FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

5 mg/160 mg/12,5 mg:
Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán, y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

5 mg/160 mg/25 mg:
Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán, y 25 mg de hidroclorotiazida.

10 mg/160 mg/12,5 mg:
Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán, y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

10 mg/160 mg/25 mg:
Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán, y 25 mg de hidroclorotiazida.

10 mg/320 mg/25 mg:
Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 320 mg de valsartán, y 25 mg de hidroclorotiazida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

5 mg/160 mg/12,5 mg:
Comprimidos recubiertos con película, de color blanco o casi blanco, ovalados, biconvexos con el grabado "K1" en una de las caras y lisos por la otra. Las dimensiones son aproximadamente de 13 x 8 mm.
5 mg/160 mg/25 mg:
Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo pálido, ovalados, biconvexos, con el grabado "K3" en una de las caras y lisos por la otra. Las dimensiones son aproximadamente de 13 x 8 mm.
10 mg/160 mg/12,5 mg:
Comprimidos recubiertos con película, de color rosa, ovalados, biconvexos con el grabado "K2" en una de las caras del comprimido y lisos por la otra. Las dimensiones son aproximadamente de 13 x 8 mm.
10 mg/160 mg/25 mg:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo pardo, ovalados, biconvexos, con el grabado “K4” en una de las caras del comprimido y lisos por la otra, las dimensiones son aproximadamente de 13 x 8 mm.
10 mg/320 mg/25 mg:
Comprimidos recubiertos con película, de color marrón rojizo , ovalados, biconvexos, las dimensiones son aproximadamente de 18 x9 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial como tratamiento de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con la combinación de amlodipino, valsartán 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.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
La dosis recomendada de Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka es un comprimido al día, administrado preferentemente por la mañana.

Antes de cambiar a Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka, el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administradas concomitantemente. Cuando se realice el cambio, la dosis de Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka ha de basarse en la dosis de los componentes individuales de la combinación.

La dosis máxima recomendada de Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka es 10 mg/320 mg/25 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
Debido al componente hidroclorotiazida, la administración de Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka está contraindicada en pacientes con anuria (ver sección 4.3) y en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m^2) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática
Debido al componente valsartán, Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán y por lo tanto Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka no es adecuado para este grupo de pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando a los pacientes hipertensos candidatos (ver sección 4.1) con insuficiencia hepática se les cambie a Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipino.

Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se dispone de una experiencia limitada de uso de Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka, especialmente con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, en particular con la dosis máxima de Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka, 10 mg/320 mg/25 mg.

Pacientes de 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 Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka 10 mg/320 mg/25 mg, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes. Cuando a los pacientes hipertensos de edad avanzada candidatos (ver sección 4.1) a Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipino.

Población pediátrica
No existe una recomendación de uso específica para Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años) para la indicación de hipertensión arterial esencial.

Forma de administración

Vía oral.

Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka puede administrarse con o sin alimentos.
Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua, cada día a la misma hora y preferentemente por la mañana.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otros derivados de las sulfonamidas, a derivados de la dihidropiridina, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m^2), anuria y pacientes sometidos a diálisis.
- El uso concomitante de amlodipino/valsartan/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m^2) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- 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.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

con la dosis máxima de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida (10 mg/320 mg/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 amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida solamente debe utilizarse tras corregir cualquier depleción de sodio y/o volumen preexistentes.

Si se presenta una hipotensión excesiva con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, debe colocarse 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 puede continuarse.

Cambios en las concentraciones séricas de electrolitos

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

En el ensayo clínico controlado de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, los efectos contrarios 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 deberá 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.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Hidroclorotiazida

El tratamiento con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerrenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida, debe interrumpirse la administración de amlodipino/valsartán/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 debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la natremia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Insuficiencia renal
Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azotemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando amlodipino/valsartán/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. Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis (ver sección 4.3).

No es necesario ajustar la dosis de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG ≥30 ml/min/1,73 m^2).

Estenosis de la arteria renal
Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida debe utilizarse 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 amlodipino/valsartán/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 amlodipino 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 es de 80 mg de valsartán, por lo que amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida no resulta adecuado en este grupo de pacientes (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

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 amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Angioedema intestinal
Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo valsartán (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria/post-infarto de miocardio
En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han 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 amlodipino (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 amlodipino 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 amlodipino, 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 cardíaca y enfermedad coronaria, particularmente con la dosis máxima de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, 10 mg/320 mg/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, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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 las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales.

Debido al componente hidroclorotiazida, amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas debe discontinuarse antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

Fotosensibilidad
Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con amlodipino/valsartán/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 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 semanas 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
Debe tenerse 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.

Pacientes de 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 amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, 10 mg/320 mg/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 aliskireno 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 aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse 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 deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no-melanoma

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 de 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 for ma 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).

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 Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones de otros medicamentos con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida. Por ello, en esta sección sólo se proporciona información sobre interacciones con otros medicamentos que son conocidas para las sustancias activas individuales.

Sin embargo, es importante tener en consideración que amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensores.

No se recomienda el uso concomitante

Componente individual de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida	**Interacciones observadas con los siguientes agentes**	**Efecto de la interacción con otros medicamentos**
Valsartán y HCT	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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Componente individual de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida	Interacciones observadas con los siguientes agentes	Efecto de la interacción con otros medicamentos
		presumiblemente aumentar aún más con amlodipino/valsartán/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.
Amlodipino	Pomelo o zumo de pomelo	No se recomienda la administración de amlodipino 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

Componente individual de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida	Interacciones observadas con los siguientes agentes	Efecto de la interacción con otros medicamentos
Amlodipino	Inhibidores *CYP3A4* (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	El uso concomitante de amlodipino 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse 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 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).
	Simvastatina	La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 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 amlodipino.
	Dantroleno (infusión)	En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, 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.
	Tacrolimús	Existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimús cuando este se administra de forma conjunta con amlodipino. Para

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		evitar la toxicidad del tacrolimús, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimús requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimús y un ajuste de la dosis de tacrolimús cuando proceda.
Valsartán y HCT	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 simultánemente. Además el uso concomitante de AINEs y amlodipino/valsartán/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.
HCT	Alcohol, barbitúricos o narcóticos	La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción de la actividad del sistema nervioso 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	La biodisponibilidad de los diuréticos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica	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 debe utilizarse 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	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 la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 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 hidroclorotiazida puede ser aumentado por la administración concomitante de diuréticos caliuréticos, corticosteriodes, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G y derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de amlodipino/ valsartán/ hidroclorotiazida.
	Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio	El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.
	Medicamentos que podrían inducir torsade de pointes	Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir *torsade de pointes*, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		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 la 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. tubocuranina)	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.
	Otros medicamentos antihipertensivos	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, ARA II e inhibidores directos de la renina [IDR]).
	Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina)	La 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.
	Vitamina D y sales de calcio	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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

Bloqueo dual del SRAA con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskireno
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 aliskireno 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).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Amlodipino
No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas (ver sección 5.3). El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Valsartán

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

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, deberá interrumpirse 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 induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3.).

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 (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 placental del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida
No hay experiencia sobre el uso de Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka en mujeres embarazadas. En base a los datos disponibles de los componentes, no se recomienda el uso de Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia
Amlopidino 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. No existe información acerca del uso de valsartán durante la lactancia. La 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 Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka durante la lactancia. Si Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida Krka se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse 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 Krka.

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/m^2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Amlodipino
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 amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes tratados con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

Amlodipino puede tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, estos podrían afectar su capacidad de reacción.

4.8. Reacciones adversas

- Muy frecuentes (≥ 1/10)
- Frecuentes (≥ 1/100 to < 1/10)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Poco frecuentes(≥ 1/1.000 to < 1/100)
- Raras (≥ 1/10.000 to < 1/1,000)
- Muy raras (< 1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

El perfil de seguridad de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida presentado a continuación se basa en los estudios clínicos realizados con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida y el perfil de seguridad conocido de los componentes individuales amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida.

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida ha sido evaluada con la dosis máxima de 10 mg /320 mg/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 amlodipino 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 con control activo, las razones más comunes para la discontinuación del tratamiento con amlodipino/valsartán/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 amlodipino/valsartán/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

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, conciernen a amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida (amlodipino/valsartán/HCT) y a amlodipino, valsartán e HCT de forma individual.

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**			
		Amlodipino /valsartán/hidroclorotiazida	**Amlodipino**	**Valsartán**	**HCT**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	-	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea	-	-	-	Muy raras
	Hemoglobina y hematocrito disminuidos	-	-	Frecuencia no conocida	-
	Anemia hemolítica	-	-	-	Muy raras

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Leucopenia	-	Muy raras	-	Muy raras
	Neutropenia	-	-	Frecuencia no conocida	-
	Trombocitopenia, a veces con púrpura	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	Raras
	Anemia aplásica	-	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	-	Muy raras	Frecuencia 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	-	-
Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal	Poco frecuentes	-	-	-
	Mareo	Frecuentes	Frecuentes	-	Raras
	Mareo postural, mareo al esfuerzo	Poco frecuentes	-	-	-
	Disgeusia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Síndrome extrapiramidal	-	Frecuencia no conocida	-	-
	Dolor de cabeza	Frecuentes	Frecuentes	-	Raras
	Hipertonía	-	Muy raras	-	-
	Letargia	Poco frecuentes	-	-	-
	Parestesia	Poco	Poco	-	Raras

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		frecuentes	frecuentes		
	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	-	-	-	Frecuencia no conocida
	Alteración visual	-	Poco frecuentes	-	-
	Deterioro visual	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Raras
	Derrame coroideo	-	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	-	Poco frecuentes	-	-
	Vértigo	Poco frecuentes	-	Poco frecuentes	-
Trastornos cardiacos	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, tromboflebitis	Poco frecuentes	-	-	-
	Vasculitis	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuentes	Muy raras	Poco frecuentes	-
	Disnea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Distrés respiratorio, edema pulmonar, neumonitis	-	-	-	Muy raras
	Rinitis	-	Poco frecuentes	-	-

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Irritación de la garganta	Poco frecuentes	-	-	-
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)				Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	Halitosis	Poco 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
	Angioedema intestinal	-	-	Muy raras	-
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada	-	Muy raras**	Frecuencia 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	Frecuencia no conocida	-
	Dermatitis bullosa	-	-	Frecuencia no conocida	-
	Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo	-	-	-	Muy raras
	Eritema multiforme	-	Muy raras	-	Frecuencia no conocida
	Exantema	-	Poco	-	-

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

			frecuentes		
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Reacciones de fotosensibilidad*	-	Muy raras	-	Raras
	Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	-
	Púrpura	-	Poco frecuentes	-	Raras
	Erupción	-	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes
	Decoloración de la piel	-	Poco frecuentes	-	-
	Urticaria y otras formas de erupción	-	Muy raras	-	Frecuentes
	Vasculitis necrotizante y necrolisis epidérmica tóxica	-	Frecuencia no conocida	-	Muy raras
	Dermatitis exfoliativa	-	Muy raras	-	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muy raras	-	-
	Edema de Quincke	-	Muy raras	-	-
Trastornos musculoesqueléticos 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	-	Frecuencia no conocida
	Debilidad muscular	Poco frecuentes	-	-	-
	Mialgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	-
	Dolor en las extremidades	Poco frecuentes	-	-	-
	Hinchazón de tobillos	-	Frecuentes	-	-
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sanguínea elevada	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida	-
	Trastorno de la micción		Poco frecuentes		
	Nicturia	-	Poco frecuentes	-	-
	Polaquiuria	Frecuentes	Poco frecuentes		
	Disfunción renal	-	-	-	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal aguda	Poco frecuentes	-	-	Frecuencia no conocida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Insuficiencia renal y deterioro de la función renal	-	-	Frecuencia 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	-	Frecuencia 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	-	-	-	Frecuencia 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	-	-	Frecuencia no conocida	-
	Aumento de peso	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Pérdida de peso	-	Poco frecuentes	-	-

* Ver sección 4.4 Fotosensibilidad

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas
No hay experiencia de sobredosis con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida . El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Con amlodipino 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 amlodipino 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
Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida
La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardiaca 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.

Amlodipino
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 amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino.

Es poco probable que amlodipino 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones, código ATC: C09DX01.

Mecanismo de acción

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida combina tres compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de los antagonistas del calcio y valsartán al grupo de los antagonistas de la angiotensina II e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo.

Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida

Eficacia clínica y seguridad

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida fue estudiado en un ensayo clínico doble ciego, con control activo, en pacientes hipertensos. Un total de 2.271 pacientes con hipertensión de moderada a grave (la presión arterial basal media sistólica/diastólica fue 170/107 mmHg) recibieron tratamiento con 10 mg/320 mg/25 mg de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, 320 mg/25 mg de valsartán/ hidroclorotiazida, 10 mg/320 mg de amlodipino/valsartán, o 25 mg/10 mg de hidroclorotiazida/amlodipino. Al inicio del ensayo a los pacientes se les asignaron dosis más bajas de su tratamiento de combinación y se titularon para recibir la dosis completa de tratamiento a partir de la semana 2.

En la semana 8, las reducciones medias de la presión arterial sistólica/diastólica fueron 39,7/24,7 mmHg con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, 32,0/19,7 mmHg con valsartán/hidroclorotiazida, 33,5/21,5 mmHg con amlodipino/valsartán, y 31,5/19,5 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida. El tratamiento de combinación triple fue estadísticamente superior en la reducción de la presión arterial diastólica y sistólica a cada uno de los tres tratamientos de combinación dual. Las reducciones con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida en la presión arterial sistólica/diastólica fueron 7,6/5,0 mmHg mayores que con valsartán/hidroclorotiazida, 6,2/3,3 mmHg mayores que con amlodipino/valsartán, y 8,2/5,3 mmHg mayores que con amlodipino/hidroclorotiazida. El efecto completo en la reducción de la presión arterial se alcanzó 2 semanas después de inciar el tratamiento con la dosis máxima de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida. La proporción de pacientes que alcanzaron el control de la presión arterial (<140/90 mmHg) con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida fue estadísticamente mayor (71%) en comparación a cada uno de los tres tratamientos de combinación dual (45-54%) ($p<0,0001$).

En un subgrupo de 283 pacientes en los que se realizó monitorización ambulatoria de la presión arterial, se observaron reducciones clínica y estadísticamente superiores de la presión arterial sistólica y diastólica en 24 horas con la combinación triple en comparación con valsartán/hidroclorotiazida, valsartán/amlodipino, e hidroclorotiazida/amlodipino.

Amlodipino

Mecanismo de acción

El componente amlodipino de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardiaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial.

Efectos farmacodinámicos

Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardiaco y del músculo liso

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y 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 amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a 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 amlodipino han demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardiaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Se ha estudiado amlodipino en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

Eficacia clínica y seguridad

Uso en pacientes con hipertensión

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mortalidad-morbilidad denominado *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) para comparar nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (antagonistas de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona a dosis de 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizaron un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (>6 meses antes del reclutamiento) u otra enfermedad cardiovascular aterosclerótica documentada (tasa global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), lipoproteínas de alta densidad - colesterol <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada mediante un electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), hábito tabáquico (21,9%).

La variable primaria fue una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en la variable primaria entre el tratamiento basado en amlodipino

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

y el tratamiento basado en clortalidona: tasa de riesgo (TR) 0,98 IC del 95% (0,90-1,07) p=0,65. Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente de un compuesto combinado de la variable cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipino en comparación con el grupo con clortalidona (10,2% frente a 7,7%, TR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52] p <0,001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona TR 0,96 IC del 95% [0,89-1,02] p=0,20.

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 subtipo AT_1, 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 suele alcanzarse en 2-4 semanas.

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 aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida en los diferentes grupos de la población pediátrica en hipertensión arterial esencial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

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, acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmadinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.

En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética (ver sección 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno 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 aliskireno 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.

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).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Linealidad

Amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida muestran una farmacocinética lineal.

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

Tras la administración oral de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida en adultos normales sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida se alcanzan en 6-8 horas, 3 horas, y 2 horas, respectivamente. La velocidad y extensión de la absorción de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida a partir de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida es la misma que cuando se administran como dosis individuales.

Amlodipino

Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponiblidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Distribución
El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipino han mostrado que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación
Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

Eliminación
La eliminación de amlodipino 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 amlodipino original y el 60% de los metabolitos de amlodipino se excreta en la orina.

Valsartán
Absorción
Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán 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 (C_{max}) 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 ($t_{½\alpha}$ <1 h y $t_{½\beta}$ 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 fármaco 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
Absorción
La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (t_{max} de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Biotransformación
Hidroclorotiazida se elimina predominantemente como compuesto inalterado.

Eliminación
La 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 absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción active en el túbulo renal.

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 las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y en los de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino 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 de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la 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 regimenes posológicos normales (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal
La farmacocinética de amlodipino 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 (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

insuficiencia renal 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. Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, 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 (agrupados por edad, sexo y peso). Debido al componente valsartán, amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.3).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida
En distintos estudios de seguridad preclínicos realizados en varias especies animales con amlodipino, valsartán, hidroclorotiazida, valsartán/hidroclorotiazida, amlodipino/valsartán y amlodipino/valsartán/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.

En ratas se realizaron estudios de seguridad preclínica de hasta 13 semanas de duración con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida. La combinación dio lugar a una esperada reducción de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, y reticulocitos), aumento en las concentraciones de urea en suero, aumento de la concentración de creatinina en suero, aumento de las concentraciones de potasio en suero, hiperplasia juxtaglomerular (JG) del riñón y erosiones focales en estómago glandular en ratas. Todos estos cambios fueron reversibles tras 4-semanas de periodo de recuperación y se consideró que eran efectos farmacológicos exagerados.

La combinación amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida no se ensayó para genotoxicidad o carcinogénesis ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre estas sustancias, que están comercializadas desde hace mucho tiempo. Sin embargo, amlodipino y valsartán han sido ensayados de forma individual para genotoxicidad y carcinogénesis con resultados negativos.

Amlodipino
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 amlodipino (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/m^2). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino 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 folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis
Las ratas y los ratones tratados con amlodipino 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m^2) 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 medicamento 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 el hombre.

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 (ver sección 4.6). Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m^2 (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) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno uréico 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 el hombre sobre la base de mg/m^2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En titís, a dosis comparables, los cambios fueron semejantes aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía incluyendo un aumento del nitrógeno uréico 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 titís. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

Hidroclorotiazida
En algunos modelos experimentales se han encontrado evidencias equívocas de un efecto genotóxico o carcinogénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina
Povidona K25
Croscarmelosa sódica
Lauril sulfato sódico
Manitol
Sílice, coloidal anhidra
Estearato de magnesio (E470b)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Recubrimiento
Alcohol polivinílico
Macrogol 3350
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Óxido de hierro rojo (E172) – *solo para 10 mg/160 mg/12,5 mg y 10 mg/320 mg/25 mg*
Óxido de hierro amarillo (E172) – *solo para 5 mg/160 mg/25 mg y 10 mg/160 mg/25 mg*

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (OPA/Al/PVC/lámina Alumino)
7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 y 100 x 1 comprimidos con película, contenidos en una caja.

Blíster (OPA/Al/PVC/lámina Alumino),blíster calendarizado
7, 14, 28, 56, 84, 98, 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 84 x 1 y 98 x 1comprimidos recubiertos, contenidos en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2026

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios