

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NAVIXEN PLUS 600 mg/12,5 mg, comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 600 mg de eprosartán (como mesilato de eprosartán) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto contiene 43,3 mg de lactosa (como lactosa monohidrato)

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos blanco-amarillentos, con forma de cápsula.

Los comprimidos tienen la inscripción “5147” en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial. Navixen plus 600 mg/12,5 mg está indicado en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con eprosartán en monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de un comprimido de Navixen plus 600 mg/12,5 mg una vez al día, que deberá tomarse por la mañana. Puede considerarse el cambio de la monoterapia con eprosartán a la asociación fija después de 8 semanas de estabilización de la presión arterial. Navixen plus 600 mg/12,5 mg se puede tomar con o sin alimento.

Ancianos

No se requiere ajustar la dosis en personas de edad avanzada, aunque la información disponible para este grupo de población es limitada.

Niños

Debido a que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños, no se recomienda el tratamiento con Navixen plus 600 mg/12,5 mg en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia hepática

El tratamiento con Navixen plus no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, debido a que actualmente sólo se dispone de experiencia limitada con mesilato de eprosartán en este grupo de pacientes. Navixen plus está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina \geq 30 ml/min), no se requiere ajuste de la dosis. Navixen plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a eprosartán, derivados de la sulfonamida (como hidroclorotiazida) o a cualquiera de los excipientes
Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver sección 4.6)
Insuficiencia hepática grave
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)
Hipopotasemia resistente al tratamiento o hipercalcemia
Colestasis y trastornos de obstrucción biliar
Hiponatremia refractaria
Hiperuricemia/gota sintomáticos
El uso concomitante de Navixen plus con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Eprosartán

Hipertensión renovascular

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como por ejemplo en pacientes con estenosis bi o unilateral de la arteria renal en un único riñón funcional, se debe monitorizar estrechamente la función renal, debido a la existencia de un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal en dichos pacientes.

Hiperpotasemia

Se puede producir hiperpotasemia durante el tratamiento con otros medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca. Se recomienda la administración con precaución y la monitorización adecuada del potasio sérico y equilibrio ácido-base en los pacientes con riesgo de desarrollar una hiperpotasemia: pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus, en tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan incrementar el nivel de potasio sérico (ver sección 4.5).

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como ocurre con otros vasodilatadores, debe ser utilizado con precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden suficientemente a los antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con Navixen plus 600 mg/12,5 mg.

Embarazo

Los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II no deberían utilizarse durante el embarazo. A menos que la terapia continuada de AIIRA se considere esencial, las pacientes que planean quedar embarazadas deberían cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo con un perfil de seguridad establecido para usarlo durante el embarazo. Cuando se diagnostica el embarazo, debe cesar el tratamiento

con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II inmediatamente, y, si se considera necesario, debería iniciarse una terapia alternativa (ver sección 4.3 y 4.6).

Información general

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, (por ej. en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II influirá sobre dicho sistema, produciendo hipotensión aguda, uremia, oliguria y, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

Al igual que sucede con todos los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, eprosartán es aparentemente menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las demás.

Como ocurre con todos los antihipertensivos, un excesivo descenso de la presión arterial en pacientes con miocardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar infarto de miocardio o accidente vascular cerebral.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hidroclorotiazida

Insuficiencia renal y trasplante renal

En pacientes con función renal limitada se recomienda monitorizar periódicamente los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. El tratamiento con hidroclorotiazida se ha relacionado con uremia en pacientes con función renal reducida.

Insuficiencia hepática

Hidroclorotiazida se debería utilizar sólo con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, ya que puede producir colestasis intrahepática. Las alteraciones del equilibrio electrolítico o de fluidos pueden precipitar un coma hepático.

Trastornos metabólicos y endocrinos

Hidroclorotiazida puede empeorar la tolerancia a la glucosa, y puede ser necesario ajustar la dosis de la medicación antidiabética. Durante el tratamiento con Navixen plus 600 mg/12,5 mg se puede manifestar una diabetes latente.

A dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida en Navixen plus 600 mg/12,5 mg, únicamente se observaron efectos adversos metabólicos y endocrinos leves (incremento del colesterol y triglicéridos séricos).

En determinados pacientes el tratamiento con hidroclorotiazida puede precipitar hiperuricemia o gota.

El tratamiento con hidroclorotiazida se ha relacionado con uremia en pacientes con función renal reducida.

Desequilibrio electrolítico

Hidroclorotiazida puede provocar desequilibrio electrolítico o de fluidos (hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

Al igual que en los pacientes que reciben tratamiento diurético, deberían realizarse determinaciones periódicas de electrolitos séricos. Los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio o las sales sustitutas que contengan potasiosustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (p.ej., medicamentos que contengan heparina trimetoprima) pueden producir elevaciones del potasio, y deben ser coadministradas cuidadosamente con eprosartán + hidroclorotiazida (ver sección 4.5).

Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción renal de calcio y provocar un incremento transitorio del calcio sérico, incluso en pacientes sin trastornos conocidos del metabolismo del calcio. La aparición de una marcada hipercalcemia puede ser la primera manifestación de un hiperparatiroidismo latente. Los diuréticos tiazídicos se deben evitar antes de evaluar la función paratiroidea. Los diuréticos tiazídicos incrementan la excreción de magnesio por orina, lo que puede provocar una hipomagnesemia.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario 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 un inicio agudo de pérdida de agudeza visual o dolor ocular y generalmente ocurren a las horas o semanas del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración del medicamento tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión intraocular se pueden considerar otros tratamientos médicos o quirúrgicos. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilina.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, si bien son más probables en los que tienen antecedentes.

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Hidroclorotiazida puede producir un resultado positivo en las pruebas de dopaje.

Asociación eprosartán/hidroclorotiazida

Insuficiencia renal y trasplante renal

Navixen plus 600 mg/12,5 mg no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver también sección 4.3).

No existe experiencia con Navixen plus 600 mg/12,5 mg en pacientes con trasplante renal.

Litio

Al igual que otros medicamentos que contienen una asociación de antagonistas de la angiotensina II y tiazida, no se recomienda la administración simultánea de Navixen plus y litio (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática

Navixen plus está contraindicado en insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Hipotensión

Se puede producir hipotensión sintomática en pacientes con disminución de sodio o de volumen, por ejemplo como resultado del tratamiento con altas dosis de diuréticos, restricción de la sal de la dieta, diarrea o vómitos. Esta disminución de sodio y/o de volumen debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con Navixen plus 600 mg/12,5 mg.

Otras advertencias y precauciones

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones potenciales relacionadas tanto con el eprosartán como con la hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado

Litio:

Se han observado incrementos reversibles en las concentraciones de litio sérico y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina y, en raras ocasiones, con antagonistas de la angiotensina II. Además las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio y, consecuentemente, el riesgo de toxicidad del litio se puede incrementar. Por tanto, no se recomienda la utilización conjunta de Navixen plus y litio (ver sección 4.4). Si es necesario administrarlos conjuntamente, se recomienda monitorizar estrechamente los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución

Baclofeno:

Se puede producir una potenciación del efecto antihipertensivo.

Antiinflamatorios no esteroideos:

Los AINEs (p. ej. ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir los efectos antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos y los antagonistas de la angiotensina II. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej. pacientes deshidratados o ancianos con función renal comprometida), la administración conjunta de antagonistas de la angiotensina II e inhibidores de la ciclooxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda que, usualmente, es reversible. Por tanto, dicha asociación se debe administrar con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes se deben hidratar convenientemente y se considerará la monitorización de la función renal, tanto al inicio del tratamiento concomitante como periódicamente a partir de entonces.

A tenerse en cuenta con el uso concomitante

Amifostina:

Puede producirse una potenciación del efecto antihipertensivo.

Otros antihipertensivos:

El efecto de disminución de la presión arterial de Navixen plus puede verse incrementado por el uso concomitante con otros medicamentos antihipertensivos.

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:

Se puede producir una potenciación de la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con el eprosartán:

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan los niveles de potasio:

Basándonos en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que pueden incrementar los niveles de potasio sérico (p. ej. heparina, medicamentos que contengan trimetoprima, inhibidores de la ECA) puede producir un incremento del potasio sérico. En caso de que se tenga que prescribir un medicamento que afecte los niveles de potasio en asociación con Navixen plus, se aconseja la monitorización de los niveles plasmáticos de potasio (ver sección 4.4).

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o 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 (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan los niveles de potasio:

El efecto de disminución de potasio que produce hidroclorotiazida puede potenciarse por la administración simultánea de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (p. ej. otros diuréticos calioréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por tanto, no se recomienda este uso concomitante (ver sección 4.4).

Uso concomitante con precaución

Sales de calcio:

Como resultado de una excreción disminuida, los diuréticos tiazídicos pueden provocar un incremento del calcio sérico. En caso de que sea necesaria la prescripción de suplementos de calcio, se deben monitorizar estrechamente los niveles séricos de calcio y se debe ajustar debidamente la dosis de calcio.

Resinas colestiramina y colestipol:

La absorción de hidroclorotiazida se afecta en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Glicósidos digitálicos:

La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducidas por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio sérico:

Se recomienda una monitorización periódica del potasio sérico y del ECG cuando se administra Navixen plus con fármacos que se afectan por las alteraciones del potasio sérico (p. ej. glicósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos inductores de “torsades de pointes” (taquicardia ventricular) (los cuales incluyen algunos antiarrítmicos), ya que la hipopotasemia es un factor que predispone a “torsades de pointes” (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de Clase Ia (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida).

- Antiarrítmicos de Clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (p. ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (p. ej. bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

Relajantes no despolarizantes del músculo esquelético (p. ej. tubocurarina):

Hidroclorotiazida puede incrementar los efectos de los relajantes no despolarizantes del músculo esquelético.

Anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno):

Incrementan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos por disminución de la motilidad gastrointestinal y prolongación del vaciado gástrico.

Antidiabéticos (orales e insulina):

El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Metformina:

Metformina se debe utilizar con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducido por un posible fallo funcional del riñón ligado al uso de hidroclorotiazida.

Beta-bloqueantes y diazóxido:

El efecto hiperglicémico de los beta-bloqueantes y el diazóxido puede verse incrementado por las tiazidas.

Aminas presoras (p. ej. noradrenalina):

El efecto presor de las aminas puede disminuir.

Medicamentos para el tratamiento de la gota (probenecida, sulfinpirazona y alopurinol):

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, debido a que hidroclorotiazida puede provocar un aumento del ácido úrico sérico. Puede ser necesario incrementar la dosis de probenecida o de sulfinpirazona. La administración conjunta de una tiazida puede incrementar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Amantadina:

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos debidos a la amantadina.

Sustancias citotóxicas (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato):

Las tiazidas pueden disminuir la excreción renal de las sustancias citotóxicas y aumentar su efectos mielosupresores.

Tetraciclinas:

La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas incrementa el riesgo de un aumento en la urea inducido por las tetraciclinas. Dicha interacción no es probablemente aplicable a la doxiciclina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Debido a los efectos sobre el embarazo de cada uno de los principios activos de este medicamento, el uso de Navixen Plus 600 mg/12,5 mg no se recomienda durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de Navixen Plus 600 mg/12,5 mg está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4.).

La evidencia epidemiológica del riesgo de teratogenicidad, tras la exposición de los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo, no ha sido conclusiva; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos controlados del riesgo con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, puede haber riesgos similares a esta clase de fármacos. A menos que la terapia continuada de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II se considere esencial, las pacientes que planean quedar embarazadas deberían cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo con un perfil de seguridad establecido para uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica el embarazo, debe cesar el tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II inmediatamente, y, si se considera necesario, debería iniciarse una terapia alternativa. La exposición a la terapia de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre de embarazo se sabe que induce fetotoxicidad en humanos (deterioro de la función renal, oligohidramnia, hipoplasia craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver también 5.3 Datos preclínicos de seguridad). En el caso de que se hubiera producido exposición a los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda comprobar por ultrasonidos la función renal y el cráneo. Los niños cuyas madres han tomado bloqueantes de los receptores de la angiotensina II deberían estar en atenta observación para detectar hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

La experiencia del uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, en especial durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. La hidroclorotiazida cruza la barrera placentaria. Si se tiene en cuenta el mecanismo de acción de la hidroclorotiazida, el uso de este producto durante el segundo y tercer trimestre del embarazo puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede causar efectos neonatales y fetales, tales como ictericia, alteraciones de los electrolitos y trombocitopenia. La hidroclorotiazida no debería usarse en caso de edema gestacional, hipertensión en el embarazo o preeclampsia debido al riesgo de reducción del volumen de plasma e hipoperfusión placentaria sin beneficio alguno en el curso de la enfermedad. La hidroclorotiazida no debería usarse para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, a menos que sea una rara situación en la que no haya alternativa terapéutica.

Lactancia:

Debido a que no hay información disponible del uso de Navixen Plus 600 mg/12,5 mg durante la lactancia, Navixen Plus 600 mg/12,5 mg no se recomienda y es preferible un tratamiento alternativo con un perfil de seguridad mejor establecido durante la lactancia, en particular mientras se está lactando a un recién nacido o prematuro.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios acerca del efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas pero, atendiendo a sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que Navixen plus 600 mg/12,5 mg afecte a dicha capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta que, ocasionalmente durante el tratamiento de la hipertensión, se pueden producir mareos o cansancio.

4.8. Reacciones adversas

En ensayos controlados con placebo en 628 pacientes, de los cuales 268 fueron tratados con eprosartán en asociación con hidroclorotiazida, se comunicaron las siguientes reacciones adversas a las frecuencias

indicadas: muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($>1/100, <1/10$); poco frecuentes ($>1/1.000, <1/100$); raras ($>1/10.000, <1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), incluyendo notificaciones aisladas.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: intranquilidad, insomnio, depresión

Poco frecuentes: ansiedad, nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareo, cefalea, neuralgia, parestesia, fatiga

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: arritmia

Trastornos vasculares:

Muy raras: hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: bronquitis

Poco frecuentes: tos, epistaxis, faringitis, rinitis, infección del aparato respiratorio superior

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor abdominal

Poco frecuentes: gastroenteritis, náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: rash

Muy raras: prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: osteoartritis, dolor de espalda

Poco frecuentes: artralgia, artritis

Trastornos renales y urogenitales:

Frecuentes: albuminuria, infecciones del tracto urinario

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: edema periférico, pirexia, sequedad de boca, hiperhidrosis

Trastornos oculares:

Frecuencia no conocida: derrame coroideo

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):

Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)*

Datos de laboratorio:

Frecuentes: transaminasas séricas aumentadas, hiperpotasemia, hiperglucemia, leucocitosis

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 HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Eprosartán

Con la monoterapia con eprosartán, se han obtenido los siguientes hallazgos: La frecuencia de reacciones adversas notificadas con eprosartán fue comparable a la del placebo, en ensayos clínicos controlados con placebo. Las reacciones adversas fueron, normalmente, de carácter leve y transitorio y solamente se requirió la supresión del tratamiento en el 4,1 % de los pacientes tratados con eprosartán, en comparación con el 6,5 % de los tratados con placebo. En ensayos clínicos controlados con placebo, el 1,2 % de los pacientes tratados con eprosartán presentó disnea, en comparación con el 0,6 % de los tratados con placebo. También se observó un aumento significativo de las concentraciones séricas de potasio en el 0,9 % de los pacientes tratados con eprosartán y en el 0,3 % de los pacientes que recibieron placebo. Se observó hipertrigliceridemia en el 1,2 % de los pacientes tratados con eprosartán (placebo 0 %). Se notificó frecuentemente dolor torácico y palpitaciones.

En raras ocasiones se han registrado cifras elevadas de urea sérica durante el tratamiento con eprosartán. Raramente se ha observado un aumento de los valores de la función hepática, aunque no se han considerado relacionados con el tratamiento con eprosartán. Raramente se ha notificado cefalea, mareo, intranquilidad y reacciones cutáneas (rash, prurito, urticaria). En muy raras ocasiones se han registrado casos de hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática, edema facial y/o angioedema.

Hidroclorotiazida

En pacientes que fueron únicamente tratados con diuréticos tiazídicos (incluyendo la hidroclorotiazida), en su mayoría con dosis superiores a las de Navixen plus 600 mg/12,5 mg, se notificaron las siguientes reacciones adversas: pérdida de apetito, irritación gástrica, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea, estreñimiento, ictericia (colestasis intrahepática), pancreatitis, somnolencia, mareo, trastornos de la visión, parestesias, cefalea, intranquilidad, trastornos del sueño, hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática, arritmia, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, hiperglucemia, hiperuricemia, gota, hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, disfunción renal, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda, neumonitis, edema pulmonar, fotosensibilidad, rash, vasculitis, necrosis epidérmica tóxica, lupus eritematoso sistémico, espasmos musculares, debilidad, disfunción sexual y/o cambios en la libido, fiebre, reacciones anafilácticas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Se dispone de datos limitados para Navixen plus 600 mg/12,5 mg en relación con la sobredosis y su tratamiento en seres humanos. La manifestación más probable de la sobredosis sería la hipotensión. Otros síntomas pueden ser debidos a la deshidratación y depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) manifestándose probablemente en forma de náuseas y somnolencia. El tratamiento debería ser sintomático y de soporte. Dependiendo del tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco, se debe provocar la emesis, o proceder a lavado gástrico y/o aplicación de carbón activado. En caso de hipotensión, el paciente se debe colocar en posición decúbito supino y se le han de reponer sales y volumen. Eprosartán no se excreta por hemodiálisis. No se ha establecido el grado de excreción de hidroclorotiazida por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: eprosartán y diuréticos; código ATC: C09DA02.

Eprosartán

Eprosartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, no tetrazol no bifenilo no peptídico y activo por vía oral, que se une selectivamente al receptor AT₁.

La angiotensina II desempeña una función muy importante en la fisiopatología de la hipertensión. Es la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina-aldosterona, a la vez que un potente vasoconstrictor.

Eprosartán antagonizó el efecto de la angiotensina II sobre la presión arterial, el flujo sanguíneo renal y la secreción de aldosterona en el hombre. El control de la presión arterial se mantiene a lo largo de un período de 24 horas sin aparición de hipotensión postural o taquicardia refleja de la primera dosis. La suspensión del tratamiento con eprosartán no provoca un incremento brusco de la presión arterial (efecto rebote).

Eprosartán no compromete los mecanismos de autorregulación renal. En varones adultos sanos, el eprosartán ha demostrado aumentar el flujo plasmático renal efectivo medio.

Eprosartán no potencia los efectos relacionados con la bradiquinina (mediados por la ECA), como p. ej. la tos.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II 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 aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico bien conocido. Las tiazidas ejercen su efecto sobre los mecanismos de reabsorción de electrolitos de los túbulos renales, incrementando la excreción de fluidos, sodio y cloro. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática, e incrementa la secreción de aldosterona, con los consiguientes incrementos de la excreción en la orina del potasio y bicarbonato y reduce el potasio sérico. La acción antihipertensiva de hidroclorotiazida parece ser debida a un mecanismo de acción diurética combinada con la actividad vascular directa (reducción de las resistencias vasculares).

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~ 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~ 100.000 mg) (ver también sección 4.4).

Navixen plus 600 mg/12,5 mg

En un ensayo clínico controlado con placebo, de 8 semanas de duración, en 473 pacientes con hipertensión esencial, se demostró que la asociación de 600 mg de eprosartán con 12,5 mg de hidroclorotiazida es bien tolerada y eficaz. Navixen plus 600 mg/12,5 mg redujo la presión arterial sistólica y diastólica en un grado clínicamente relevante y fue significativamente superior a ambos componentes por separado, a pesar de la alta respuesta del placebo ($p=0,08$ por comparación de eprosartán solo y el placebo). Eprosartán 600 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg presentaron una tolerabilidad comparable a eprosartán y a placebo.

En otro ensayo clínico se administró eprosartán/hidroclorotiazida 600/12,5 mg o 600 mg de eprosartán solo durante 8 semanas a pacientes con presión arterial diastólica entre 98 y 114 mm Hg, que no se habían controlado suficientemente con 600 mg de eprosartán solo. La asociación causó un descenso adicional estadísticamente significativo y clínicamente relevante de la presión arterial sistólica y diastólica en pacientes que no habían respondido suficientemente a la monoterapia con eprosartán. La tolerabilidad de la monoterapia y la combinación fue igualmente buena.

Únicamente se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 80 años de edad.

El efecto de la asociación de eprosartán e hidroclorotiazida sobre la morbilidad y mortalidad no fue investigado. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Eprosartán

La biodisponibilidad absoluta después de la administración oral de eprosartán es de aproximadamente un 13 %. Las concentraciones plasmáticas máximas de eprosartán se alcanzan de 1 a 2 horas después de la administración en ayunas. La semivida terminal de eliminación de eprosartán es normalmente de 5 a 9 horas. Se observa una ligera acumulación (14%) con la administración crónica de eprosartán. La administración de eprosartán con la comida retrasa la absorción, pero no disminuye la biodisponibilidad. En el intervalo de dosis entre 100 y 800 mg, existe un incremento ligeramente inferior al proporcional a la dosis en el tratamiento con eprosartán, muy probablemente debido a las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

La unión de eprosartán a las proteínas plasmáticas es del 98 % y no está influida por el sexo, la edad ni la existencia de disfunción hepática o de una insuficiencia renal leve o moderada. La unión a las proteínas plasmáticas se reduce en un pequeño número de pacientes con insuficiencia renal grave.

El volumen de distribución del eprosartán es de aproximadamente 13 litros. El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 130 ml/min. Tras la administración oral de eprosartán marcado con ^{14}C , alrededor de un 90 % de la radiactividad se recuperó en las heces. Aproximadamente un 7 % se excretó en

la orina, el 80 % del cual en forma de eprosartán. Los valores de AUC y de C_{máx} de eprosartán aumentan en el anciano (como promedio, dos veces), pero no se requiere ajustar la dosis. Los valores de AUC (pero no los de C_{máx}) de eprosartán se incrementaron en una media del 40 % en pacientes con insuficiencia función hepática, si bien no se necesita un ajuste de la dosis.

En comparación con los sujetos con función renal normal, los valores medios de AUC y C_{máx} fueron aproximadamente un 30 % más elevados en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-59 ml/min), y aproximadamente un 50 % superiores en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5-29 ml/min). No hay diferencias en la farmacocinética de eprosartán entre varones y mujeres.

Se ha demostrado *in vitro* que el eprosartán no inhibe los siguientes isoenzimas humanos del citocromo P450: CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E y 3A.

Hidroclorotiazida

La absorción de hidroclorotiazida es relativamente rápida después de la administración oral. Cuando se administra en ayunas, la semivida media de eliminación es de 5-15 horas. Hidroclorotiazida no se metaboliza y se excreta rápidamente por los riñones. Como mínimo el 61 % de una dosis oral se excreta sin modificar en 24 horas. Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria, pero no la hematoencefálica y se excreta en la leche materna.

Navixen plus 600 mg/12,5 mg

La administración conjunta de al cabo de 4 horas para el eprosartán y de 3 horas para la hidroclorotiazida. eprosartán e hidroclorotiazida no ejerce ningún efecto clínico significativo sobre la farmacocinética de ninguno de los dos principios activos. La biodisponibilidad del eprosartán y la hidroclorotiazida no está influida por la ingesta de alimento, si bien la absorción se retrasa. Las concentraciones máximas plasmáticas se alcanzan

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de hasta 3 meses de duración se investigó la toxicidad potencial de la asociación eprosartán/hidroclorotiazida después de la administración oral a ratas y perros. No se surgieron hallazgos que pudieran excluir el uso de dosis terapéuticas en el hombre.

Desde el punto de vista toxicológico el órgano diana fue el riñón. La asociación eprosartán/hidroclorotiazida indujo modificaciones en la función renal (incrementos en la urea sérica y creatinina sérica). Además, a dosis superiores se indujeron degeneración y regeneración tubular en riñones en ratones y perros, probablemente debido a una alteración de la hemodinamia renal (perfusión renal reducida como consecuencia de una hipotensión, produciendo una hipoxia tubular con degeneración de las células tubulares).

Además, la asociación indujo hiperplasia de las células yuxtaglomerulares, descenso en los parámetros de la serie roja y descenso en el peso del corazón. Dichos efectos parecen ser debidos a la acción farmacológica de las dosis altas de eprosartán, y también se observan con los inhibidores de la ECA. Se desconoce la relevancia de dichos hallazgos para el uso de dosis terapéuticas de la asociación eprosartán/hidroclorotiazida en humanos.

Los resultados de estudios *in vitro* e *in vivo* con eprosartán e hidroclorotiazida, ambos por separado y en asociación, no revelaron un potencial genotóxico relevante.

No se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad con la asociación eprosartán/hidroclorotiazida. En ratas y ratones, no se observó carcinogenicidad con la administración de hasta 600 mg o 2000 mg/kg de eprosartán al día respectivamente, durante 2 años. La amplia experiencia en humanos con hidroclorotiazida no ha demostrado relación entre su uso y un aumento en las neoplasias.

En conejas gestantes, se ha demostrado que eprosartán produce mortalidad materna y fetal a dosis de 10 mg/kg/día únicamente durante las últimas fases de la gestación. Hidroclorotiazida no aumentó la toxicidad materna ni embriofetal del eprosartán. La asociación de eprosartán/hidroclorotiazida administrada oralmente a dosis de hasta 3/1 mg/kg/día (eprosartán/hidroclorotiazida) tampoco dio lugar a efectos tóxicos maternos ni sobre el desarrollo del feto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Almidón pregelatinizado (de maíz)

Crospovidona

Estearato de magnesio

Agua purificada

Recubrimiento:

Alcohol polivinílico

Talco

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol 3350

Oxido de hierro amarillo (E 172)

Oxido de hierro negro (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster opaco PVC/PCTFE/Aluminio

Envase conteniendo: 28 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

280 (10 x 28) comprimidos recubiertos con película

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna precaución especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.512

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

Fecha de la primera autorización: 17 de diciembre de 2004

Fecha de revalidación: 1 de Noviembre de 2006.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2020