tractament triple combinació enfront del -18,0 mmHg grup OLM 40 mg/AML 10 mg; -16,9 mmHg grup OLM 40 mg/HCTZ 25 mg; i -15,1 mmHg grup AML 10 mg/HCTZ 25 mg;  $p < 0,001$ .
- Reducció de la pressió arterial sistòlica (PAS) en sedestació: -37,1 mmHg grup de tractament triple combinació enfront del -30,0 mmHg grup OLM 40 mg/AML 10 mg; -29,7 mmHg grup OLM 40 mg/HCTZ 25 mg; i -27,5 mmHg grup AML 10 mg/HCTZ 25 mg;  $p < 0,001$ .

Aquesta diferència significativa entre grups també va ser observada en les setmanes 6, 8 i 10.

El percentatge de pacients que van assolir una PA  $< 140/90$  mmHg a les 12 setmanes va oscil·lar entre el 41,1% i el 53,4% per als grups de tractament amb doble combinació en comparació amb el 69,9% per a la combinació triple ( $p < 0,001$ ).

AML/HCTZ: 28,2%; OLM/AML: 23,2%; OLM/HCTZ: 20,9%; AML/HCTZ: 29,7%). En l'assaig pivotal els esdeveniments adversos més freqüentment recollits per al grup en tractament triple van ser: marejos (9,9%), edema perifèric (7,7%) i cefalea (6,4%)<sup>4</sup>.

En la fase d'extensió 2.112 pacients van ser assignats a rebre OLM/AML/HCTZ a diferents dosis<sup>5</sup>. Després de les 52 setmanes de tractament no es van identificar nous problemes de seguretat que no fossin coneguts ja per als components en monoteràpia. A excepció de l'edema perifèric, que va ser més freqüent en pacients que rebien la dosi d'amlodipina de 10 mg, i l'artràlgia, que va ser més freqüent en els participants que rebien OLM 40 mg/AML 10 mg/HCTZ 25 mg, no hi va haver diferències clínicament

significatives en els esdeveniments adversos entre els diferents grups de tractament.

Les reaccions adverses descrites en fitxa tècnica segons la seva freqüència d'aparició són<sup>3</sup>:

- Freqüents ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): infeccions del tracte respiratori superior, nasofaringitis, infecció del tracte urinari, mareig, cefalea, palpitations, hipotensió, nàusees, diarrea, restrenyiment, espasmes musculars, inflamació de les articulacions, pol·laciúria, edema perifèric, fatiga, augment de creatinina, urea i àcid úric en sang.
- Poc freqüents ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): hiperpotassèmia, hipopotassèmia, mareig postural, presíncope, vertigen, taquicàrdia, fogots, tos, sequedat de boca, debilitat muscular, disfunció erèctil i augment de les transaminases hepàtiques.

### Contraindicacions<sup>3</sup>

- Hipersensibilitat als principis actius, als derivats de dihidropiridina, o a substàncies derivades de sulfonamida o a algun dels excipients.
- Insuficiència renal greu.
- Hipopotassèmia refractària, hipercalcèmia, hiponatrèmia i hiperuricèmia simptomàtica.
- Insuficiència hepàtica greu, colèstasi i trastorns biliars obstructius.
- Segon i tercer trimestre de l'embaràs.

A causa del component amlodipina, també està contraindicat en pacients amb:

- Xoc (incloent xoc cardiogènic).
- Hipotensió greu.
- Obstrucció del conducte de sortida del ventricle esquerre.
- Insuficiència cardíaca inestable hemodinàmicament, després d'infart agut de miocardi.

### Precaucions<sup>3</sup>

- Pacients amb hipovolèmia o depleció de sodi: pot produir-se hipotensió simptomàtica.
- En pacients en els quals el to vascular i la funció renal depenguin principalment de l'activitat del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tractament amb medicaments que afecten aquest sistema s'ha associat amb hipotensió aguda, azotèmia, oligúria o, en rares ocasions, insuficiència renal aguda.

– Hipertensió renovascular: el risc d'hipotensió greu i d'insuficiència renal és major quan els pacients amb estenosi bilateral de l'artèria renal o amb estenosi de l'artèria renal en cas d'un únic ronyó funcionant, són tractats amb medicaments que afecten el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

– Estenosi valvular aòrtica o mitral, miocardiopatia hipertròfica obstructiva.

– Aldosteronisme primari: en general els pacients amb aldosteronisme primari no responen als medicaments antihipertensius que actuen per inhibició del sistema renina-angiotensina. No es recomana l'ús d'OLM/AML/HCTZ en els esmentats pacients.

– Efectes metabòlics i endocrins: el tractament amb tiazides pot alterar la tolerància a la glucosa. En pacients diabètics, pot ser necessari l'ajust de la dosi d'insulina o dels antidiabètics orals.

– Els increments dels nivells de colesterol i de triglicèrids són efectes adversos associats al tractament amb diürètics tiazídics.

– El tractament tiazídic pot produir hiperuricèmia o precipitar el desenvolupament de gota en alguns pacients.

– Desequilibri electrolític: en el pacient que rep teràpia diürètica, inclosa l'hydroclorotiazida, s'hauran d'efectuar determinacions periòdiques dels electròlits en sèrum a intervals adequats.

– Fotosensibilitat: s'han descrit reaccions de fotosensibilitat amb els diürètics tiazídics.

– D'altres: igual com passa amb qualsevol medicament antihipertensiu, una disminució excessiva de la pressió arterial en pacients amb malaltia coronària isquèmica o malaltia cerebrovascular isquèmica pot provocar un infart de miocardi o un accident cerebrovascular.

– Poden aparèixer reaccions d'hipersensibilitat a hydroclorotiazida en pacients amb o sense història d'al·lèrgia o asma bronquial, però són més probables en pacients amb antecedents previs.

– S'ha observat que els diürètics tiazídics exacerben o activen el lupus eritematós sistèmic.

### Interaccions amb aliments i medicaments<sup>3</sup>

Ús concomitant no recomanat

– Liti: risc d'augment de les concentracions sèriques de liti.

Ús concomitant amb precaució

– Baclofèn: pot potenciar l'efecte antihipertensiu.

– AINE: poden reduir l'efecte antihipertensiu.

Ús concomitant a tenir en compte

- Amifostina: pot potenciar l'efecte antihipertensiu.
- Altres agents antihipertensius: poden potenciar l'efecte antihipertensiu.
- Alcohol, barbitúrics, narcòtics o antidepressius: poden potenciar la hipotensió ortostàtica.

A més, s'han de tenir en compte les interaccions amb altres medicaments conegudes pels components actius individuals.

### Utilització en grups especials

**Pacients d'edat avançada:** (65 anys o majors) es recomana precaució, incloent un control més freqüent de la pressió arterial, especialment amb la dosi màxima al dia.

**Pacients pediàtrics:** no es recomana l'ús d'OLM/AML/HCTZ en pacients menors de 18 anys.

**Insuficiència renal:** la dosi màxima en pacients amb insuficiència renal lleu a moderada (aclarament de creatinina de 30-60 ml/min) és OLM 20 mg/AML 5 mg/HCTZ 12,5 mg. S'aconsella un monitoratge de les concentracions sèriques de potassi i creatinina en pacients amb insuficiència renal moderada.

OLM/AML/HCTZ està contraindicat en insuficiència renal greu (aclarament de creatinina <30 ml/min).

**Insuficiència hepàtica:** OLM/AML/HCTZ s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica lleu.

En pacients amb insuficiència hepàtica moderada la dosi/dia màxima no ha de superar OLM 20 mg/AML 5 mg/HCTZ 12,5 mg. Es recomana un control acurat de la pressió arterial i de la funció renal en pacients amb insuficiència hepàtica.

OLM/AML/HCTZ no s'ha d'utilitzar en pacients amb insuficiència hepàtica greu, així com en colèstasi o obstrucció biliar.

**Insuficiència cardíaca:** en pacients amb insuficiència cardíaca greu la funció renal pot ser més dependent de l'activitat del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En aquests casos, el tractament amb IECA i ARAll s'ha associat amb oligúria i/o azotèmia progressiva i (rarament) amb insuficiència renal aguda i/o mort.

En un estudi a llarg termini, controlat amb placebo (PRAISE-2) d'amlodipina en pacients amb insuficiència cardíaca de classes III i IV de la NYHA, d'etiologia no isquèmica, amlodipina es va associar amb un augment dels casos d'edema pulmonar, malgrat la diferència no significativa en la incidència d'empitjorament de la insuficiència cardíaca, en comparació amb placebo.

**Embaràs:** partint de les dades disponibles dels components, no es recomana el seu ús durant el primer trimestre de l'embaràs i està contraindicat durant el segon i tercer trimestre.

**Lactància:** no es recomana l'ús d'OLM/AML/HCTZ durant la lactància per falta de dades.

## Costos

### Cost incremental

Per realitzar l'anàlisi de costos s'ha tingut en compte el cost de les especialitats amb OLM/AML/HCTZ indicades per al tractament de la hipertensió arterial.

El cost incremental anual de la combinació avaluada

enfront d'enalapril/HCTZ + AML oscil·la entre 287,91 i 391,70 € (vegeu Taula 2). D'altra banda, el cost incremental anual de la combinació avaluada enfront de losartan/HCTZ + AML oscil·la entre 238,14 i 316,51 (vegeu Taula 2).

Taula 2. Comparativa de cost del tractament avaluat enfront d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2012.

	Combinació avaluada	Comparadors	
	OLM/AML/HCTZ	Enalapril/HCTZ + AML	Losartan/HCTZ + AML
	BALZAK PLUS®; CAPENON HCT®; SEVIKAR HCT®		
Preu per envàs *	OLM 20 mg/AML 5 mg/HCTZ 12,5mg 28 comprimits: 27,91 OLM 40 mg/AML 5 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comprimits: 36,28 OLM 40 mg/AML 10 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comprimits: 39,96 OLM 40 mg/AML 5 mg/HCTZ 25 mg 28 comprimits: 36,28 OLM 40 mg/AML 10 mg/HCTZ 25 mg 28 comprimits: 39,96	Enalapril 20 mg/HCTZ 12,5 mg 30 comprimits: 3,12 AML 5 mg 30 comprimits: 3,12 AML 10 mg 30 comprimits: 4,38	Losartan 50 mg /HCTZ 12,5 mg 28 comprimits: 5,76 Losartan 100 mg /HCTZ 25 mg 28 comprimits: 11,52 AML 5 mg 30 comprimits: 3,12 AML 10 mg 30 comprimits: 4,38
Preu unitari	OLM 20 mg/AML 5 mg/HCTZ 12,5 mg: 1,00 OLM 40 mg/AML 5 mg/HCTZ 12,5 mg: 1,30 OLM 40 mg/AML 10 mg/HCTZ 12,5 mg: 1,43 OLM 40 mg/AML 5 mg/HCTZ 25 mg: 1,30 OLM 40 mg/AML 10 mg/HCTZ 25 mg: 1,43	Enalapril 20 mg/HCTZ 12,5 mg: 0,104 AML 5 mg: 0,10 AML 10 mg: 0,15	Losartan 50 mg /HCTZ 12,5 mg: 0,21 Losartan 100 mg /HCTZ 25 mg: 0,41 AML 5 mg: 0,10 AML 10 mg: 0,15
Posologia	1 comprimit/dia	1 o 2 comprimits enalapril/HCTZ +1 comprimit AML	1 comprimit losartan/HCTZ +1 comprimit AML
Cost tractament anual	OLM 20 mg/AML 5 mg/HCTZ 12,5 mg: 363,83 OLM 40 mg/AML 5 mg/HCTZ 12,5 mg: 472,94 OLM 40 mg/AML 10 mg/HCTZ 12,5mg: 520,91 OLM 40 mg/AML 5 mg/HCTZ 25 mg: 472,94 OLM 40 mg/AML 10 mg/HCTZ 25 mg: 520,91	Enalapril 20 mg/HCTZ 12,5 mg + AML 5 mg: 75,92 Enalapril 40 mg/HCTZ 25 mg + AML 5 mg: 113,88 Enalapril 40 mg/HCTZ 25 mg + AML 10 mg: 129,21	Losartan 50 mg /HCTZ 12,5 mg + AML 5 mg: 113,15 Losartan 100 mg /HCTZ 25 mg + AML 5 mg: 189,80 Losartan 100 mg /HCTZ 25 mg + AML 10 mg: 204,40
Cost incremental anual enfront dels comparadors de referència	+287,91 a +391,70 enfront d'enalapril/HCTZ + AML +238,14 a +316,51 enfront de Losartan/HCTZ + AML		

\* PVP IVA, consultat en el Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), setembre 2012. En el cas del preu de l'envàs dels comparadors, s'ha utilitzat el preu de referència.

## Recomanacions d'altres agències avaluadores

La revisió de les recomanacions emeses per les principals agències avaluadores a nivell europeu sobre la triple combinació OLM/AML/HCTZ, mostra que únicament es disposa d'un informe d'avaluació realitzat per l'Scottish Medicines Consortium (SMC). En el seu dictamen, l'SMC recomana l'ús de la combinació a dosis fixes d'OLM/AML/HCTZ com a teràpia de substitució en pacients adults, la

pressió arterial dels quals està controlada adequadament amb la combinació d'olmesartan medoxomil, amlodipina i hidroclorotiazida, presa com a combinació doble (olmesartan medoxomil i amlodipina, o olmesartan medoxomil i hidroclorotiazida) junt amb una formulació d'un sol component (hidroclorotiazida o amlodipina).

## Conclusions de l'anàlisi comparativa

OLM/AML/HCTZ és una combinació triple a dosis fixes per a la mateixa indicació que els seus tres components per separat (tractament de la hipertensió arterial).

És la segona combinació a dosis fixes composta per tres principis actius per al tractament de la hipertensió arterial comercialitzada a Espanya. Valsartan/amlodipina/hidroclorotiazida va ser la primera combinació triple en ser comercialitzada. No hi ha assajos clínics aleatoritzats i amb cegament doble on

es comparin aquestes dues combinacions a dosis fixes.

La combinació avaluada conté entre els seus components un ARAll, olmesartan. Els ARAll no són considerats fàrmacs de primera línia en el tractament de la hipertensió arterial, i haurien de ser utilitzats únicament en aquells pacients que presentin una intolerància documentada a IECA (grup d'elecció). Fins i tot en aquest supòsit, losartan hauria de ser el fàrmac d'elecció entre els ARAll, pel seu perfil

d'eficàcia/seguretat, experiència d'ús i cost efectivitat.

La combinació doble a dosis fixes OLM/AML ja ha estat avaluada anteriorment en el nostre àmbit i ha rebut la qualificació de "No suposa un avenç terapèutic"<sup>6</sup>.

Tenint en compte aquestes dades, la triple associació a dosis fixes OLM/AML/HCTZ rep directament<sup>7</sup> la qualificació de Categoria C: "Existeixen alternatives terapèutiques més adequades".

## Dictamen

### QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

Els ARA II són una alternativa en pacients amb intolerància a IECA (fàrmac de primera elecció) i, en aquesta situació, losartan és més eficient que olmesartan a dosis equipotents. Únicament en pacients adequadament controlats amb olmesartan, amlodipina i hidroclorotiazida, administrats separatament a les mateixes dosis que les disponibles en la combinació fixa, estaria indicat utilitzar aquesta associació.

## Annex I. Taules d'evidència

Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida i valors p i intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
Oparil S et al. Clin Ther. 2010;32:1252-69  Estudi TRINITY  Finançat per Daiichi Sankyo, Inc.	<p><b>Disseny:</b> Assaig clínic aleatoritzat, internacional, multicèntric, doble cec, de grups paral·lels i comparat amb combinacions duals dels medicaments.</p> <p><b>Objectiu:</b> Determinar si la triple combinació OLM/AML/HCTZ és més beneficiosa que combinacions duals d'aquests medicaments, en pacients amb hipertensió moderada a severa.</p>	<p><b>N:</b> 2.492 pacients aleatoritzats. 2.458 pacients inclosos en l'anàlisi ITT.</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Pacients <math>\geq 18</math> anys, amb una TA mitjana de <math>\geq 140/100</math> o <math>\geq 160/90</math> mmHg en sedestació. Podien ser nous diagnosticats d'hipertensió, no estar rebent cap tractament antihipertensiu, o estar en un període de rentat d'un tractament antihipertensiu (<math>\geq 3</math> setmanes).</p> <p>Es podien incloure pacients amb DM tipus 1 o 2 controlada amb insulina, dieta o hipoglucemiants orals, estables durant els últims 30 dies i pacients amb malaltia renal crònica.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Història recent o presència de malaltia cerebrovascular, malaltia coronària arterial, ICC classe III o IV (classificació de la NYHA), hipertensió secundària, bradicàrdia en repòs simptomàtica, bloqueig més gran que bloqueig auriculoventricular de primer grau, FA crònica o aleteig, IR greu (Acr <math>&lt; 30</math> ml/min), i DM no controlada (HbA1c <math>&gt; 9\%</math>), TADSe mitjana <math>&lt; 90</math>mmHg, o TASSe mitjana <math>&lt; 140</math>mmHg. També els pacients amb malaltia sistèmica clínicament significativa a criteri de l'investigador o en tractament amb fàrmacs que poguessin intervenir amb l'objectiu de l'estudi.</p>	<p><b>Intervenció (dosis diàries)</b></p> <p><b>Combinació triple:</b> OLM 40 mg/ AML10 mg./HCTZ 25 mg (n=600)</p> <p><b>Combinacions duals:</b> OLM 40 mg, AML 10 mg (n=600) OLM 40 mg, HCTZ 25 mg (n=600) AML 10 mg, HCTZ 25 mg (n=600)</p> <p><b>Comparació:</b> Tres comparacions: Cada combinació doble davant combinació triple.</p> <p><b>Durada del tractament:</b> 12 setmanes per a les combinacions dobles, 8 setmanes per a la combinació triple.</p>	<p><b>Variable principal:</b> - Canvi entre el principi i el final de l'estudi (setmanes 0 a 12) en la mitjana dels mínims quadrats de la TADSe associat amb el tractament de triple combinació comparat amb els tractaments de combinacions duals</p> <p><b>Variables secundàries:</b> - Canvi en la mitjana dels mínims quadrats en la TASSe entre el principi i el final de l'estudi</p>	<p><b>Eficàcia:</b> <b>Canvi en la mitjana dels mínims quadrats de la TADSe a la setmana 12</b> - OLM/AML/HCTZ: 21,8 mmHg - OLM/AML: 18,0mmHg - OLM/HCTZ: 16,9mmHg - AML/HCTZ: 15,1 mmHg P<math>&lt; 0,001</math> per a totes les combinacions de tractament.</p> <p><b>Canvi en la mitjana dels mínims quadrats en la TASSe a la setmana 12</b> - OLM/AML/HCTZ: 37,1 mmHg - OLM/AML: 30,0mmHg - OLM/HCTZ: 29,7mmHg - AML/HCTZ: 27,5mmHg P<math>&lt; 0,001</math> per a totes les combinacions de tractament.</p> <p><b>Seguretat:</b> <b>EA relacionat amb el tractament</b> OLM/AML/HCTZ: 58,4% OLM/AML: 51,7% OLM/HCTZ: 55,0% AML/HCTZ: 58,9% Les diferències no van ser significatives.</p>	<p><b>Comparador:</b> En tots els casos el comparador seleccionat va ser doble teràpia.</p> <p><b>Població:</b> Els estrictes criteris d'exclusió, seleccionats per facilitar l'estudi de la combinació triple dels medicaments estudiats i per minimitzar els riscos als pacients, poden limitar la possibilitat d'extrapol·lar els resultats a la població en general</p> <p><b>Risc de biaix:</b> - Daiichi Sankyo, empresa que produeix l'olmesartan, va finançar l'estudi i va participar en el disseny d'aquest - L'autor principal ha rebut honoraris de Daiichi Sankyo. Els altres autors de l'estudi eren treballadors de Daiichi Sankyo, Inc.</p>	<p><b>Total:</b> 5 punts Aleatorització: 1 Doble Cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cec apropiat: 1</p> <p><b>Mètode d'aleatorització i Encobriment de la seqüència d'aleatorització:</b> Adequats: aleatorització generada per un sistema de resposta de veu interactiu central automatitzat.</p> <p><b>Cegament:</b> Cegament doble</p> <p><b>Seguiment:</b> Correcte: es van reportar per a cada braç de l'estudi els abandonaments, les pèrdues durant el període de seguiment, els incompliments de protocol i altres motius</p>

\* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació  $< 3$

Acr: aclariment de creatinina; AML: amlodipina; DM: diabetis mellitus; EA: efecte advers; FA: fibril·lació auricular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HCTZ: hidroclorotiazida; ICC: insuficiència cardíaca crònica; IR: insuficiència renal; ITT: Intention-to-treat; NYHA: New York Heart Association; OLM: olmesartan; TA: tensió arterial; TADSe: tensió arterial diastòlica presa en sedestació; TASSe: tensió arterial sistòlica presa en sedestació.





## REFERÈNCIES

1. Actualización de la guía de práctica clínica sobre hipertensión: recomendaciones para el tratamiento. Infac. 2008;16(7). Disponible a: [www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime/es\\_cevime/r01hRedirectCont/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/infac\\_v16\\_n7.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime/es_cevime/r01hRedirectCont/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/infac_v16_n7.pdf)
2. Rotaache del Campo R, Aguirrezabala Jaca J, Balagué Gea L, Gorroñoigoitia Iturbe A, Idarreta Mendiola I, Mariñelarena Mañeru E, et al. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial (actualización 2007). Vitoria-Gasteiz: Osakidetza. Departamento de Sanidad del País Vasco. 2008.
3. Fitxa tècnica de Balzak plus®, Capenon HCT® i Sevikar HCT®. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2011 Disponible a: [www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion](http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion)
4. Oparil S, Melino M, Lee J, Fernández V, Heyrman R. Triple Therapy With Olmesartán Medoxomil, Amlodipine Besylate, and Hydrochlorothiazide in Adult Patients With Hypertension: The TRINITY Multicenter, Randomized, Double-Blind, 12-Week, Parallel-Group Study. Clin Ther. 2010;32:1252-69.
5. Kereiakes DJ, Chrysant SG, Izzo JL Jr, Littlejohn T III, Oparil S, Melino M, et al. Long-term Efficacy and Safety of Triple-combination Therapy with Olmesartán Medoxomil and Amlodipine Besylate and Hydrochlorothiazide for Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012;14(3):149-57.
6. Olmesartan/Amlodipina en el tractament de la hipertensió arterial. Barcelona: Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments (CANM). Institut Català de la Salut; 2012. Dictamen Número 14. Disponible a: [www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/dictamen\\_olmesartan\\_amlodipina.pdf](http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/dictamen_olmesartan_amlodipina.pdf)
7. Procedimiento normalizado de trabajo del comité mixto de evaluación de nuevos medicamentos de Andalucía, País Vasco, Institut Català de la Salut, Aragón y Navarra. Navarra: Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM). 2011.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

**Cita d'aquest document:**  
Suggerim que aquest document es citi de la manera següent:

### **Olmesartan/amlodipina/ hidroclorotiazida.**

Tractament de la hipertensió arterial essencial en pacients adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.

© 2013, Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació  
Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Maig 2013. Barcelona

Dipòsit Legal: B. B.5556-2013