

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EXFORGE D[®]

(besilato de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida)

5/160/12,5 mg, 10/160/12,5 mg, 5/160/25 mg,
10/160/25 mg y 10/320/25 mg, comprimidos recubiertos

Exforge D[®]

Asociación de un antagonista de la agiotensina II (valsartán) con un derivado dihidropiridínico (amlodipino) y un diurético tiazídico (hidroclorotiazida).

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos.

El producto se presenta en cinco presentaciones (dosis farmacéuticas).

- 5 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino), 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida: comprimidos recubiertos, de color blanco, ovalados, biconvexos y de bordes biselados, con la marca «NVR» en relieve hundido en uno de los lados y «VCL» en el otro.
- 10 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino), 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida: comprimidos recubiertos, de color amarillo claro, ovalados, biconvexos y de bordes biselados, con la marca «NVR» en relieve hundido en uno de los lados y «VDL» en el otro.
- 5 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino), 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida: comprimidos recubiertos, de color amarillo, ovalados, biconvexos y de bordes biselados, con la marca «NVR» en relieve hundido en uno de los lados y «VEL» en el otro.
- 10 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino), 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida: comprimidos recubiertos, de color amarillo parduzco, ovalados, biconvexos y de bordes biselados, con la marca «NVR» en relieve hundido en uno de los lados y «VHL» en el otro.
- 10 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino), 320 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida: comprimidos recubiertos, de color amarillo parduzco, ovalados,

biconvexos y de bordes biselados, con la marca «NVR» en relieve hundido en uno de los lados y «VFL» en el otro.

Los comprimidos recubiertos de Exforge D no son divisibles ni se pueden partir en dosis iguales.

Algunas dosis y formas farmacéuticas pueden no estar disponibles en todos los países.

Sustancias activas

Besilato de amlodipino.

Valsartán.

Hidroclorotiazida

Excipientes

5/160/12,5 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171).

10/160/12,5 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

5/160/25 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172).

10/160/25 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, óxido de hierro amarillo (E172).

10/320/25 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, óxido de hierro amarillo (E172).

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir entre países.

Indicaciones

Tratamiento de la hipertensión (arterial) idiopática.

Esta asociación en dosis fijas no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido al día (las 5 dosis farmacéuticas se especifican en el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN).

En los pacientes cuya tensión arterial no pueda regularse adecuadamente con una biterapia se puede sustituir esta directamente por la asociación triple de Exforge D.

Por comodidad, los pacientes que reciban valsartán, amlodipino e hidroclorotiazida en comprimidos distintos pueden pasar a utilizar comprimidos de Exforge D que contengan las mismas dosis de los citados fármacos. En pacientes que padezcan reacciones adversas limitantes de la dosis al recibir una asociación de dos cualesquiera de los componentes de

Exforge D, puede sustituirse dicha asociación por una presentación de Exforge D que contenga una dosis menor del componente en cuestión para lograr una disminución similar de la tensión arterial.

Se puede aumentar la dosis al cabo de dos semanas. El efecto antihipertensor máximo de Exforge D se alcanza en un plazo de dos semanas tras el cambio de dosis. La máxima dosis recomendada de Exforge D es 10/320/25 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes mayores de 65 años de edad (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda el uso de Exforge D en los pacientes menores de 18 años de edad, pues no se dispone de datos de seguridad y eficacia en esta población.

Disfunción renal

Exforge D está contraindicado en los pacientes anúricos por contener hidroclorotiazida (véase el apartado CONTRAINDICACIONES) y debe emplearse con precaución en los pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular [FG] <30 ml/min) (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Los diuréticos tiazídicos no son eficaces como monoterapia en los pacientes con disfunción renal grave (FG <30 ml/min), pero pueden resultar útiles si se utilizan con la debida cautela en combinación con un diurético del asa, incluso en dichos pacientes. No es necesario ajustar la dosis de Exforge D en pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Disfunción hepática

A causa del amlodipino, la hidroclorotiazida y el valsartán contenidos en la asociación, se debe tener cuidado a la hora de administrar Exforge D a pacientes con disfunción hepática o trastornos obstructivos de las vías biliares (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Modo de administración

Exforge D puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda ingerir Exforge D con un poco de agua.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al amlodipino, al valsartán, a la hidroclorotiazida, a otros derivados sulfonamídicos o a cualquiera de los excipientes.

Embarazo (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD)

Debido al componente de hidroclorotiazida, Exforge D está contraindicado en los pacientes con anuria.

Uso simultáneo de antagonistas (bloqueantes) de los receptores de la angiotensina (ARA) – como el valsartán– o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo II (véase el subapartado Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) del apartado INTERACCIONES).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pacientes hiponatémicos o hipovolémicos

En un ensayo comparativo realizado en pacientes con hipertensión no complicada moderada o severa se observó una hipotensión excesiva, incluso hipotensión ortostática, en el 1,7% de los pacientes tratados con la dosis máxima de Exforge D (10/320/25 mg), en el 1,8% de los que recibieron valsartán/hidroclorotiazida (320/25 mg), en el 0,4% de los tratados con amlodipino/valsartán (10/320 mg) y en el 0,2% de los que recibieron hidroclorotiazida/amlodipino (25/10 mg).

En ciertas ocasiones, los pacientes con hiponatremia o hipovolemia severas, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Exforge D. Exforge D debe usarse únicamente después de corregir la posible hiponatremia o hipovolemia previas; de lo contrario, el tratamiento debe iniciarse con una estricta supervisión médica.

Si apareciese hipotensión excesiva con la administración de Exforge D, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si fuera necesario, se le administrará una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede reanudarse una vez que se haya estabilizado la tensión arterial.

Pacientes con disfunción renal

Debido al componente de hidroclorotiazida, Exforge D debe usarse con precaución en los pacientes con disfunción renal severa (FG <30 ml/min). Los diuréticos tiazídicos pueden provocar hiperazoemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Los diuréticos tiazídicos no son eficaces como monoterapia en los pacientes con disfunción renal severa (FG <30 ml/min), pero pueden resultar útiles si se utilizan con cautela en combinación con un diurético del asa, incluso en los pacientes con FG <30 ml/min (véanse los apartados POSOLOGÍA y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). No es necesario ajustar la dosis de Exforge D en pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal severa (FG <30 ml/min) (véase el subapartado Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) del apartado INTERACCIONES).

Pacientes con estenosis de la arteria renal

Exforge D debe usarse con cautela como tratamiento de la hipertensión en los pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal y en los pacientes con un solo riñón que presenten estenosis de la arteria renal, ya que en estos casos podrían aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica.

Pacientes con trasplante renal

No se dispone de experiencia sobre el uso de Exforge D en pacientes sometidos a un trasplante renal reciente.

Pacientes con disfunción hepática

En su mayor parte, el valsartán se elimina inalterado a través de la bilis, mientras que el amlodipino sufre un intenso metabolismo hepático. A causa del amlodipino, la hidroclorotiazida y el valsartán contenidos en la combinación, se debe tener cuidado especial a la hora de administrar Exforge D a pacientes con disfunción hepática o trastornos obstructivos biliares (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Angioedema

Se han registrado casos de angioedema, con afectación de la laringe y la glotis y consiguiente obstrucción de las vías respiratorias o hinchazón del rostro, los labios, la faringe o la lengua en pacientes tratados con valsartán, algunos de los cuales tenían antecedentes de angioedema con otros fármacos, como los IECA. En los pacientes que presenten angioedema se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Exforge D y no volver a administrar el medicamento.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio

En general, los antagonistas de los canales del calcio, como el amlodipino, deben utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la New York Heart Association [NYHA]).

En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRAA) (como son los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado a oliguria o a azoemia progresiva y, en casos infrecuentes, a insuficiencia renal aguda o fallecimiento. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio debe incluir siempre un análisis de la función renal.

Pacientes con infarto agudo de miocardio

Al comienzo de la administración del amlodipino o al aumentar la dosis de dicho fármaco existe el riesgo de que se produzca una agudización de la angina de pecho o un infarto agudo de miocardio, especialmente en los pacientes con arteriopatías coronarias obstructivas severas.

Pacientes con estenosis de las válvulas aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como ocurre con todos los vasodilatadores, se requiere un especial cuidado a la hora de administrar amlodipino a pacientes que sufran estenosis de las válvulas aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Alteraciones de los electrolitos séricos

El uso simultáneo de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos capaces de elevar la concentración de potasio (heparina, etc.) puede provocar hiperpotasemia y, por consiguiente, exige prudencia.

Los diuréticos tiazídicos pueden desencadenar una hipopotasemia o agravar una hipopotasemia previa. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con cautela en los pacientes con trastornos asociados a una pérdida acrecentada de potasio, como las nefropatías con pérdida de sal y el deterioro prerrenal (cardiogeno) de la función renal. Si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos (como debilidad muscular, parestia o alteraciones del electrocardiograma), debe interrumpirse la administración de Exforge D. Se recomienda corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente antes de comenzar la administración de una tiazida. Es necesario determinar de forma periódica las concentraciones séricas de potasio y magnesio. En todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos se debe vigilar el desequilibrio electrolítico, especialmente las cifras de potasio.

Los diuréticos tiazídicos pueden provocar la aparición de hiponatremia y alcalosis hipoclorémica o agravar una hiponatremia existente. Se han descrito casos aislados de hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). Se recomienda la vigilancia periódica de las concentraciones séricas de sodio.

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

En el ensayo comparativo de Exforge D que se realizó en pacientes con hipertensión moderada o severa, la incidencia de hipopotasemia (potasio sérico inferior a 3,5 mEq/l) en cualquier momento después del inicio fue del 9,9% con la máxima dosis de Exforge D (10/320/25 mg), frente al 24,5% con hidroclorotiazida/amlodipino (25/10 mg), el 6,6% con valsartán/hidroclorotiazida (320/25 mg) y el 2,7% con amlodipino/valsartán (10/320 mg). Un paciente (0,2%) de cada grupo de Exforge D e hidroclorotiazida/amlodipino interrumpió el tratamiento a causa de un evento adverso de hipopotasemia. La incidencia de hiperpotasemia (potasio sérico superior a 5,7 mEq/l) fue del 0,4% con Exforge D y de entre el 0,2% y el 0,7% con las biterapias.

En el ensayo comparativo de Exforge D, los efectos opuestos que el valsartán (320 mg) y la hidroclorotiazida (25 mg) ejercen sobre el potasio sérico prácticamente se contrarrestaron entre sí en muchos pacientes, mientras que en otros puede predominar uno de los dos efectos. Se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos apropiados para detectar posibles desequilibrios.

Lupus eritematoso sistémico

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden agravar o activar el lupus eritematoso sistémico.

Otros trastornos metabólicos

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos.

Como otros diuréticos, la hidroclorotiazida puede elevar la concentración sérica de ácido úrico debido a la menor depuración de este último, y puede provocar hiperuricemia o agravarla y desencadenar una crisis de gota en los pacientes propensos.

Las tiazidas reducen la eliminación urinaria de calcio y pueden aumentar ligeramente el calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Dado que la hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones séricas de calcio, se debe usar con cautela en los pacientes con hipercalcemia. Una hipercalcemia pronunciada que no responda a la retirada de la tiazida o sea igual o superior a 12 mg/dl puede ser una manifestación de un proceso hipercalcémico subyacente ajeno a la tiazida. En algunos pacientes que recibieron tratamiento prolongado con una tiazida se han observado alteraciones patológicas de las glándulas paratiroides cuando el paciente presentaba hipercalcemia e hipofosfatemia. Si se presenta una hipercalcemia, es necesario esclarecer el diagnóstico.

Generales

Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida son más probables en los pacientes alérgicos y asmáticos.

Glaucoma agudo de ángulo estrecho

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado a una reacción idiosincrásica que produce miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Sus síntomas son la aparición brusca de agudeza visual disminuida o dolor ocular, y ocurren generalmente en las primeras horas o las primeras semanas del tratamiento. Si no se trata, el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede conducir a una pérdida de visión permanente.

El tratamiento primario consiste en interrumpir cuanto antes la administración de la hidroclorotiazida. Si la presión intraocular permanece descontrolada, hay que considerar la posibilidad de tratamiento médico o quirúrgico urgente. Entre los factores de riesgo de aparición de un glaucoma agudo de ángulo estrecho figuran los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o la penicilina.

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA)

Se requiere cautela a la hora de administrar simultáneamente ARA –como el valsartán– con otros bloqueantes del SRA, como los IECA o el aliskireno (véase el subapartado Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) del apartado INTERACCIONES).

Cáncer de piel no melanocítico

Según el registro nacional danés de cáncer, en dos estudios epidemiológicos se observó un incremento del riesgo de cáncer de piel no melanocítico (CPNM) (carcinoma basocelular [CBC] y carcinoma de células escamosas [CCE]) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida. Las propiedades fotosensibilizadoras de la hidroclorotiazida podrían actuar como mecanismo para el CPNM.

Se debe informar a los pacientes tratados con hidroclorotiazida sobre el riesgo de CPNM y se les debe aconsejar que se revisen la piel regularmente para detectar nuevas lesiones y que comuniquen de inmediato cualquier lesión cutánea sospechosa. A fin de minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe informar a los pacientes sobre posibles medidas preventivas, tales como la limitación de la exposición a la luz solar y una protección adecuada cuando estén expuestos a la luz solar. Las lesiones cutáneas sospechosas se deben examinar de inmediato, pudiendo incluir un examen histológico de las biopsias. El uso de hidroclorotiazida también se debe

reconsiderar en pacientes con antecedentes de CPNM (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

REACCIONES ADVERSAS

El perfil toxicológico de Exforge D se basa en la experiencia de uso del medicamento y de los fármacos que lo componen.

Información sobre Exforge D

La seguridad de Exforge D se evaluó en su dosis máxima de 10/320/25 mg en un estudio clínico comparativo en el que participaron 2271 pacientes de los que 582 recibieron valsartán en combinación con amlodipino e hidroclorotiazida. No se detectó ninguna reacción adversa nueva asociada específicamente a Exforge D, aparte de las ya conocidas de las monoterapias correspondientes. El tratamiento prolongado no conllevó riesgos diferentes de los identificados con anterioridad. Por lo general, Exforge D fue bien tolerado, con independencia del sexo biológico, la edad o la raza del paciente. Las anomalías de laboratorio observadas con la combinación de Exforge D fueron de escasa importancia y concordantes con el modo de acción farmacológico de cada fármaco. La presencia de valsartán en la combinación triple y en la doble con hidroclorotiazida atenuó el efecto hipopotasémico de la hidroclorotiazida.

Información adicional sobre cada uno de los fármacos componentes

Exforge D puede producir las mismas reacciones adversas que los fármacos que lo componen, aunque dichas reacciones no se hayan observado en el ensayo clínico fundamental.

Amlodipino

Como los ensayos clínicos con el amlodipino se realizaron en condiciones muy diversas, las frecuencias de los eventos adversos observados en dichos ensayos clínicos no son comparables entre sí y puede que no reflejen las que se registran en la práctica.

A continuación, se detallan los eventos adversos notificados con el amlodipino en monoterapia, con independencia de su relación causal con el fármaco:

Tabla 1 Eventos adversos observados con el amlodipino

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raros	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raros	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raros	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes	Insomnio, cambio del estado de ánimo, incluida ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, somnolencia, mareo
Infrecuentes	Temblor, hipoestesia, disgeusia, parestesias, síncope
Muy raros	Neuropatía periférica, hipertonía
Trastornos oculares	
Infrecuentes	Alteración visual, diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes	Acúfenos
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Palpitaciones
Muy raros	Arritmia, bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Crisis vasomotora
Infrecuentes	Hipotensión arterial
Muy raros	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Disnea, rinitis
Muy raros	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas
Infrecuentes	Vómitos, dispepsia, boca seca, estreñimiento, diarrea
Muy raros	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	
Muy raros	Hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Alopecia, hiperhidrosis, prurito, erupción, púrpura, cambio de color de la piel, fotosensibilidad
Muy raros	Angioedema, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Infrecuentes	Dorsalgia, espasmos musculares, mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuentes	Trastorno de la micción, nicturia, polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Infrecuentes	Ginecomastia, disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema, cansancio
Infrecuentes	Astenia, dolor, malestar general, dolor torácico
Exploraciones complementarias	
Infrecuentes	Disminución de peso, Aumento de peso
Muy raros	Enzimas hepáticas elevadas (<i>casi siempre compatible con colestasis</i>)

Valsartán

A continuación, se enumeran las reacciones adversas notificadas correspondientes a los ensayos clínicos, la experiencia posterior a la comercialización y los resultados de laboratorio en la indicación de hipertensión, ordenadas según la clase de órgano, aparato o sistema.

Las reacciones adversas correspondientes a la experiencia posterior a la comercialización y a los resultados de laboratorio no pueden clasificarse en una categoría de frecuencia específica, por lo que se consideran «de frecuencia desconocida».

Tabla 2 Reacciones adversas observadas con el valsartán

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
De frecuencia desconocida	Hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
De frecuencia desconocida	Potasio elevado en sangre
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	
De frecuencia desconocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
De frecuencia desconocida	Prueba de función hepática anormal, incluida bilirrubina elevada en sangre
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
De frecuencia desconocida	Angioedema, dermatitis ampollosa, erupción, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
De frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
De frecuencia desconocida	Insuficiencia renal y alteración renal, creatinina elevada en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Infrecuentes	Cansancio

También se han observado los eventos siguientes durante los ensayos clínicos efectuados en pacientes hipertensos, con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: insomnio, disminución de la libido, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias altas, virosis.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida lleva prescribiéndose ampliamente desde hace muchos años, a menudo en dosis superiores a las que contiene Exforge D. En los pacientes tratados solo con diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se han notificado las reacciones adversas adicionales que se detallan a continuación:

Tabla 3 Reacciones adversas observadas con la hidroclorotiazida

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
De frecuencia desconocida:	Cáncer de piel no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras:	Trombocitopenia, a veces con púrpura
Muy raras:	Leucopenia, agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea y anemia hemolítica
De frecuencia desconocida:	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raras:	Reacciones de hipersensibilidad y dificultad respiratoria, incluidos neumonitis y edema pulmonar
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	(Principalmente cuando la dosis es elevada) hipopotasemia, lípidos elevados en sangre
Frecuentes:	Hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia, apetito disminuido
Raras:	Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y agravamiento del estado metabólico diabético
Muy raras:	Alcalosis hipoclorémica
Trastornos psiquiátricos	
Raras:	Trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Raras:	Cefalea, mareo, depresión y parestesias
Trastornos oculares	
Raras:	Alteración visual, especialmente en las primeras semanas de tratamiento
De frecuencia desconocida:	Glaucoma de ángulo estrecho
Trastornos cardíacos	
Raras:	Arritmias
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática, que puede agravarse con el consumo de bebidas alcohólicas, anestésicos o sedantes
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas leves y vómitos
Raras:	Molestia abdominal, estreñimiento y diarrea
Muy raras:	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Raras:	Colestasis o ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Urticaria y otras formas de exantema
Raras:	Reacción de fotosensibilidad
Muy raras:	Vasculitis necrotizante, Necrólisis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas del tipo del lupus eritematoso, reactivación del lupus eritematoso cutáneo
De frecuencia desconocida:	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
De frecuencia desconocida:	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	
De frecuencia desconocida:	Insuficiencia renal aguda, trastorno renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
De frecuencia desconocida:	Pirexia, astenia

INTERACCIONES

Valsartán/hidroclorotiazida

Pueden producirse las siguientes interacciones farmacológicas con el valsartán o la hidroclorotiazida contenidos en Exforge D:

Litio: Durante la administración simultánea de litio con IECA, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II o con tiazidas se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica del litio y de la toxicidad por litio. Dado que las tiazidas reducen la depuración renal del litio, es posible que Exforge D aumente adicionalmente el riesgo de toxicidad por litio. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración sérica de litio durante la citada administración simultánea.

Amlodipino

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el amlodipino contenido en Exforge D:

Simvastatina: La administración simultánea de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en los pacientes que reciben tratamiento con amlodipino.

Inhibidores de la CYP3A4: La administración simultánea de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino a pacientes hipertensos de edad avanzada aumentó 1,6 veces la exposición sistémica al amlodipino. No obstante, los inhibidores potentes de la CYP3A4 (como el ketoconazol, el itraconazol y el ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de amlodipino incluso más que el diltiazem. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de administrar amlodipino junto con inhibidores de la CYP3A4.

Jugo de pomelo (toronja):

La exposición al amlodipino puede verse aumentada cuando este se administra con jugo de pomelo, debido a la inhibición de la CYP3A4. Sin embargo, la administración simultánea de 240 ml de jugo de pomelo con una única dosis oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no supuso un efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.

Inductores de la CYP3A4: No se dispone de información sobre los efectos cuantitativos de los inductores de la CYP3A4 sobre el amlodipino. En los pacientes que reciban amlodipino junto con inductores de la CYP3A4 (p. ej., anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) se debe vigilar que el efecto clínico sea suficiente.

El amlodipino en monoterapia se ha administrado sin problemas de toxicidad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, Maalox® (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Valsartán

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el valsartán contenido en Exforge D:

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno: El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciban tratamiento con Exforge D y otros fármacos que afectan el SRA (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal severa (FG <30 ml/min) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo II (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Potasio: El uso simultáneo de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) debe llevarse a cabo con cautela y haciendo determinaciones frecuentes de los valores de potasio.

Antinflamatorios no esteroides (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensor. Por otra parte, en los ancianos y en los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de antagonistas de la angiotensina II y AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartán en los pacientes que reciben AINE de forma simultánea.

Transportadores: Los resultados de un estudio efectuado *in vitro* con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de entrada OATP1B1 y del transportador hepático de salida MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de entrada (p. ej., rifampicina, ciclosporina) o del transportador de salida (p. ej., ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al valsartán.

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica entre el valsartán y los fármacos siguientes: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

Hidroclorotiazida

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con la hidroclorotiazida contenida en Exforge D:

Otros antihipertensores: Las tiazidas potencian la actividad antihipertensora de otros antihipertensores (como la guanetidina, la metildopa, los betabloqueantes, los vasodilatadores, los antagonistas de los canales del calcio, los IECA, los ARA y los inhibidores directos de la renina [IDR]).

Miorrelajantes: Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, potencian la actividad de los miorrelajantes tales como los derivados del curare.

Medicamentos que afectan la concentración sérica de potasio: El efecto hipopotasémico de los diuréticos puede acentuarse con la administración concomitante de diuréticos caluréticos, corticoesteroides, corticotropina (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Medicamentos que afectan la concentración sérica de sodio: El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede acentuarse con la administración simultánea de antidepresores, antipsicóticos o antiepilépticos, entre otros. Se debe tener cautela a la hora de administrar estos fármacos por tiempo prolongado (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Antidiabéticos: Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario un reajuste de la dosis de insulina y de los antidiabéticos orales.

Glucósidos digitálicos: Las tiazidas pueden dar lugar a efectos indeseados de hipopotasemia o hipomagnesemia y favorecer así la aparición de arritmias cardíacas de origen digitálico (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

AINE e inhibidores selectivos de la Cox-2: La coadministración de AINE (p. ej., derivados del ácido salicílico, indometacina) puede atenuar la actividad diurética y antihipertensora del componente tiazídico de Exforge D. La hipovolemia concurrente puede provocar una insuficiencia renal aguda.

Alopurinol: La coadministración de diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Amantadina: La coadministración de diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Antineoplásicos (como la ciclofosfamida o el metotrexato): La administración simultánea de diuréticos tiazídicos puede reducir la eliminación renal de los citotóxicos y potenciar los efectos mielodepresores de estos.

Anticolinérgicos: Los anticolinérgicos (como la atropina o el biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, aparentemente por una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado gástrico. Por el contrario, los procinéticos como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de tales diuréticos.

Resinas de intercambio iónico: La colestiramina o el colestipol reducen la absorción de diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida. No obstante, cabe la posibilidad de reducir al mínimo esta interacción si se deja transcurrir un cierto tiempo entre la administración de la hidroclorotiazida y la resina, por ejemplo, si se administra la hidroclorotiazida al menos 4 horas antes de la resina o entre 4 y 6 horas después.

Vitamina D: La administración de diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida junto con vitamina D o sales de calcio puede potenciar el aumento del calcio sérico.

Ciclosporina: El tratamiento simultáneo con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones gotosas.

Sales de calcio: El uso simultáneo de diuréticos tiazídicos puede provocar hipercalcemia debido a un aumento de la reabsorción tubular de calcio.

Diazóxido: Los diuréticos tiazídicos pueden potenciar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Metildopa: Se han publicado casos de anemia hemolítica asociados al uso simultáneo de hidroclorotiazida y metildopa.

Bebidas alcohólicas, barbitúricos u opiáceos: La administración concurrente de diuréticos tiazídicos con bebidas alcohólicas, barbitúricos u opiáceos puede potenciar la hipotensión ortostática.

Aminas vasotensoras: La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas vasotensoras como la noradrenalina. La importancia clínica de este efecto es incierta y no justifica descartar su uso.

EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRAA), Exforge D no debe utilizarse en mujeres que tengan previsto quedarse embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban sustancias que actúan sobre el SRAA deben advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas acerca del riesgo que comportan dichas sustancias durante la gestación.

Embarazo

Resumen de los riesgos

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Exforge D no debe utilizarse durante el embarazo (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Habida cuenta del modo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede descartar que existan riesgos para el feto. Se ha descrito que la administración a mujeres gestantes de IECA —una clase específica de fármacos que actúan sobre el SRAA— durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo puede lesionar al feto en desarrollo y producir su muerte. Además, análisis retrospectivos indican que el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo se asocia a un riesgo de anomalías congénitas. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. En embarazadas que tomaron valsartán por accidente se han descrito casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal en recién nacidos.

No se dispone de datos clínicos suficientes sobre el uso de amlodipino en las gestantes. Los estudios efectuados en animales con el amlodipino han mostrado toxicidad para la función reproductora a una dosis 8 veces mayor que la dosis humana máxima recomendada de 10 mg. Se desconoce el riesgo que puede existir para el ser humano.

La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida se asocia a trombocitopenia o ictericia neonatal o fetal y puede asociarse a otras reacciones adversas registradas en los adultos.

Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento, se debe suspender la administración de Exforge D lo antes posible.

Riesgo fetal o neonatal

Se sabe que la exposición a ARA II durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia)

En caso de exposición accidental a un tratamiento con ARA II a partir del segundo trimestre del embarazo se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes de madres que hayan recibido tratamiento con ARA II deben ser objeto de vigilancia estrecha por si apareciera una hipotensión.

Lactancia

Se ha descrito que el amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de dosis materna recibida por el lactante se ha estimado con una amplitud intercuartílica del 3% al 7%, con un máximo del 15%. No existe información acerca del uso de valsartán y/o amlodipino 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. Así pues, no se recomienda el uso de Exforge D durante la lactancia.

Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el período de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad

No se dispone de información sobre los efectos del amlodipino, el valsartán ni la hidroclorotiazida sobre la fecundidad humana. Los estudios en ratas no han revelado efectos sobre la fecundidad por parte del amlodipino, el valsartán o la hidroclorotiazida (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

No se conocen casos de sobredosis con Exforge D. El principal síntoma de la sobredosis de valsartán será probablemente la hipotensión pronunciada acompañada de mareo.

La sobredosis de amlodipino podría provocar vasodilatación periférica excesiva y probablemente también taquicardia refleja. Se han registrado casos de hipotensión sistémica acentuada potencialmente duradera, incluso de choque (*shock*) con consecuencias mortales. La hipotensión clínicamente significativa a causa de una sobredosis de amlodipino exige un apoyo cardiovascular activo, incluida la monitorización asidua de la función cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y atención al volumen de líquido circulante y la producción de orina.

La administración de un vasoconstrictor, si no está contraindicada, puede ayudar a restaurar el tono vascular y la tensión arterial. Si la ingestión es reciente, se puede inducir el vómito o proceder al lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión o en las dos horas posteriores a la ingestión de amlodipino ha demostrado reducir significativamente la absorción de dicho fármaco.

El gluconato de calcio intravenoso puede ayudar a revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

No es probable que el valsartán y el amlodipino se eliminen por hemodiálisis; en cambio, la hidroclorotiazida puede eliminarse mediante diálisis.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinámica

Exforge D es una combinación de tres antihipertensores con modos de acción complementarios, que permite regular la tensión arterial de los pacientes con hipertensión idiopática: el amlodipino pertenece a la clase de los antagonistas del calcio, el valsartán a la de los antagonistas de la angiotensina II y la hidroclorotiazida a la de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estos fármacos ejerce un efecto antihipertensor aditivo y reduce la tensión arterial en mayor medida que cada uno de los componentes por separado.

Amlodipino

El amlodipino de Exforge D inhibe el ingreso transmembranario de iones de calcio al interior del músculo liso vascular y cardíaco. La acción antihipertensora del amlodipino se debe a un efecto relajante directo del músculo liso vascular, que provoca una reducción de la resistencia vascular periférica y de la tensión arterial. Los datos experimentales indican que el amlodipino se fija tanto en los sitios de unión a dihidropiridinas como en los sitios de unión a compuestos no dihidropiridínicos. Los procesos contráctiles del músculo cardíaco y del músculo liso vascular dependen del movimiento de iones de calcio extracelulares hacia el interior de los miocitos a través de los canales iónicos específicos.

Cuando el amlodipino se administra en dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, produce una vasodilatación que provoca un descenso de la tensión arterial en decúbito supino y en bipedestación. Dicho descenso no se acompaña de una alteración significativa de la frecuencia cardíaca ni de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas con la administración crónica.

El efecto farmacológico está correlacionado con las concentraciones plasmáticas tanto en los pacientes jóvenes como en los ancianos.

En los pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino produjeron una disminución de la resistencia vascular renal y un aumento de la filtración glomerular y del flujo plasmático renal efectivo, sin alteración de la fracción filtrada ni de la proteinuria.

Al igual que sucede con otros antagonistas de los canales del calcio, en las evaluaciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o la resincronización cardíaca) realizadas a los pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipino se observa generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco que no se acompaña de una afectación significativa de la dP/dt , de la tensión telediastólica ventricular izquierda ni del correspondiente volumen telediastólico. En los estudios hemodinámicos, el amlodipino no se asoció a un efecto inótropo negativo cuando se administró en dosis terapéuticas a animales enteros y seres humanos, incluso cuando se administró con betabloqueantes a seres humanos.

El amlodipino no altera el funcionamiento del nódulo sinoauricular ni la conducción auriculoventricular en animales enteros y seres humanos. En los ensayos clínicos de administración de amlodipino con betabloqueantes a pacientes que padecían de hipertensión o de angina de pecho, no se observaron eventos adversos relacionados con las magnitudes electrocardiográficas.

Se ha comprobado que el amlodipino ejerce efectos clínicos beneficiosos en los pacientes que padecen angina de pecho crónica estable, angina vasoespástica o arteriopatía coronaria documentada angiográficamente.

Valsartán

El valsartán es un antagonista oral potente y específico del receptor de la angiotensina II. Actúa preferentemente sobre el subtipo de receptor AT₁, que es responsable de los efectos conocidos de la angiotensina II. La elevación de las concentraciones plasmáticas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT₁ con valsartán puede estimular el receptor AT₂ no bloqueado, lo que contrarresta el efecto del receptor AT₁. El valsartán no presenta actividad agonista parcial en el receptor AT₁ y tiene una afinidad mucho mayor por el receptor AT₁ que por el AT₂ (unas 20 000 veces mayor).

El valsartán no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), conocida también como cininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. Al carecer de efectos sobre la ECA y no potenciar la bradicinina ni la sustancia P, no es probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien a tos. En los ensayos clínicos comparativos de valsartán con un IECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor ($p < 0,05$) en los pacientes tratados con valsartán que en los que recibieron el IECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico de pacientes que habían experimentado tos seca durante un tratamiento con IECA, presentaron tos el 19,5% de los individuos tratados con valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico, en comparación con el 68,5% de los tratados con un IECA ($p < 0,05$). El valsartán no bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular ni se fija a ellos.

La administración de valsartán a pacientes con hipertensión reduce la tensión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, la actividad antihipertensora se manifiesta en un plazo de 2 horas, y se logra la máxima reducción de la tensión arterial transcurridas de 4 a 6 horas. El efecto antihipertensor persiste más de 24 horas tras la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial con cualquiera de las dosis se alcanza generalmente en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. La suspensión brusca de la administración del valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni otros eventos clínicos adversos.

Se ha visto que el valsartán reduce significativamente las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clases II a IV de la NYHA). Este efecto beneficioso resultó máximo en los pacientes que no recibían ni un IECA ni un betabloqueante. Se ha visto asimismo que el valsartán reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables aquejados de insuficiencia o disfunción del ventrículo izquierdo a raíz de un infarto de miocardio.

Hidroclorotiazida

Los diuréticos tiazídicos actúan principalmente en el túbulo contorneado distal de los riñones. Se ha comprobado que en la corteza renal existe un receptor de gran afinidad que es el sitio de unión principal para la actividad de los diuréticos tiazídicos y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. Las tiazidas inhiben el cotransportador unidireccional de Na⁺Cl⁻, probablemente al competir por el sitio del Cl⁻, con lo cual afectan los mecanismos de

reabsorción de electrolitos: de forma directa, al aumentar la eliminación de sodio y cloruro en grado aproximadamente equivalente; y de forma indirecta, al disminuir el volumen plasmático por la acción diurética, con el consiguiente aumento de la actividad de la renina plasmática, de la secreción de aldosterona y de la eliminación urinaria de potasio y la disminución del potasio sérico.

Farmacocinética

Linealidad

Las farmacocinéticas del amlodipino, el valsartán y la hidroclorotiazida son lineales.

Amlodipino

Absorción: Cuando se administran dosis terapéuticas de amlodipino en monoterapia por vía oral, el fármaco alcanza su concentración plasmática máxima en 6–12 horas. Se ha calculado que su biodisponibilidad absoluta varía entre el 64% y el 80%. La ingestión de alimentos no altera la biodisponibilidad del amlodipino.

Distribución: El volumen de distribución es de unos 21 l/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipino han revelado que cerca del 97,5% del fármaco circulante va unido a proteínas plasmáticas.

Biotransformación y metabolismo: El amlodipino es ampliamente metabolizado en el hígado (en un 90% aproximadamente) dando lugar a metabolitos inactivos.

Eliminación: El amlodipino se elimina del plasma de forma bifásica y tiene una vida media de eliminación terminal de entre 30 y 50 horas aproximadamente. La concentración plasmática en el estado de equilibrio se alcanza al cabo de 7 u 8 días de administración continua. En la orina se excreta el 10% en forma de amlodipino inalterado y el 60% en forma de metabolitos.

Valsartán

Absorción: Después de la administración oral de valsartán en monoterapia, este alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. Los alimentos reducen la exposición (área bajo la curva, AUC) al valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) en cerca del 50%, aunque a partir de las 8 horas de la administración las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos con y sin ayuno. Esta reducción del AUC, empero, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que el valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: El volumen de distribución de valsartán en el estado de equilibrio tras la administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que el valsartán no se distribuye ampliamente en los tejidos. Un elevado porcentaje (94%-97%) del valsartán circula unido a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina.

Biotransformación y metabolismo: El valsartán no registra

una biotransformación intensa, pues solo el 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se han detectado pequeñas concentraciones plasmáticas de un metabolito hidroxilado del valsartán (que representan menos del 10% del AUC del valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación: El valsartán presenta una cinética de disminución multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ de 9 h aproximadamente). El valsartán se elimina sobre todo en las heces (cerca del 83% de la dosis) y la orina (en torno del 13% de la dosis), principalmente en forma de fármaco inalterado. Después de la administración intravenosa, la depuración plasmática del valsartán es de unos 2 l/h y su depuración renal es de 0,62 l/h (alrededor del 30% de la depuración total). La vida media del valsartán es de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorción: La hidroclorotiazida se absorbe con rapidez tras la administración oral ($T_{m\acute{a}x}$ de 2 horas aproximadamente). El aumento del AUC medio es lineal y proporcional a la dosis en el intervalo terapéutico. La administración simultánea con alimentos puede aumentar o disminuir la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con la administración en ayunas. La magnitud de estos efectos es pequeña y apenas tiene importancia clínica. La biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70% tras la administración oral.

Distribución: La cinética de distribución y de eliminación se describe generalmente como una función de disminución biexponencial. El volumen de distribución aparente es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40%-70%), principalmente a la albúmina. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos (casi 3 veces más que en el plasma).

Biotransformación y metabolismo: La hidroclorotiazida se elimina principalmente en forma inalterada.

Eliminación: La vida media de eliminación plasmática de la hidroclorotiazida es de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No se observan cambios en la cinética de la 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 elimina en la orina en forma inalterada.

Asociación de Amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida

Tras la administración oral de Exforge D a adultos sanos, el amlodipino, el valsartán y la hidroclorotiazida alcanzan sus concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 6-8 horas, 3 horas y 2 horas respectivamente. La velocidad y el grado de absorción del amlodipino, el valsartán y la hidroclorotiazida tras la administración de Exforge D son idénticos a los que se observan con las formulaciones individuales.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de amlodipino es similar en los sujetos ancianos y jóvenes. La depuración del amlodipino tiende a ser menor en los pacientes ancianos, con el consiguiente aumento del AUC y de la vida media de eliminación.

La exposición sistémica al valsartán es algo más elevada en los ancianos que en los jóvenes, pero no se ha demostrado que ello tenga importancia clínica.

Los escasos datos disponibles indican que la depuración sistémica de la hidroclorotiazida en los ancianos (tanto sanos como hipertensos) es menor que en los voluntarios sanos jóvenes.

Disfunción renal

La disfunción renal no modifica de forma significativa la farmacocinética del amlodipino. No se aprecia correlación entre la función renal (en términos de FG) y la exposición al valsartán (en términos de AUC) en pacientes con distintos grados de disfunción renal. Por lo tanto, los pacientes con disfunción renal leve o moderada pueden recibir la dosis inicial habitual (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En presencia de disfunción renal aumentan las concentraciones plasmáticas máximas medias y los valores de AUC medios de la hidroclorotiazida y disminuye la tasa de eliminación urinaria. En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, la vida media de eliminación media prácticamente se duplica. La depuración renal de la hidroclorotiazida también disminuye mucho en comparación con la depuración renal de alrededor de 300 ml/min existente en los pacientes con función renal normal. Por consiguiente, Exforge D debe usarse con precaución en caso de disfunción renal severa (FG <30 ml/min) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática se observa una disminución de la depuración de amlodipino, junto con un aumento paralelo del AUC del 40%-60% aproximadamente. En los pacientes con hepatopatía crónica leve o moderada, la exposición al valsartán (en términos de AUC) es, en promedio, el doble de la de los voluntarios sanos (de edad, sexo biológico y peso equiparables). La hepatopatía no influye significativamente en la farmacocinética de la hidroclorotiazida, por lo que no se considera necesario reducir su dosis. No obstante, Exforge D debe usarse con especial cuidado en los pacientes con trastornos obstructivos biliares y disfunción hepática severa (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Exforge D fue objeto de un ensayo comparativo con tratamiento activo y doble enmascaramiento en pacientes hipertensos. Un total de 2271 pacientes con hipertensión moderada o severa (la tensión arterial sistólica/diastólica inicial media era de 170/107 mmHg) recibieron tratamiento con 10/320/25 mg de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, 320/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida, 10/320 mg de amlodipino/valsartán o 25/10 mg de hidroclorotiazida/amlodipino. Al principio del estudio, los pacientes recibieron dosis inferiores de la combinación farmacológica respectiva que posteriormente se aumentaron hasta alcanzar la dosis terapéutica completa al cabo de la semana 2. El 55% de los pacientes eran varones, el 14% eran mayores de 65 años, el 72% eran de raza blanca y el 17% de raza negra.

En la semana 8 se apreciaron reducciones medias en la tensión arterial sistólica/diastólica de 39,7/24,7 mmHg con Exforge D ($n = 571$), 32,0/19,7 mmHg con valsartán/hidroclorotiazida ($n = 553$), 33,5/21,5 mmHg con amlodipino/valsartán ($n = 558$) y 31,5/19,5 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida ($n = 554$). La triterapia logró reducir las tensiones arteriales diastólicas y sistólicas de forma estadísticamente superior a cualquiera de las tres biterapias. La reducción en la tensión arterial sistólica/diastólica lograda con Exforge D fue 7,6/5,0 mmHg

mayor que la alcanzada con valsartán/hidroclorotiazida, 6,2/3,3 mmHg mayor que la obtenida con amlodipino/valsartán y 8,2/5,3 mmHg mayor que la conseguida con amlodipino/hidroclorotiazida. La máxima reducción de la tensión arterial se alcanzó al cabo de 2 semanas de tratamiento con la dosis máxima de Exforge D. En el grupo de Exforge D, la proporción de pacientes en los que se logró controlar la tensión arterial (<140/90 mmHg) superó de forma estadísticamente significativa a la de las tres biterapias respectivas (71% frente a 45%-54%).

Un subgrupo de 268 pacientes fue objeto de monitorización ambulatoria de la tensión arterial. La triterapia produjo una reducción de la tensión arterial sistólica y diastólica de 24 horas clínica y estadísticamente superior a la de valsartán/hidroclorotiazida, valsartán/ amlodipino e hidroclorotiazida/amlodipino.

La respuesta a Exforge D no se vio afectada significativamente por la edad, el sexo, ni la raza de los pacientes.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

En diversos estudios de toxicidad preclínica efectuados en varias especies de animales con la asociación amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida (Exforge D) no se hallaron anomalías que llevasen a descartar el uso de las dosis terapéuticas de Exforge D en los seres humanos. En los estudios preclínicos de toxicidad en ratas a las que se administró amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida por espacio de hasta 13 semanas, la NOAEL fue de 0,5/8/1,25 mg/kg/día. Dosis más altas de esta combinación ($\geq 2/32/5$ mg/kg/día) provocaron como era de esperar una reducción de la masa eritrocítica (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito y reticulocitos), un aumento de la urea sérica, un aumento de la creatinina sérica, un aumento del potasio sérico, hiperplasia yuxtaglomerular en el riñón y erosiones focales en el estómago glandular de las ratas. Todos esos cambios revirtieron tras un período de recuperación de 4 semanas y se consideraron efectos farmacológicos extremos.

No se han realizado estudios de mutagenia, clastogenia, carcinogenia ni toxicidad para la función reproductora con la combinación de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida, pues no se tienen indicios de interacción alguna entre dichos fármacos, que se vienen comercializando desde hace mucho tiempo.

Amlodipino

Se dispone de sólidos datos preclínicos y clínicos de seguridad para el amlodipino. Los estudios de carcinogenia o mutagenia no han arrojado resultados relevantes.

No se han observado efectos sobre la fecundidad de las ratas tratadas con amlodipino (64 días antes del apareamiento, en el caso de los machos, y 14 días antes del apareamiento, en el caso de las hembras) en dosis de hasta 10 mg/kg/día (que, en términos de mg/m², es 8 veces mayor que la dosis humana máxima recomendada de 10 mg tomando como base un paciente de 50 kg de peso). Cuando se administró maleato de amlodipino en dosis de hasta 10 mg/kg/día por vía oral a ratas y conejas preñadas durante los respectivos períodos principales de organogénesis no se hallaron indicios de teratogenia ni de toxicidad embrionaria o fetal. No obstante, el tamaño de la camada disminuyó de forma considerable (en un 50%) y el número de muertes intrauterinas aumentó de forma significativa (aproximadamente se quintuplicó). Administrado

en esa dosis, el amlodipino ha demostrado prolongar el período de gestación y la duración del parto en las ratas.

Se han realizado estudios de mutagenia, clastogenia, carcinogenia y de toxicidad para la función reproductora con el amlodipino en monoterapia, con resultados negativos.

Valsartán

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para el ser humano según los estudios habituales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinógeno y efectos sobre la fecundidad.

Seguridad farmacológica y toxicidad a largo plazo: En diversos estudios de toxicidad preclínica efectuados en varias especies de animales, no se hallaron anomalías que pudieran excluir el uso de las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos. En los estudios de toxicidad preclínica, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg/día de peso corporal) produjeron una reducción de las magnitudes hemáticas (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) e indicios de alteración de la hemodinámica renal en las ratas (ligero aumento del nitrógeno ureico en sangre, hiperplasia de los túbulos renales y basofilia en los machos). En las ratas, tales dosis (200 y 600 mg/kg/día) son entre 6 y 18 veces mayores (expresas en mg/mL) que la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg de peso). En los títes que recibieron dosis comparables, las alteraciones fueron similares, pero más severas, especialmente en los riñones, donde desembocaron en una nefropatía acompañada de un aumento del nitrógeno ureico y la creatinina en sangre. En ambas especies también se observó una hipertrofia de las células yuxtglomerulares del riñón. Todas las alteraciones se atribuyeron a la acción farmacológica del valsartán, que produce una prolongada hipotensión, especialmente en los títes. Habida cuenta de las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos, no parece que la hipertrofia de las células yuxtglomerulares del riñón revista importancia alguna.

Toxicidad para la función reproductora: El valsartán no ejerció efectos adversos sobre la capacidad reproductora –tanto en los machos como en las hembras—en dosis de hasta 200 mg/kg/día administradas por vía oral. En los estudios de desarrollo embriofetal (Segmento II) realizados en ratones, ratas y conejos, se observó toxicidad fetal asociada a toxicidad materna en las ratas que recibieron dosis de valsartán 600 mg/kg/día y en los conejos que recibieron dosis ≥ 10 mg/kg/día. En un estudio peri- y posnatal de toxicidad durante el desarrollo (segmento III), las crías de las ratas que habían recibido 600 mg/kg/día durante el tercer trimestre de la gestación y durante la lactancia presentaron una tasa de supervivencia ligeramente menor y un leve retraso del desarrollo.

Mutagenia: El valsartán careció de potencial mutágeno, tanto génico como cromosómico, en diferentes estudios convencionales de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenia: No se observaron signos de carcinogenia cuando se administró valsartán en la dieta a ratones y ratas durante 2 años en dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día, respectivamente.

Hidroclorotiazida

Se han realizado estudios sobre la mutagenia, clastogenia, carcinogenia y toxicidad para la función reproductora de la hidroclorotiazida en monoterapia, con resultados negativos.

La hidroclorotiazida resultó ser no teratógena y careció de efectos sobre la fecundidad ni la concepción. No se observó potencial teratógeno en ninguna de las tres especies animales utilizadas en los estudios, que recibieron dosis al menos 10 veces mayores que las dosis del orden de 1 mg/kg recomendadas en el ser humano. El menor incremento de peso de las crías de rata lactantes se atribuyó a la elevada dosis (15 veces la recomendada en el ser humano) y los efectos diuréticos de la hidroclorotiazida, con los consiguientes efectos sobre la producción de leche (véase el apartado MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD)

Asociación de Valsartán e hidroclorotiazida

En diversos estudios de toxicidad preclínica efectuados en varias especies de animales no se hallaron anomalías que llevasen a descartar el uso de las dosis terapéuticas de valsartán e hidroclorotiazida en el ser humano. En ratas, dosis elevadas de valsartán/hidroclorotiazida (de 100/31,25 a 600/187,5 mg por kg de peso corporal) redujeron los parámetros eritrocíticos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y alteraron la hemodinámica renal (elevación moderada o severa de la urea plasmática, aumento del potasio y magnesio plasmáticos y ligera elevación del volumen urinario y los electrólitos urinarios, basofilia tubular mínima o discreta e hipertrofia de las arteriolas aferentes con la dosis máxima). En los títes (dosis de 30/9,375 a 400/125 mg/kg), las alteraciones se asemejaron mucho, pero aunque fueron más severas, sobre todo con las dosis más altas y a nivel renal, donde las alteraciones desembocaron en una nefropatía con elevación de la urea y de la creatinina. Los títes también presentaron alteraciones de la mucosa gastrointestinal con dosis de entre 30/9,373 y 400/125 mg/kg. Además, en las ratas y los títes se observó hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Todas estas alteraciones se atribuyeron a la acción farmacológica de la combinación valsartán/hidroclorotiazida, que no es aditiva sino sinérgica (se multiplican casi por 10 los efectos del valsartán solo), lo cual produce una hipotensión prolongada, sobre todo en los títes. Habida cuenta de las dosis terapéuticas de valsartán/hidroclorotiazida en los seres humanos, no parece que la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares del riñón revista importancia alguna. Las principales anomalías observadas en los estudios de toxicidad preclínica se atribuyen a la acción farmacológica de los compuestos, que actúan de forma claramente sinérgica sin que existan datos que indiquen interacción alguna entre ambos. En el entorno clínico, los efectos de ambos compuestos son aditivos, y no se ha demostrado que las anomalías preclínicas tengan importancia clínica. No se han realizado estudios de mutagenia, clastogenia ni carcinogenia con la combinación de valsartán/hidroclorotiazida, pues no se tienen indicios de interacción alguna entre los dos fármacos.

Asociación de Amlodipino e valsartán

En diversos estudios de toxicidad preclínica efectuados con amlodipino/valsartán en varias especies de animales no se hallaron anomalías que llevasen a excluir el uso de las dosis terapéuticas de amlodipino/valsartán en el ser humano. Se han llevado a cabo estudios de 13 semanas de duración con esta combinación en ratas y títes, así como estudios en ratas destinados a investigar la toxicidad para el desarrollo embrionario.

En un estudio de toxicidad oral de 13 semanas de duración en ratas se apreciaron signos de inflamación del estómago glandular relacionados con la combinación de amlodipino/valsartán en los machos que recibieron dosis $\geq 3/48$ mg/kg/día y en las hembras que recibieron dosis $\geq 7,5/120$ mg/kg/día. Ninguna de las dosis del estudio de 13 semanas de duración efectuado en

monos tíes produjo tales efectos, aunque se apreció una inflamación del intestino grueso en los tíes tratados con la dosis elevada (no se observó efecto alguno para dosis $\leq 5/80$ mg/kg/día). Los efectos adversos gastrointestinales observados en los ensayos clínicos con Exforge no fueron más frecuentes que los que se aprecian con los fármacos respectivos en monoterapia. No se han realizado estudios de mutagenia, clastogenia, carcinogenia ni toxicidad para la función reproductora con la combinación de amlodipino/valsartán, pues no se tienen indicios de interacción alguna entre dichos fármacos.

En un estudio del desarrollo embriofetal realizado en ratas que recibieron dosis de 5/80 mg/kg/día, 10/160 mg/kg/día o 20/320 mg/kg/día de amlodipino/valsartán por vía oral se observaron efectos maternos y fetales relacionados con el tratamiento cuando se administró la dosis elevada de la asociación (retrasos del desarrollo y anomalías en presencia de una toxicidad materna significativa). La dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) en el embrión o feto fue de 10/160 mg/kg/día de amlodipino/valsartán. Esta dosis es 4,3 mayor en el caso del amlodipino y 2,7 veces mayor en el del valsartán que la exposición sistémica que se obtiene en los seres humanos tratados con la dosis máxima recomendada (10/320 mg/60 kg).

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Exforge D no debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Exforge D debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ninguna en especial.

Fabricante

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Septiembre de 2018

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

2018-PSB/GLC-0940-s