VENTA BAJO RECETA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VÍA ORAL

Valtix® AM-D

Valsartán + Amlodipina + Hidroclorotiazida

COMPOSICIÓN:
Cada comprimido recubierto de Valtix® AM-D 160/5/12,5 contiene: Valsartán 160 mg; Amlodipina 5 mg (equivalente a 6,945 mg de amlodipina besilato); Hidroclorotiazida 12,5 mg; Excipientes c.s.
Cada comprimido recubierto de Valtix® AM-D 160/10/12,5 contiene: Valsartán 160 mg; Amlodipina 10 mg (equivalente a 13,890 mg de amlodipina besilato); Hidroclorotiazida 12,5 mg; Excipientes c.s.

MECANISMO DE ACCIÓN: Valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida combina tres compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: *valsartán* pertenece al grupo de los antagonistas de la angiotensina II, *amlodipina* pertenece al grupo de los antagonistas del calcio e *hidroclorotiazida* pertenece al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo. En los estudios clínicos realizados, el tratamiento de combinación triple fue estadísticamente superior en la reducción de la presión arterial diastólica y sistólica en comparación con el tratamiento en monoterapia o en combinación dual de estos principios activos.
Valsartán: *Mecanismo de acción*: Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor de subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II.
Eficacia clínica y seguridad: La administración de valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar a la frecuencia cardiaca. En la mayoría de pacientes, después de la administración de una dosis oral única, se inicia la actividad antihipertensiva hacia las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial a cualquier dosis se suele alcanzar en 2-4 semanas.
Amlodipina: *Mecanismo de acción*: El componente amlodipina de este producto inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardiaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipina se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, que reduce la resistencia vascular periférica y la presión arterial.
Efectos farmacodinámicos: Los datos experimentales sugieren que amlodipina se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardiaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos. Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipina produce una vasodilatación, provocando una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y en bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan, en el tratamiento crónico, de un cambio significativo de la frecuencia cardiaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos. Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada. En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipina dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal, un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.
Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardiaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipina ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipina no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo al administrarse en el rango de dosis terapéutico para animales intactos y humanos, incluso siendo administrado conjuntamente con betabloqueantes en humanos. Amlodipina no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipina se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos. Se ha estudiado amlodipina en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente
Hidroclorotiazida: *Mecanismo de acción*: El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na+Cl-, tal vez compitiendo por el lugar del Cl-, por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con arreglo a los mecanismos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.
Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET *[ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial]* y VA NEPHRON-D *[The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]*) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII. ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañado de evidencia de daño a los órganos diana. VANEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética. Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII. En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no se deben utilizar en forma combinada en pacientes con nefropatía diabética. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

FARMACOCINÉTICA: *Linealidad*: Valsartán, amlodipina e hidroclorotiazida muestran una farmacocinética lineal.
Valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida: Tras la administración oral de valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida en adultos normales sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán, amlodipina e hidroclorotiazida se alcanzan en 3 horas, 6 a 8 horas y 2 horas, respectivamente. La velocidad y extensión de la absorción de valsartán, amlodipina e hidroclorotiazida a partir de valsartán/amlodipina/ hidroclorotiazida, es la misma que cuando se administran como dosis individuales.
Amlodipina: *Absorción*: Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipina solo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%.
La biodisponibilidad de amlodipina no se ve afectada por la ingestión de alimentos.
Distribución: El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro con amlodipina han mostrado que aproximadamente el 97,5% del principio activo circulante está unido a las proteínas plasmáticas.
Biotransformación Amlodipina se metabolizaextensivamente (aproximadamente 90%) en el hígado con arreglo a metabolitosinactivos.
Eliminación: La eliminación de amlodipina del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días.
El diez por ciento del amlodipina original y el 60% de los metabolitos de amlodipina se excreta en la orina.
Valsartán: *-Absorción*: Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%. Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (Cmax) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.
-Distribución: El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.
-Biotransformación: Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroxi metabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.
-Eliminación: Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial (t½α <1 h y t½β aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como principio activo inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.
Hidroclorotiazida: *-Absorcón*: La absorción de hidroclorotiazida, después de una dosis oral, es rápida (tmax de aprox. 2 horas). El aumento en la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.
-Distribución: El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. Hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en proporción aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.
-Biotransformación: Hidroclorotiazida se elimina predominantemente como compuesto inalterado.
-Eliminación: Hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis administrada se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.
Farmacocinética en poblaciones especiales
-Pacientes pediátricos (menores de 18 años): No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.
-Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores): El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipina es similar en los pacientes jóvenes y en los de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipina tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación. El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis. La exposición sistémica a valsartán es ligeramente más elevada en personas de edad avanzada en comparación con los jóvenes, pero no ha demostrado tener ninguna significancia clínica. Los limitados resultados disponibles sugieren que el aclaramiento sistémico de hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada, tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes. Dado que los tres componentes son igualmente bien tolerados en pacientes jóvenes y de edad avanzada, se recomiendan regímenes posológicos normales.
-Pacientes con insuficiencia renal: La farmacocinética de amlodipina no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis de inicio habitual. En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. Valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis.
-Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipina. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipina, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debido al componente valsartán, este producto está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.
Datos preclínicos sobre seguridad:
Valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida: En distintos estudios de seguridad preclínicos realizados en varias especies animales con valsartán, amlodipina e hidroclorotiazida, valsartán/hidroclorotiazida, amlodipino/valsartán y valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida, no hubo evidencia de toxicidad sistémica o en los órganos diana que afectase de forma adversa el desarrollo de amlodipino/valsartán/ hidroclorotiazida para uso clínico en humanos. Se realizaron estudios de seguridad preclínica de hasta 13 semanas de duración con valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida en ratas. La combinación dio lugar a una esperada reducción de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, eritrocitos), aumento de la concentración de urea en suero, aumento de la concentración de creatinina en suero, aumento de la concentración de potasio en suero, hiperplasia yuxtaglomerular (JG) en el riñón y erosiones focales en estómago glandular en ratas. Todos estos cambios fueron reversibles tras 4 semanas del periodo de recuperación y se consideraron como efectos farmacológicos exagerados. La combinación valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida no se ensayó para genotoxicidad o carcinogénesis ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre estas sustancias, que han estado comercializadas durante mucho tiempo. Sin embargo, valsartán, amlodipina e hidroclorotiazida han sido ensayados de forma individual para genotoxicidad y carcinogénesis con resultados negativos.
Amlodipina: *Toxicología reproductiva*: Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg. *Alteraciones de la fertilidad*: No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipina (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m2). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipina besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona foliculo-estimulante y de la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en el número de células espermáticas y de Sertoli. *Carcinogénesis, mutagénesis*: Las ratas y los ratones tratados con amlodipina en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m2) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones, pero no para las ratas. Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el principio activo ni a nivel genético ni cromosómico. *** Basado en un paciente de 50 kg de peso**
Valsartán: Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, no revelan ningún riesgo específico para humanos. En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso corporal) causaron en ratas una disminución de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno ureico en sangre e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). En títies, a dosis comparables, los cambios fueron semejantes, aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía incluyendo un aumento del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina. También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en títies. Las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

INDICACIONES: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial como tratamiento de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con la combinación de valsartán, amlodipina e hidroclorotiazida (HCT), tomada en formulaciones de cada uno de los tres componentes por separado o en una formulación de dos componentes más la de un componente sólo.

POSOLOGÍA: La dosis recomendada es de un comprimido al día, administrado preferentemente por la mañana. Antes de cambiar a valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida, el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administrados concomitantemente. Cuando se realice el cambio, la dosis de valsartán/amlodipina/ hidroclorotiazida se ha de basar en la dosis de los componentes individuales de la combinación. La dosis máxima recomendada de valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida es de 320 mg/10 mg/25 mg.
Poblaciones especiales:
-Insuficiencia renal: Debido al componente hidroclorotiazida, la administración de este producto está contraindicada en pacientes con anuria y en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m2). No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.
-Insuficiencia hepática: Debido al componente valsartán, este producto está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán y, por lo tanto, este producto no es adecuado para este grupo de pacientes. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando a los pacientes hipertensos candidatos con insuficiencia hepática se les cambie a valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipina.
-Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria: Se dispone de una experiencia limitada en el uso de este producto, en particular con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, en particular con la dosis máxima devalsartán/amlodipina/hidroclorotiazida, /320 mg/10mg/ 25 mg.
Edad: pacientes (65 años o mayores): Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima valsartán/amlodipina/ hidroclorotiazida, 320 mg/10mg/25 mg, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes. Cuando a los pacientes hipertensos de edad avanzada candidatos se les cambie esta combinación farmacológica, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente amlodipina.
Población pediátrica: El uso de valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años) para la indicación de hipertensión arterial esencial no es recomendado.

MODO DE USO: *Vía oral*: Este producto se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros con un poco de agua, a la misma hora cada día y preferentemente por la mañana.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a los principios activos, a otros derivados de las sulfonamidas, a derivados de la dihidropiridina o a alguno de los excipientes. Segundo y tercer trimestres del embarazo. Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis. Insuficiencia renal grave (TFG<30 ml/min/1,73 m2), anuria y pacientes sometidos a diálisis. El uso concomitante con medicamentos con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m2). Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática. Hipotensión grave. Shock (incluyendo shock cardiogénico). Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej., cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado). Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

REACCIONES ADVERSAS: El perfil de seguridad de valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida presentado a continuación, se basa en los estudios clínicos realizados con valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida y el perfil de seguridad conocido de los componentes individuales valsartán, amlodipina e hidroclorotiazida.
Resumen del perfil de seguridad: La seguridad de valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida ha sido evaluada con la dosis máxima de 320 mg/10mg/25 mg en un ensayo clínico controlado a corto plazo (8 semanas) con 2.271 pacientes, 582 de los cuales recibieron valsartán en combinación con amlodipina e hidroclorotiazida. Las reacciones adversas fueron generalmente de naturaleza leve y transitoria y sólo de forma infrecuente requirieron la discontinuación del tratamiento. En este ensayo clínico controlado con placebo, las razones más comunes para la discontinuación del tratamiento con valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida fueron mareo e hipotensión (0,7%). En el ensayo clínico controlado de 8 semanas, no se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas con la triple terapia de tratamiento en comparación con los efectos conocidos de la monoterapia o los componentes del tratamiento dual. En el ensayo clínico controlado de 8 semanas, los cambios observados en los parámetros de laboratorio con la combinación valsartán/ amlodipina/hidroclorotiazida fueron menores y concordaron con el mecanismo de acción farmacológico de los agentes en monoterapia.
La presencia de valsartán en la triple combinación atenuó el efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida.

Tabla de reacciones adversas, según frecuencia:

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia (F)			
		Valsartan/ amlodipina/ hidroclorotiazida	Amlodipina	Valsartán	Hidroclorotiazida
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	--	--	--	F. no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea	--	--	--	Muy raras
	Hemoglobina y hematocrito disminuidos	--	--	F. no conocida	--
	Anemia hemolítica	--	--	--	Muy raras
	Leucopenia	--	--	--	Muy raras
	Neutropenia	--	--	F. no conocida	--
	Trombocitopenia, a veces con púrpura	--	Muy raras	F. no conocida	Muy raras
	Anemia aplásica	--	--	--	F. no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	--	Muy raras	F. no conocida	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Poco frecuentes	--	--	--
	Hipercalcemia	Poco frecuentes	--	--	Raras
	Hiperglucemia	--	Muy raras	--	Raras
	Hiperlipidemia	Poco frecuentes	--	--	--
	Hiperuricemia	Poco frecuentes	--	--	Frecuentes
	Alcalosis hipoclorémica	--	--	--	Muy raras
	Hipopotasemia	Frecuentes	--	--	Muy frecuentes
	Hipomagnesemia	--	--	--	Frecuentes
	Hiponatremia	Poco frecuentes	--	--	Frecuentes
	Empeoramiento del estado metabólico diabético	--	--	--	Raras
Trastornos psiquiátricos	Depresión	--	Poco frecuentes	--	Raras
	Insomnio/trastornos del sueño	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Raras
	Cambios del estado de ánimo	--	Poco frecuentes	--	--
	Confusión	--	Raras	--	--
	Coordinación anormal	Poco frecuentes	--	--	--
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuentes	Frecuentes	--	Raras
	Mareo postural, mareo al esfuerzo	Poco frecuentes	--	--	--
	Disgeusia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Síndrome extrapiramidal	--	F. no conocida	--	--
	Dolor de cabeza	Frecuentes	Frecuentes	--	Raras
	Hipertonía	--	Muy raras	--	--
	Letargia	Poco frecuentes	--	--	--
	Parestesia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Raras
	Neuropatía periférica, neuropatía	Poco frecuentes	Muy raras	--	--
	Somnolencia	Poco frecuentes	Frecuentes	--	--
	Síncope	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Temblor	--	Poco frecuentes	--	--
	Hipoestesia	--	Poco frecuentes	--	--
Trastornos oculares	Glaucoma agudo de ángulo cerrado	--	--	--	F. no conocida
	Alteración visual	--	Poco frecuentes	--	--
	Deterioro visual	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Raras
	Derrame coroideo	--	--	--	F. no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	--	Poco frecuentes	--	--
	Vértigo	Poco frecuentes	--	Poco frecuentes	--
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	--	Frecuentes	--	--
	Taquicardia	Poco frecuentes	--	--	--
	Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	--	Muy raras	--	Raras
	Infarto de miocardio	--	Muy raras	--	--
Trastornos vasculares	Rubor	--	Frecuentes	--	--
	Hipotensión	Frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Hipotensión ortostática	Poco frecuentes	--	--	Frecuentes
	Flebitis, trombofebitis	Poco frecuentes	--	--	--
	Vasculitis	--	Muy raras	F. no conocida	--
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuentes	Muy raras	Poco frecuentes	--
	Disnea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Distrés respiratorio, edema pulmonar agudo	--	--	--	Muy raras
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	--	--	--	Muy raras
	Rinitis	--	Poco frecuentes	--	--
	Irritación de la garganta	Poco frecuentes	--	--	--
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	Náuseas	Poco frecuentes	Frecuentes	--	--
	Alteración de los hábitos intestinales	--	Poco frecuentes	--	--
	Estreñimiento	--	--	--	Raras
	Disminución del apetito	--	--	--	Frecuentes
	Diarrea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Raras
	Boca seca	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Dispepsia	Frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Gastritis	--	Muy raras	--	--
	Hiperplasia gingival	--	Muy raras	--	--
	Náuseas	Poco frecuentes	Frecuentes	--	Frecuentes
	Pancreatitis	--	Muy raras	--	Muy raras
	Vómitos	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada	--	Muy raras**	F. no conocida	--
	Hepatitis	--	Muy raras	--	--
	Colestasis intrahepática, ictericia	--	Muy raras	--	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	--	Poco frecuentes	--	--
	Angioedema	--	Muy raras	F. no conocida	--
	Dermatitis bullosa	--	--	F. no conocida	--
	Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo	--	--	--	Muy raras
	Eritema multiforme	--	Muy raras	--	F. no conocida
	Exantema	--	Poco frecuentes	--	--
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Reacciones de fotosensibilidad*	--	Muy raras	--	Raras
	Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	F. no conocida	--
	Púrpura	--	Poco frecuentes	--	Raras
	Erupción	--	Poco frecuentes	F. no conocida	Frecuentes
	Decoloración de la piel	--	Poco frecuentes	--	--
	Urticaria y otras formas de erupción	--	Muy raras	--	Frecuentes
	Vasculitis necrotizante y necrolisis epidérmica tóxica	--	F. no conocida	--	Muy raras
	Dermatitis exfoliativa	--	Muy raras	--	--
	Síndrome de Stevens-Johnson	--	Muy raras	--	--
	Edema de Quincke	--	Muy raras	--	--
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo	Artralgia	--	Poco frecuentes	--	--
	Dolor de espalda	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Inflamación de las articulaciones	Poco frecuentes	--	--	--
	Espasmos musculares	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	F. no conocida
	Debilidad muscular	Poco frecuentes	--	--	--
	Mialgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	F. no conocida	--
	Dolor en las extremidades	Poco frecuentes	--	--	--
	Hinchazón de tobillos	Frecuentes	--	--	--
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sanguínea elevada	Poco frecuentes	--	F. no conocida	--
	Trastorno de la micción	--	Poco frecuentes	--	--
	Nicturia	--	Poco frecuentes	--	--
	Polaquiuria	Frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Disfunción renal	--	--	--	F. no conocida
	Insuficiencia renal aguda	Poco frecuentes	--	--	F. no conocida
	Insuficiencia renal y deterioro de la función renal	--	--	F. no conocida	Raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Frecuentes
	Ginecomastia	--	Poco frecuentes	--	--
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Abasia, alteraciones de la marcha	Poco frecuentes	--	--	--
	Astenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	F. no conocida
	Molestia, malestar general	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	--
	Dolor en el pecho no cardiaco	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Edema	Frecuentes	Frecuentes	--	--
	Dolor	--	Poco frecuentes	--	--
	Fiebre	--	--	--	F. no conocida
Exploraciones complementarias	Aumento de los lípidos	--	--	--	Muy frecuentes
	Aumento del nitrógeno ureico en sangre	Poco frecuentes	--	--	--
	Aumento del ácido úrico en sangre	Poco frecuentes	--	--	--
	Glucosuria	--	--	--	Raras
	Disminución del potasio sanguíneo	Poco frecuentes	--	--	--
	Aumento del potasio sanguíneo	--	--	F. no conocida	--
	Aumento de peso	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Pérdida de peso	--	Poco frecuentes	--	--

** *En su mayoría coincidiendo con colestasis.*

Descripción de determinadas reacciones adversas: *-Cáncer de piel no-melanoma*: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM.
Notificación de sospechas de reacciones adversas: Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: https://www.msps.gov.py Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos".

Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más información visítenos: farmacovigilancia.dnvs@mspbs.gov.py

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen: En un ensayo clínico controlado en pacientes con hipertensión no complicada de moderada a grave se observó una hipotensión excesiva, incluyendo hipotensión ortostática, en el 1,7% de los pacientes tratados con la dosis máxima de Valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida (320 mg/10mg/25 mg) en comparación al 1,8% de los pacientes con valsartán/hidroclorotiazida (320 mg/25 mg), el 0,4% de los pacientes con amlodipino/valsartán (10 mg/320 mg), y el 0,2% de los pacientes con hidroclorotiazida/amlodipino (25 mg/10 mg).

En pacientes con depleción de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis altas de diuréticos, puede ocurrir una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida, por lo que solo se debe utilizar tras corregir cualquier depleción de sodio y/o volúmenes preexistentes. Si se presenta una hipotensión excesiva, se debe colocar al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento se puede continuar.

Cambios en las concentraciones séricas de electrolitos

Valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida: En el ensayo clínico controlado de valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida, los efectos controlados de 320 mg de valsartán y de 25 mg de hidroclorotiazida sobre las concentraciones de potasio en suero se compensaron bastante uno a otro en muchos pacientes. En otros pacientes, uno u otro efecto puede predominar. Se deberán llevar a cabo determinaciones periódicas de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico. Se debe llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos y en particular del potasio a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo como la insuficiencia renal, el tratamiento con otros medicamentos o con antecedentes de desequilibrio electrolítico.

Valsartán: No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Se debe realizar oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Hidroclorotiazida: El tratamiento con valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida solo se debe iniciar tras corregir la hipertopasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos se deben administrar con precaución en pacientes con depleción de potasio, p.ej., pacientes que reciben una posología de potasio, p.ej., nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerrenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida, se debe interrumpir la administración de valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida hasta corregir de forma estable el balance de potasio. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo se debe iniciar tras corregir la hiponatremia preexistente.

En el caso que durante el tratamiento con valsartán/amlodipina/ hidroclorotiazida se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento se debe interrumpir hasta la normalización de la hiponatremia. Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos se deben monitorizar periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Insuficiencia renal: Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero (incluyendo potasio), creatinina y ácido úrico.

Valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG ≥30 ml/min/ 1,73 m2).

Estenosis de la arteria renal: Valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida se debe utilizar con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

Trasplante renal: Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Insuficiencia hepática: Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipina se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones respecto a la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de 80 mg de valsartán en este producto no resulta adecuada para los pacientes.

Angioedema: En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida se debe interrumpir inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no se debe volver a administrar posteriormente.

Insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria/post-infarto de miocardio: En pacientes susceptibles, se pueden anticipar cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azoemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se ha registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal. En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipina (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardiaca de las Clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipina con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con placebo. Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipina, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria, particularmente con la dosis máxima de valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida, 320 mg/10mg/25 mg, ya que los datos en esta población de pacientes son limitados.

Estenosis valvular aórtica y mitral: Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

Embarazo: No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Hiperaldosteronismo primario: Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina no está activado. Por lo tanto, el uso de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida no está recomendado en esta población.

Lupus eritematoso sistémico: Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Otras alteraciones metabólicas: Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de la dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. Debido al componente hidroclorotiazida, este rpdoucto está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática. La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia, así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles. Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Se debe interrumpir la administración si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio se deben monitorizar periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas se debe discontinuar antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

Fotosensibilidad: Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad. Si durante el tratamiento con valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario agudo de ángulo cerrado: Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a una semana del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

General: Se debe tener precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

Edad avanzada (65 años o mayores): Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de valsartán/amlodipina/ hidroclorotiazida, 320 mg/10mg/25 mg, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskiren.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los ARAII no se deben utilizar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no melanoma: Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCT) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de Cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCT podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben revisar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

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

Excipientes: -Este producto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

-Este producto contiene pequeña cantidad de *sodio*, por lo que puede considerarse "exento de sodio".

Uso durante el embarazo y la lactancia:

-Embarazo:

Amlodipina: No se ha establecido la seguridad de amlodipina durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en sí misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Valsartán

No se recomienda el uso de los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre inducen toxicidad fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnesis, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

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

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentaria del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

Valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida: No hay experiencia sobre el uso de valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. En base a los datos disponibles de los componentes, no se recomienda el uso de valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres.

Lactancia: No existe información acerca del uso de valsartán durante la lactancia. Amlodipina se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. Hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida durante la lactancia. Si este producto se administra durante la lactancia, las dosis se deben mantener lo más bajas posible. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad: No hay ensayos clínicos sobre fertilidad con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida.

Valsartán: Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Amlodipina: En algunos pacientes tratados con antagonistas de los canales de calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipina sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Los pacientes tratados con valsartán/amlodipina/ hidroclorotiazida que conduzcan vehículos o utilicen máquinas, deben tener en cuenta que ocasionalmente puede presentarse mareo o cansancio. Amlodipina puede tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes tratados con valsartán/amlodipina/ hidroclorotiazida presentan mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, su capacidad de reacción puede verse afectada.

RESTRICCIONES DE USO: Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con insuficiencia renal y hepática, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, estenosis aórtica o mitral, angioedema, trastornos electrolíticos, lupus, diabetes, dislipidemia, asma, fotosensibilidad, cáncer de piel.

INTERACCIONES: No se han realizado estudios de interacciones de otros medicamentos con valsartán/ amlodipina/hidroclorotiazida. Por ello, en esta sección sólo se proporcina información sobre interacciones con otros medicamentos que son conocidas para las sustancias activas individuales. Sin embargo, es importante tener en consideración que valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensores.

No se recomienda el uso concomitante		
Principio(s) activo(s)	**Interacciones observadas con los siguientes agentes**	**Efecto de la interacción con otros medicamentos**
Valsartán e hidroclorotiazida	Litio	Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo valsartán o tiazidas. Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de las concentraciones séricas de litio.
Valsartán	Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio	Se recomienda controlar con frecuencia los niveles plasmáticos de potasio si se considera necesario administrar un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.
Amlodipina	Pomelo o zumo de pomelo	No se recomienda la administración de amlodipina con pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

Se requiere precaución con el uso concomitante		
Principio(s) activo(s)	**Interacciones observadas con los siguientes agentes**	**Efecto de la interacción con otros medicamentos**
Amlodipina	Inhibidores CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	El uso concomitante de amlodipina con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, se puede necesitar una monitorización clínica y un ajuste de dosis.
	Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan])	Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., rifampicina e Hypericum perforatum).
	Simvastatina	La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipina.
	Dantroleno (infusión)	En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hipertopasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenosos. Debido al riesgo de hipertopasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
Valsartán e hidroclorotiazida	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos	Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo tanto de los antagonistas de la angiotensina II como de la hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de AINEs y Valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida puede llevar a un empeoramiento de la función renal y al incremento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.
Valsartán	Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir)	Los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán.
Hidroclorotiazida	Alcohol, barbitúricos o narcóticos	La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej., medicamentos administrados por vía central, simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.
	Amantadina	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.
	Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica	La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos. (p. ej., atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.
	Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales)	Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético.
	Metformina	Metformina se debe utilizar con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.
	Betabloqueantes y diazóxido	El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.
	Ciclosporina	El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.
	Agentes citotóxicos	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej., ciclofosfamida y metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.
	Glucósidos digitálicos	La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos adversos, favoreciendo la aparición de arritmias cardiacas causadas por digitálicos.
	Contrastes yodados	En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.
	Resinas de intercambio iónico	La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto subterapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4 ó horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.
	Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de potasio	El efecto hipopotasémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en la administración a largo plazo de estos medicamentos.
	Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes	Debido al riesgo de hipopotasemia, hidroclorotiazida se debe administrar con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir torsades de pointes, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.
	Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)	Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
	Metildopa	Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.
	Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej, tubocurarina)	Las tiazidas potencian la acción antihipertensiva de otros fármacos antihipertensivos (p. ej., guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas de los canales del calcio, inhibidores de la ECA, ARAII e inhibidores directos de la renina [IDR]).
	Otros medicamentos antihipertensivos	Hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.
	Aminas presoras (p. ej., noradrenalina, adrenalina)	La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej., hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.
	Vitamina D y sales de calcio	

Bloqueo dual del SRAA con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskiren: Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

SOBREDOSIS: -Síntomas: No hay experiencia de sobredosis con valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipina puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Con amlodipina se ha observado hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.

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

Tratamiento: ***-Valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida:*** La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de valsartán/amlodipina/hidroclorotiazida exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial en el caso que no hubiera contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

-Amlodipina: Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipina ha mostrado disminuir de forma significativa su absorción. Es poco probable que amlodipina se elimine mediante hemodiálisis.

-Valsartán: Es poco probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

-Hidroclorotiazida: La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) e hipovolemia como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardiaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

No se ha establecido el grado de eliminación por hemodiálisis de la hidroclorotiazida.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelos, Asunción, Paraguay - Tel.: (595-21) 220 418.

PRESENTACIONES: Cajas conteniendo 30 comprimidos.

ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE (INFERIOR A 30°C) .
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

31757 L-001

ETICOS®

Elaborado por **Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.**
Atilio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.
Industria Paraguaya - Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.)
laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py
D.T.: Q.F. Rosario Paredes - Reg. N° 4.584.
Autorizado en Paraguay por la DINAVISA.