

SIMULTÁN® TRIPLE

AMLODIPINO HIDROCLOROTIAZIDA VALSARTAN

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 5 mg / 12,5 mg / 160 mg contiene:

Amoldipino (como amoldipino besilato)	5,000 mg
Hidroclorotiazida	12,500 mg
Valsartán	160,000 mg

Cada comprimido recubierto de 10 mg / 12,5 mg / 160 mg contiene:

Amoldipino (como amoldipino besilato)	10,000 mg
Hidroclorotiazida	12,500 mg
Valsartán	160,000 mg

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial como tratamiento de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con el combinado de amoldipino, 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.

Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Amoldipino/Valsartán/Hidroclorotiazida es un comprimido al día, administrado preferentemente por la mañana. Antes de cambiar a amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida, el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administrados concomitantemente. Cuando se realice el cambio, la dosis de amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida se ha de basar en la dosis de los componentes individuales de la combinación.

La dosis máxima recomendada de amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida es 10 mg/320 mg/25 mg.

Precauciones especiales

Insuficiencia renal

Debido al componente hidroclorotiazida, la administración de amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con anuria y en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²).

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática

Debido al componente valsartán, amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán y por lo tanto, amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida no es adecuado para este grupo de pacientes. No se han establecido recomendaciones de dosis de amoldipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando a los pacientes hipertensos candidatos con insuficiencia hepática se les cambie a amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amoldipino.

Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria

Se dispone de una experiencia limitada en el uso de amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida, en particular con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, en particular con la dosis máxima de amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida, 10 mg/320 mg/25 mg.

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 amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida, 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 se les cambie a amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente amoldipino.

Población pediátrica

El uso de amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años) para la indicación de hipertensión arterial esencial no es relevante.

Forma de administración

Amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida se puede tomar con o sin alimentos.

Los comprimidos se deben tragar enteros con un poco de agua, a la misma hora cada día y preferentemente por la mañana.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a otros derivados de las sulfonamidas, a derivados de la dihidropiridina o a alguno de los excipientes. Segundo y tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis. Insuficiencia renal grave (TFG<30 ml/min/1,73 m²), anuria y pacientes sometidos a diálisis. El uso concomitante de amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²). Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalemia 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 cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amoldipino en crisis hipertensivas.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

En un ensayo clínico controlado en pacientes con hipertensión no complicada de moderada a grave se observó una hipotensión excesiva, incluyendo hipotensión ortostática, en el 1,7% de los pacientes tratados con la dosis máxima de amoldipino/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 amoldipino/valsartán (10 mg/320 mg), y el 0,2% de los pacientes con hidroclorotiazida/amoldipino (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 amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida. Amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida solamente se debe utilizar tras corregir cualquier depleción de sodio y/o volumen preexistentes.

Si se presenta una hipotensión excesiva con amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida, se debe colocar al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento se puede continuar.

Cambios en las concentraciones séricas de electrolitos

Amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida

En el ensayo clínico controlado de amoldipino/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 debe llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos y en particular del potasio a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo como la insuficiencia renal, el tratamiento con otros medicamentos o con antecedentes de desequilibrio electrolítico.

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

Hidroclorotiazida

El tratamiento con amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida solo se debe iniciar tras corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistentes. Los diuréticos lazidícos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos lazidícos se deben administrar con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, p.ej., nefropatías crónicas y defectos de la regulación de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida, se debe interrumpir la administración de amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida hasta corregir de forma estable el balance de potasio.

Los diuréticos lazidícos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis hipotrómica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo se debe iniciar tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida se desarrolló una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento se debe interrumpir hasta la normalización de la hiponatremia.

Todos los pacientes que reciben diuréticos lazidícos se deben monitorizar periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Los diuréticos lazidícos pueden precipitar una azotemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida se administra en pacientes con enfermedad renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero (incluyendo potasio), creatinina y ácido úrico. Amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis. Se recomienda la dosis de amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG ≥30 ml/min/1,73 m²).

Esposos de la enferma renal

Los diuréticos lazidícos pueden 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.

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

Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amoldipino 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 amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida no resulta adecuado en este grupo de pacientes.

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

Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria:post-infarto de miocardio

En pacientes susceptibles, se pueden anticipar cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA a antagonistas del receptor de la angiotensina con digoxina 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 cardíaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En el estudio a largo plazo, controlado con placebo, de amoldipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amoldipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo. Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amoldipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca 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 amoldipino/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 (ARAI) durante el embarazo, Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAI, las pacientes que están planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAI, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Hiperaldosteronismo primario

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

Otros efectos secundarios

Lupus eritematoso sistémico

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

Los diuréticos lazidícos, 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, amoldipino/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 góla en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con hipercalemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalemia preexistente. Se debe interrumpir la administración de amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalemia. Las concentraciones séricas de calcio se deben monitorizar periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas se debe discontinuar antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

Con los diuréticos tiazidicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad. Si durante el tratamiento con amoldipino/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 UV.

Derriame coroidal, miopía aguda y glaucoma secundario agudo de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que deó lugar a un derrame coroidal con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a una semana del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión.

El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser reducida, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un aumento del potasio sérico, se debe tener en cuenta los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

General

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

Edad avanzada (65 años o mayores)

Se recomienda una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de amoldipino/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, ARAI o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAI o aliskiren.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAI no se deben utilizar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no-melanoma

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

Uso en dispositivos

Este medicamento contiene hidroclorotiazida que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido el 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 amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha realizado estudios de interacciones de otros medicamentos con amoldipino/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 amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensivos.

No se recomienda el uso concomitante

Valsartán e hidroclorotiazida con Lito. Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo

valsartán o tiazidas. Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de las concentraciones séricas de litio.

Valsartán con 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 algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

Amoldipino con Pomeño o zumo de pomeño: No se recomienda la administración de amoldipino con pomeño o zumo de pomeño 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:

Amoldipino con Inhibidores CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir): El uso concomitante de amoldipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amoldipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, se puede necesitar una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Amoldipino con Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [p. ej., carbamazepina, fenobarbital, ácido, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum (hierba de San Juan)): Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amoldipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., rifampicina o Hypericum perforatum).

Amoldipino con la función renal: La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amoldipino con 8 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 amoldipino.

Amoldipino con Dantroleno (infusión): En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que deó lugar a un derrame coroidal con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a una semana del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión.

El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser reducida, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un aumento del potasio sérico, se debe tener en cuenta los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

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

Edad avanzada (65 años o mayores)

Se recomienda una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de amoldipino/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, ARAI o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAI o aliskiren.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAI no se deben utilizar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no-melanoma

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

Uso en dispositivos

Este medicamento contiene hidroclorotiazida que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Toxicidad respiratoria aguda
Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido el 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 amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Se ha realizado estudios de interacciones de otros medicamentos con amoldipino/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 amoldipino/valsartán/hidroclorotiazida puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensivos. No se recomienda el uso concomitante

Valsartán e hidroclorotiazida con Lito. 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

hipopotasemia, hidroclorotiazida se debe administrar con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir torsades de pointes, en particular antiarrítmicos de Clase I y Clase II) y algunos antipsicóticos.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfpirazona y allopurinol): Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfpirazona.

La administración concomitante de diuréticos tiazidicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a allopurinol. **Melidopa:** Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y melidopa.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocurarina): 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, ARAI e inhibidores directos de la renina [DR]).

Amnias presoras (p. ej., noradrenalina, adrenalina): Hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las amnias 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 tiazidicos, 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 hipercalemia en pacientes predisuestos a una hipercalemia (p. ej., hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

Bloqueo dual del SRAA con ARAI, inhibidores de la ECA o aliskiren

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA (ARAII durante el primer trimestre del embarazo, ARAI o aliskiren en asociación con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hipopotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Reacciones adversas
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Como para cualquier combinación que contenga tres principios activos, los efectos adversos asociados a cada componente individual no pueden ser excluidos. Los efectos adversos reportados con Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida o alguno de sus tres principios activos (amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida) se muestran a continuación y pueden ocurrir con el uso de Simultan Triple.

Algunos efectos adversos pueden ser graves y requieren atención médica inmediata. Consulte a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves después de tomar este medicamento:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): mareos, presión arterial baja (sensación de desmayo, mareo, pérdida repentina de conciencia).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes): disminución severa de la producción de orina (función renal disminuida)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes): hemorragias espontáneas, latido irregular del corazón, trastorno del hígado.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes): dificultad respiratoria aguda (los signos incluyen dificultad respiratoria grave, fiebre, debilidad y confusión), síndromes serpininas, dolor en el pecho, falta de aliento o dificultad al respirar, hinchazón de los párpados, cara o labios, hinchazón de la lengua y la garganta que causa gran dificultad para respirar, reacciones graves de la piel que incluyen erupción cutánea intensa, urticaria, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor importante, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) u otras reacciones alérgicas, ataque al corazón, inflamación del páncreas, que puede causar dolor abdominal y de espalda grave acompañado de gran sensación de malestar, debilidad, hematomas, fiebre e infecciones frecuentes, rigidez.

Otros efectos adversos pueden incluir:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes), nivel bajo de potasio en la sangre, incremento de lípidos en la sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): somnolencia, palpitaciones (sentir los latidos del corazón rápidos), hinchazón de los tobillos (edema), dolor abdominal, molestias en el estómago después de comer, cansancio, dolor de cabeza, micción frecuente, nivel elevado de ácido úrico en sangre, nivel bajo de magnesio en sangre, nivel bajo de sodio en sangre, mareo, desmayo al ponerse en pie, disminución del apetito, náuseas y vómitos, erupción y picor en la piel y otro tipo de erupciones, incapacidad para alcanzar o mantener una erección.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes): latido cardíaco rápido, enrojecimiento de que todo gira alrededor, trastorno de la visión, molestias en el estómago, dolor de pecho, aumento del nitrógeno ureico, creatinina y ácido úrico en sangre, nivel alto de calcio, lípidos o sodio en la sangre, disminución del potasio en sangre, mal aliento, diarrea, boca seca, aumento de peso, pérdida de apetito, sentid del gusto alterado, dolor de espalda, hinchazón de las articulaciones, calambres, debilidad/dolor en los músculos, dolor en las extremidades, incapacidad para mantenerse de pie o caminar de forma normal, debilidad, coordinación anormal, mareo al levantarse o tras hacer ejercicio, falta de energía, alteraciones del potasio sérico, entumecimiento, neuropatía, pérdida de conciencia súbita y transitoria, presión arterial baja al ponerse de pie, tos, falta de aliento, irritación de garganta, sudoración excesiva, picor, hinchazón, enrojecimiento y dolor a lo largo de una uena, enrojecimiento de la piel, temblor, cambios de humor, ansiedad, depresión, somnolencia, alteraciones del gusto, desmayos, pérdida de sensación de dolor, alteraciones visuales, deterioro visual, zumbidos en los oídos, estornudos/secreción nasal causada por la inflamación de la mucosa de la nariz (rinitis), alteración de los hábitos intestinales, indigestión, caída del cabello, picor en la piel, decoloración de la piel, trastorno de la micción, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, aumento del número de veces de orinar, incomodidad o aumento de las mamas en los hombres, dolor, sensación de malestar, pérdida de peso.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes): nivel bajo de plaquetas en sangre (algunas veces con sangrado o hematomas debajo de la piel), azúcar en la orina, nivel alto de azúcar en sangre, empeoramiento del estado metabólico diabético, malestar abdominal, estreñimiento, alteraciones del hígado que puede presentarse junto con piel y ojos de color amarillo, o coloración oscura de la orina (anemia hemolítica), aumento de la sensibilidad de la piel al sol, manchas purpúreas en la piel, alteraciones del riñón, confusión.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes): disminución del número de glóbulos blancos, disminución de plaquetas de la sangre que puede provocar hematomas inusuales o sangrado fácil (dado de los glóbulos rojos), inflamación de las encías, hinchazón abdominal (gastitis), inflamación del hígado (hepatitis), coloración amarillenta de la piel (ictericia), aumento de enzimas hepáticas que pueden tener un efecto en algunas pruebas médicas, aumento de la tensión muscular, inflamación de los vasos sanguíneos a menudo con erupciones en la piel, sensibilidad a la luz, trastornos combinando rigidez, temblor yo trastornos del movimiento, fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca, mayor frecuencia de infecciones (nivel bajo o muy bajo de glóbulos blancos), piel pálida, cansancio, falta de aliento, orina oscura (anemia hemolítica, disminución anormal por rotura de los glóbulos rojos tanto en los vasos sanguíneos como en otras partes del cuerpo), confusión, cansancio, contracciones y espasmos musculares, respiración rápida (álcalosis hipocármica), dolor intenso en la parte superior del estómago (inflamación del páncreas), dificultad al respirar con fiebre, tos, sibilancia, falta de aliento (distés respiratorio, edema pulmonar, neumonitis), erupción facial, dolor en las articulaciones, alteración muscular, fiebre (lupus eritematoso), inflamación de los vasos sanguíneos con síntomas tales como erupción, manchas rojo-purpúreas, fiebre (vasculitis), enfermedad grave de la piel que causa erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (necrosis epidérmica tóxica).

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): alteración de los resultados analíticos de la función del riñón en sangre, aumento del potasio en la sangre, número bajo de glóbulos rojos recuento anormal de glóbulos rojos, nivel bajo de cierto tipo de glóbulos blancos y de las plaquetas en sangre, aumento de la creatinina en sangre, prueba de la función hepática anormal, importante disminución de la producción de orina, inflamación de los vasos sanguíneos, debilidad, hematomas e infecciones frecuentes (anemia aplásica), disminución de la visión o dolor en los ojos debido a una presión elevada (signos posibles de acumulación de líquido en la capa vascular del ojo (edema coroidal) o glaucoma agudo de ángulo cerrado), falta de aliento, grave disminución de la producción de orina (posibles signos de alteración renal o insuficiencia renal), enfermedad grave de la piel que causa erupción, piel roja, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (eritema multiforme), espasmo muscular, fiebre (praxia), enfermedad cutánea ampollosa (signo de una enfermedad llamada dermatitis bullosa), cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma).

Descartación de determinadas reacciones adversas
Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM. **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

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.

Tratamiento

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

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

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 hemodilísis.

Valsartán

Es poco probable que valsartán se elimine mediante hemodilísis.

Hidroclorotiazida

Mecanismo de acción: 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 hipocloremia puede dar lugar a espasmos musculares y arritmia cardíaca. El tratamiento asociado con el uso concomitante de glucocorticoides o determinados medicamentos antiarrítmicos.

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

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones, código ATC: C09D01.
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, valsartán al grupo de los antagonistas de la angiotensina I e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos lazídicos. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo.

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/hidroclorotiazida o 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. Los resultados de los ensayos de los reducciones medias de la presión arterial sistólica/diastólica fueron 39,7/24,7 mmHg con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida 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 produjo el mayor efecto superior en la reducción de la presión arterial sistólica y sistólica a cada uno de los tres tratamientos de combinación dual. Las reducciones en la presión arterial sistólica/diastólica con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida fueron 7,9/5,0 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 iniciar 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<0,001).

En un subgrupo de 283 pacientes en los que se realizó monitorización ambulatoria de la presión arterial, se observaron reducciones clínicas y estadísticamente superiores de la presión arterial sistólica /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 cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, que reduce la resistencia vascular periférica y la presión arterial.

Efectos farmacodinámicos: Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos. Los procesos de amlodipino afectan directamente al músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, provocando una reducción de las presiones arteriales en decubito supino y en bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan, en el tratamiento crónico, de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca 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 tienen lugar a un descenso de la resistencia vascular renal, un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo al administrarse en el rango de dosis terapéutico para animales intactos y humanos, incluso siendo administrado conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

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 vasospástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

Eficacia clínica y seguridad

Uso en pacientes con hipertensión: Se realizó un ensayo clínico de mortalidad-morbilidad a doble ciego y aleatorizado 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, 12,5-25 mg/día de clortalidona en hipertensión de 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) y otra enfermedad cardiovascular ateroesclerótica documentada (tasa global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), lipoproteínas de alta densidad + colesterol <35 mg/dl o <0,96 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 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 cardíaca (componeente 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 todos los se distribuyeron extensamente en los tejidos. Valsartán se une a una elevada proporción a las proteínas séricas (94 97%), principalmente a la albúmina sérica.

Valsartán

Mecanismo de acción: Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II (receptor de acción específico activo por vía oral,Actúa selectivamente sobre el receptor de subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina I I.

Eficacia clínica y seguridad: La administración de valsartán en pacientes con hipertensión sistólica y/o diastólica superior a 160/95 mmHg y el tratamiento basado en clortalidona.

En la mayoría de pacientes, después de la administración de una dosis oral única, se inicia la actividad antihipertensiva hacia las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial a cualquier dosis se suele alcanzar en 2-4 semanas.

Hidroclorotiazida

Mecanismo de acción: El lugar de acción de los diuréticos lazídicos 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 efecto de la comida sobre la liberación de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de los lazídicos consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na+Cl, tal vez completado 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 sodio y la inhibición de la secreción de renina.

Cáncer de piel no-melanoma: En base a los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM. En un estudio de pacientes con hipertensión formada por 71.533 casos de CBC y 8.623 casos de CCE dependientes con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de hidroclorotiazida (≥ 50,00 mg acumulados) se asoció a una odds ratio (OR) ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,026 a 1,61) para el CBC y de 3,196 (IC del 95%: 3,684-31) 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 sólida asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a hidroclorotiazida: 533 casos de cáncer de labio se emparejaron con 85,867 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basado 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).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos clínicos con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida en todos los grupos de la población pediátrica a hipertensión arterial esencial. Otros: **bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)** Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (OlderVets Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON 2 (The Veterans Affairs Nephropathy n Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAL.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañado de evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-2 fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética. Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hipertrofia ventricular izquierda y/o hipertensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAL. En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAL no se deben utilizar en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética. ALTITUDE (AIslikren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir alicikren a una dosis estándar con un inhibidor de la ECA o ARAL 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 alicikren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hipertrofiaesmia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de alicikren que en el de placebo.

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 6-4 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.

Absorción: 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 excrete en la orina.

Distribución: 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 90%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

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 excrete en la orina.

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 (Cmax) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción d' AUC no se acompañaría de una reducción clinicamente 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 acumula un desdoble en plasma de la dosis máxima recomendada en clínica de 160 mg en base a mg/m2) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Eliminación: Valsartán muestra una cinética de eliminación multiplexional (t1/2 <1 h y t1/2 β aproximadamente 6 horas). Valsartán se elimina principalmente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como principio activo inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,162 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

Absorción: La absorción de hidroclorotiazida, después de una dosis oral, es rápida (max de aprox. 2 horas). El aumento en la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

En ratas, a dosis matemáticas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (60 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