

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA**I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA****EXFORGE HCT®****II.- DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Amlodipino, Valsartán, Hidroclorotiazida

III.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido

FORMULACIÓN:

Cada comprimido contiene:

Besilato de Amlodipino equivalente a de Amlodipino	5 mg	10 mg	5 mg	10 mg	10 mg
Valsartán	160 mg	160 mg	160 mg	160 mg	320 mg
Hidroclorotiazida	12.5 mg	12.5 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Excipiente cbp	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de hipertensión esencial

EXFORGE HCT® no está indicado para el tratamiento inicial de la hipertensión. (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).**V.- CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a Amlodipino, Valsartán, Hidroclorotiazida, otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes.
- **EXFORGE HCT®** está contraindicado durante el embarazo (Ver PRECAUCIONES DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).
- Debido al componente Hidroclorotiazida, **EXFORGE HCT®** está contraindicado en pacientes con anuria.
- Uso concomitante de antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), (incluyendo al valsartán), o con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

VI.- PRECAUCIONES GENERALES**Pacientes con hiponatremia o hipovolemia**

En un estudio clínico comparativo realizado en pacientes con hipertensión moderada a grave no complicada, se observó hipotensión excesiva (incluida hipotensión ortostática) en el 1.7% de los pacientes tratados con la dosis máxima de **EXFORGE HCT®** (10/320/25 mg), frente al 1.8% de los que recibieron valsartán/hidroclorotiazida

(320/25 mg), el 0.4% de los tratados con amlodipino/valsartán (10/320 mg) y el 0.2% de los que recibieron hidroclorotiazida/amlodipino (25/10 mg).

Los pacientes con hiponatremia o hipovolemia importantes, por ejemplo los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden presentar raramente hipotensión sintomática tras iniciar el tratamiento con **EXFORGE HCT®**. **EXFORGE HCT®** debe usarse únicamente después de corregir la hiponatremia o hipovolemia existentes; de lo contrario, el tratamiento debe iniciarse con una estricta supervisión médica.

En caso de hipotensión excesiva con **EXFORGE HCT®**, colocar al paciente en posición supina y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede continuarse una vez que se haya estabilizado la presión arterial.

Pacientes con alteración de la función renal

Como **EXFORGE HCT®** contiene hidroclorotiazida, debe usarse con precaución en pacientes con disfunción renal grave (VFG < 30 mL/min). Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con nefropatía crónica. En monoterapia, los diuréticos tiazídicos son ineficaces en caso de disfunción renal grave (VFG < 30 mL/min), pero pueden ser útiles en estos pacientes si se asocian con un diurético de asa, tomando las debidas precauciones (véanse los apartados Dosis y Vía de Administración y Propiedades Farmacocinéticas). No es necesario ajustar la dosis de **EXFORGE HCT®** en pacientes con disfunción renal leve a moderada (VFG ≥ 30 mL/min).

El uso de los ARA, (incluyendo al valsartán) o de IECA's con aliskireno debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min) (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Pacientes con estenosis de la arteria renal

EXFORGE HCT® deberá ser utilizado con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o de estenosis en pacientes mononéfricos debido a que pueden incrementarse la urea sanguínea y la creatinina sérica en estos pacientes.

Pacientes con trasplante renal

Hasta la fecha se carece de experiencia sobre el uso de **EXFORGE HCT®** en pacientes que han recibido recientemente un trasplante de riñón.

Pacientes con alteración de la función hepática.

El valsartán se elimina principalmente en forma intacta por vía biliar, mientras que el amlodipino es objeto de un extenso metabolismo en el hígado. Como **EXFORGE HCT®** contiene valsartán, hidroclorotiazida y amlodipino, se recomienda precaución particular al administrar **EXFORGE HCT®** a pacientes con disfunción hepática o trastornos obstructivos biliares (véanse los apartados DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA).

Angioedema

Se ha reportado angioedema, como hinchazón de la laringe y glotis, que causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua en pacientes tratados con valsartán; algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ACE. **EXFORGE HCT®** debe ser interrumpido inmediatamente en los pacientes que desarrollen angioedema, y no deberá administrarse de nuevo.

Pacientes con insuficiencia cardíaca/ condiciones posteriores al infarto al miocardio.

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

En los pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima

convertidora de angiotensina o con los antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio siempre debe incluir la evaluación de la función renal.

Pacientes con infarto al miocardio agudo.

Puede desarrollarse un empeoramiento de la angina de pecho y del infarto al miocardio agudo después de iniciar o aumentar la dosis de amlodipino, en particular en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva.

Pacientes con estenosis de la aorta y válvula mitral, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica

Al igual que otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución cuando se utiliza amlodipino en pacientes que sufren de estenosis aórtica o mitral, o cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.

Cambios en electrolitos séricos.

La administración de **EXFORGE HCT®** junto con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de sal a base de potasio o de otros fármacos que pueden incrementar las concentraciones de potasio (por ejemplo, la heparina) puede provocar hiperpotasemia, por lo que se requiere precaución al usar estos fármacos. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar la aparición de hipopotasemia o agudizar una hipopotasemia pre-existente. Se requiere precaución al administrar diuréticos tiazídicos a pacientes con afecciones que favorecen la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías que provocan la pérdida de sal y disfunción renal cardiogénica. La administración de **EXFORGE HCT®** debe suspenderse si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos (p.ej. adinamia, parálisis o alteraciones del ECG). Se recomienda corregir la hipopotasemia y la posible hipomagnesemia coexistente antes de iniciar un tratamiento con tiazidas. Se requiere un control periódico de las concentraciones séricas de potasio y magnesio. Es necesario vigilar la aparición de desequilibrios electrolíticos, particularmente del potasio, en todos los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos.

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar la aparición de hiponatremia y de alcalosis hipoclorémica o agudizar una hiponatremia pre-existente. En casos aislados se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). Se recomienda un control regular de las concentraciones séricas de sodio.

Amlodipino-Valsartán-Hidroclorotiazida

En estudios controlados de **EXFORGE HCT®** en pacientes con hipertensión moderada a severa, la incidencia de hipopotasemia (potasio sérico <3.5, Eq/L) a cualquier punto post basal con la dosis máxima de **EXFORGE HCT®** (10/320/25 mg) fue 9.9% comparada con 24.5% con Hidroclorotiazida/Amlodipino (25/10 mg), 6.6% con Valsartán/Hidroclorotiazida (320/25 mg) y 2.7% con Amlodipino/Valsartán (10/320 mg). Un paciente (0.2%) suspendió el tratamiento debido a un evento adverso secundario a hipopotasemia en cada uno de los grupos de **EXFORGE HCT®** e Hidroclorotiazida/Amlodipino. La incidencia de hiperpotasemia (potasio sérico >5.7 mEq/L) fue de 0.4% con **EXFORGE HCT®** comparado con 0.2-0.7% con las terapias duales.

En el estudio controlado de **EXFORGE HCT®**, los efectos opuestos en el metabolismo del potasio de Valsartán 320 mg e Hidroclorotiazida 25 mg producen un balance en el potasio sérico de varios pacientes. En otros pacientes, uno u otros efectos pueden ser dominantes. Deberán realizarse determinaciones periódicas de los electrolitos séricos para detectar posible desequilibrio de electrolitos con intervalos apropiados.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha reportado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Otros desórdenes metabólicos

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa e incrementar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

Como otros diuréticos, la hidroclorotiazida puede elevar las concentraciones séricas de ácido úrico por una menor depuración del mismo, pudiendo provocar o agudizar la hiperuricemia, así como precipitar la gota en los pacientes predispuestos.

Las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y pueden elevar ligeramente el calcio sérico aun en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Dado que la hidroclorotiazida puede elevar las concentraciones séricas de calcio, debe usarse con precaución en los pacientes con hipercalcemia. Una hipercalcemia pronunciada que no responde a la suspensión del diurético tiazídico o que es ≥ 12 mg/dL puede reflejar un proceso hipercalcémico subyacente independiente de la tiazida. Se han observado alteraciones patológicas de la paratiroides en algunos pacientes con hipercalcemia e hipofosfatemia tratados con diuréticos tiazidas durante periodos prolongados. Si ocurre hipercalcemia, es necesario esclarecer el diagnóstico.

Trastornos generales

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

Glaucoma agudo de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrática que provoca miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Entre los síntomas figuran una disminución repentina de la agudeza visual o dolor ocular, normalmente después de unas horas a semanas de tomar el medicamento. Si no se trata, el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede desencadenar la pérdida definitiva de la vista.

La medida principal consiste en suspender la hidroclorotiazida lo más rápidamente posible. Si no se logra controlar la presión intraocular, debe considerarse rápidamente un tratamiento médico o quirúrgico. Los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina constituyen factores de riesgo de desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (RAS)

Se debe tener precaución cuando se administra de forma conjunta ARA II, incluyendo al valsartán, con otros agentes que bloquean el SRA, como los IECA o aliskireno (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Cáncer de piel no melanocítico

Según el registro nacional de cáncer en Dinamarca, en dos estudios epidemiológicos se observó un incremento del riesgo de cáncer de piel no melanocítico (NMSC) (carcinoma basocelular [BCC] y carcinoma de células escamosas [SCC]) a medida que aumenta la dosis acumulada de la exposición a la hidroclorotiazida. Se observa un aumento del riesgo de NMSC con el uso a largo plazo (véase el apartado 11 Farmacología clínica). Las propiedades fotosensibilizadoras de la hidroclorotiazida podrían actuar como mecanismo para el NMSC.

Se debe informar a los pacientes tratados con hidroclorotiazida sobre el riesgo de NMSC 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 NMSC (ver REACCIONES ADVERSAS).

VII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres y hombres en edad fértil

Al igual que cualquier otro fármaco que actúa directamente en el SRAA, **EXFORGE HCT®** no debe utilizarse en mujeres que planeen quedar embarazadas. Los médicos que prescriban medicamentos que actúen sobre la RAAS deben aconsejar a las mujeres en edad fértil acerca del riesgo potencial de estos fármacos durante el embarazo.

Embarazo

Resumen de los riesgos

Al igual que cualquier otro fármaco que actúa directamente en la RAAS, **EXFORGE HCT®** no debe utilizarse durante el embarazo (ver CONTRAINDICACIONES). En vista del modo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no puede descartarse un riesgo para el feto. Se ha informado que la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) —una clase específica de fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)— en los dos últimos trimestres del embarazo puede causar lesiones al feto en desarrollo e incluso su muerte. Además, según datos retrospectivos, el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con un riesgo de malformaciones congénitas. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. Se han notificado abortos espontáneos, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido cuando mujeres embarazadas ingirieron accidentalmente el valsartán.

No hay datos clínicos adecuados del uso de Amlodipino en mujeres embarazadas. En estudios en animales con amlodipino se ha observado toxicidad en la reproducción con dosis 8 veces superiores 10 mg, la dosis máxima recomendada en humanos (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, TERATOGENESIS, MUTAGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). No se conoce el posible riesgo 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 se detecta el embarazo durante el tratamiento, se debe suspender **EXFORGE HCT®** lo antes posible (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, TERATOGENESIS, MUTAGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrio /fetal asociado a enfermedades

La hipertensión durante el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones durante el parto (p. ej., necesidad de cesárea y hemorragia puerperal). La hipertensión aumenta el riesgo fetal de retraso del desarrollo intrauterino y muerte intrauterina.

Riesgo fetal o neonatal

La presencia de oligohidramnios en embarazadas que en el segundo y tercer trimestre de embarazo toman fármacos que afectan el sistema renino-angiotensínico puede dar lugar a una disminución de la función renal fetal, que provoca anuria e insuficiencia renal; hipoplasia pulmonar fetal; deformaciones óseas (incluida hipoplasia craneal); hipotensión y muerte.

En caso de exposición accidental a un tratamiento con ARA, se debe considerar la monitorización fetal pertinente.

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

Datos en animales

Valsartán: El valsartán no ejerció efectos adversos sobre la capacidad reproductora de ratas —tanto machos como hembras— en dosis de hasta 200 mg/kg/d administradas por vía oral, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 18 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso). En los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad materna en las ratas que recibieron dosis de valsartán de 600 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 6 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso) y en los conejos que recibieron dosis de 10 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 0,6 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso). No hubo indicios de toxicidad materna ni fetotoxicidad en ratones hasta una dosis de 600 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 9 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso).

Hidroclorotiazida: La hidroclorotiazida resultó ser no teratogénica y careció de efectos sobre la fecundidad y la concepción. No se observó potencial teratogénico en ninguna de las 3 especies animales utilizadas en los estudios. No hubo fetotoxicidad relacionada con la dosis en dosis orales de 0, 100, 300 y 1000 mg/kg en las ratas. El menor incremento de peso de las crías de rata lactantes se atribuyó a la elevada dosis y los efectos diuréticos de la hidroclorotiazida, con los consiguientes efectos sobre la producción de leche.

Amlodipino: 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.

Valsartán y amlodipino: En un estudio del desarrollo embriofetal realizado en ratas que recibieron dosis de 5:80, 10:160 o 20:320 mg/kg/d de amlodipino/valsartán por vía oral se observaron efectos maternos y fetales relacionados con el tratamiento (retrasos del desarrollo y anomalías en presencia de una toxicidad materna significativa) cuando se administró la dosis elevada de la combinación. 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).

Lactancia

Se desconoce si el valsartán pasa a la leche materna humana. Se ha descrito que el amlodipino es excretado en leche humana. 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 %. Se desconoce el efecto del amlodipino en el lactante. El valsartán se excreta en la leche de ratas lactantes y la hidroclorotiazida se excreta en leche materna. Por lo anterior, no se recomienda el uso de **EXFORGE HCT®** durante la lactancia.

Infertilidad

No hay información sobre los efectos del amlodipino, valsartán o la hidroclorotiazida sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en ratas no mostraron efectos del amlodipino valsartán o la hidroclorotiazida sobre la fertilidad (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, TERATOGENESIS, MUTAGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

VIII.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

El perfil toxicológico de **EXFORGE HCT®** se basa en la experiencia adquirida con **EXFORGE HCT®** y los componentes individuales.

INFORMACIÓN DE EXFORGE HCT®

Se evaluó la seguridad de **EXFORGE HCT®** a su dosis máxima de 10/320/25 mg en un estudio clínico controlado con 2271 pacientes, 582 de los cuales recibieron Valsartán en combinación con Amlodipino e Hidroclorotiazida. No hay nuevas reacciones adversas nuevas que ocurrieran específicamente con **EXFORGE HCT®** adicionales a las que han sido asociadas con los componentes en monoterapia. No se observaron riesgos adicionales a los previamente identificados con el tratamiento a largo plazo. **EXFORGE HCT®** fue generalmente bien tolerado sin especial atención en el género, edad o raza. Los cambios en los parámetros de laboratorio observados con la combinación de **EXFORGE HCT®** fueron menores y consistentes con los mecanismos farmacológicos de acción de los agentes en monoterapia. La presencia de Valsartán en la combinación doble o la combinación triple atenúa el efecto de hipopotasémico de Hidroclorotiazida.

Información adicional sobre los componentes individuales

EXFORGE HCT® puede producir las mismas reacciones adversas que sus componentes individuales, aunque dichas reacciones no se hayan observado en el estudio clínico fundamental.

Amlodipino

Dado que los estudios clínicos con amlodipino se llevaron a cabo en condiciones muy diversas, la tasa de reacciones adversas observada en los estudios clínicos para un fármaco no puede compararse directamente con otro fármaco en los estudios clínicos, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas registradas con amlodipino en monoterapia, independientemente de su asociación causal con el medicamento en estudio, se describen a continuación:

Tabla 1-Reacciones adversas con Amlodipino en monoterapia.

Trastornos sanguíneos y linfáticos	
Muy Raras	Trombocitopenia, Leucopenia
Trastornos del sistema inmune	
Muy Raras	Reacciones Alérgicas
Trastornos Metabólicos y nutricionales	
Muy Raras	Hiperglucemia.
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes	Insomnio, Cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso.	
Frecuentes	Cefalea, somnolencia, mareo
Infrecuentes	Temblores, Hipoestesia, Disgeusia
Muy Raras	Neuropatía periférica, Hipertonía
Trastornos oculares	
Infrecuentes	Trastornos visuales, diplopía
Trastornos del oído	
Infrecuentes	Acúfenos
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Palpitaciones
Muy Raras	Arritmia, Bradicardia, Fibrilación auricular, Taquicardia, Infarto al miocardio.
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Rubefacción
Infrecuentes	Hipotensión
Muy Raras	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuentes	Disnea, Rinitis
Muy Raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, nausea
Infrecuentes	Vómito, Dispepsia, sequedad bucal, estreñimiento, diarrea
Muy Raras	Pancreatitis, Gastritis, Hiperplasia gingival.

Trastornos hepatobiliares	
Muy Raras	Hepatitis, Ictericia
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Infrecuentes	Alopecia, hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea, purpura, decoloración de la piel, fotosensibilidad
Muy Raras	Angioedema, urticaria, eritema multiforme, Síndrome de Steven-Jhonson.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Infrecuentes	Dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuentes	Trastornos de la micción, nocturia, polaquiuria
Trastornos reproductivos y de los senos	
Infrecuentes	Ginecomastia, disfunción eréctil.
Trastornos generales y del sitio de administración	
Frecuentes	Edema, fatiga
Infrecuentes	Astenia, dolor, malestar, dolor en el pecho
Pruebas complementarias	
Infrecuentes	Disminución de peso, aumento de peso
Muy Raras	Incremento de las enzimas hepáticas (en su mayoría consistentes con colestasis).

Valsartán

Las reacciones adversas con valsartán reportadas de los estudios clínicos, la experiencia post-comercialización y los resultados de laboratorio se presentan en la tabla 2 de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas.

No es posible aplicar ninguna frecuencia para todas las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) notificadas solamente de la experiencia post-comercialización y de los datos de laboratorio, y por lo tanto se muestran como de "Frecuencia Desconocida".

Tabla 2 Reacciones adversas con Valsartán en monoterapia.

Trastornos del sistema circulatorio y linfático	
Frecuencia Desconocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmune	
Frecuencia Desconocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y nutricionales	
Frecuencia Desconocida	Potasio elevado en sangre
Trastornos del oído y del laberinto.	
Frecuencia Desconocida	Vértigo
Trastornos vasculares	

Muy raro:	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	
Infrecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Dolor abdominal.
Trastornos hepato biliares	
Frecuencia Desconocida	Elevación de los parámetros hepáticos, incluyendo incremento de la bilirrubina sérica.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Frecuencia Desconocida	Angioedema, dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Frecuencia Desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia Desconocida	Falla e insuficiencia renal, elevación de la creatinina sérica
Trastornos generales y del sitio de administración.	
Infrecuentes	Fatiga

Los siguientes eventos también se han observado durante los estudios clínicos en pacientes hipertensos con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: insomnio, disminución de la libido, faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infecciones virales.

Hidroclorotiazida.

La hidroclorotiazida se prescribe desde hace muchos años, y frecuentemente con dosis mayores que las contenidas en **EXFORGE HCT®**. Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes tratados con diuréticos tiazídicos solos, incluida la hidroclorotiazida:

Tabla 3 Reacciones adversas con la Hidroclorotiazida

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
Frecuencia desconocida	Cáncer de piel no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) (ver PRECAUCIONES GENERALES Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA)
Trastornos del metabolismo y nutricionales	
Muy Frecuentes:	(Principalmente a dosis altas) hipopotasemia, hiperlipidemia.
Frecuentes:	Hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia, apetito disminuido
Raras:	Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y deterioro del estado metabólico diabético
Muy Raras:	Alcalosis hipoclorémica
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Frecuentes:	Urticaria y otras formas de exantema.
Raras:	Reacción por fotosensibilidad.
Muy Raras:	Vasculitis necrosante, necrólisis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas de tipo lupus eritematoso, reactivación del lupus eritematoso cutáneo
Frecuencia Desconocida	Eritema multiforme

Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas leves y vómito.
Raras:	Malestar abdominal, estreñimiento, diarrea
Muy Raras:	Pancreatitis.
Trastornos hepato biliares	
Raras:	Colestasis o ictericia
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática posiblemente agravada por el alcohol, los anestésicos o los sedantes.
Trastornos cardiacos	
Raras:	Arritmias
Trastornos psiquiátricos	
Raras	Trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso.	
Raras:	Cefalea, mareos, depresión, parestesia.
Trastornos oculares	
Raras:	Trastornos visuales particularmente durante la primeras semanas del tratamiento.
Frecuencia Desconocida	Glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos sanguíneos y linfáticos	
Raras:	Trombocitopenia, ocasionalmente con púrpura.
Muy Raras:	Leucopenia, agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea, anemia hemolítica.
Frecuencia Desconocida	Anemia aplásica
Trastornos reproductivos y de los senos	
Frecuentes:	Impotencia.
Trastornos del sistema inmune	
Muy Raras:	Reacciones de hipersensibilidad, dificultad respiratoria que puede incluir neumonitis y edema pulmonar.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia Desconocida	Insuficiencia renal aguda, trastorno renal
Trastornos generales y del sitio de administración	
Frecuencia Desconocida	Pirexia, astenia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Frecuencia Desconocida	Espasmos musculares

IX.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Valsartán/hidroclorotiazida

Pueden producirse las siguientes interacciones farmacológicas con el valsartán o la hidroclorotiazida contenidos en **EXFORGE HCT®**:

Litio: Se han notificado elevaciones reversibles de las concentraciones séricas de litio así como toxicidad con la administración concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II y tiazidas. Como la depuración renal del litio es reducida por las tiazidas, es posible que **EXFORGE HCT®** aumente adicionalmente el riesgo de toxicidad por litio. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración sérica de litio durante la citada administración concomitante.

Amlodipino

Pueden ocurrir las siguientes interacciones farmacológicas con el amlodipino contenido en **EXFORGE HCT®**.

Simvastatina: La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina causó un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la administración de simvastatina en monoterapia. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg al día en pacientes que reciben amlodipino.

Inhibidores de la CYP3A4: La coadministración de una dosis de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino en adultos mayores hipertensos resultó en un aumento de 1.6 veces en la exposición sistémica de amlodipino. Los inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino en mayor medida que el diltiazem. Por lo tanto se debe ejercer precaución cuando se administra amlodipino con inhibidores del CYP3A4.

Jugo de 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 concomitante de 240 ml de jugo de pomelo con una única dosis oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no tuvo efectos significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.

Inductores de la CYP3A4: No hay información disponible sobre los efectos cuantitativos de los inductores de la CYP3A4 sobre el amlodipino. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar el efecto clínico adecuado cuando la amlodipino se administra conjuntamente con inductores de la CYP3A4 (p. ej.; rifampicina, hierba de san Juan [*Hypericum perforatum*]).

En monoterapia, el amlodipino ha sido administrado seguramente con diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, geles de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona, cimetidina, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, antibióticos y fármacos hipoglucemiantes orales.

Valsartán

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el valsartán contenido en **EXFORGE HCT®**

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (RAS) con ARA II, IECA o aliskireno: El uso concomitante de ARA II, incluyendo al valsartán, con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia con una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciben **EXFORGE HCT®** y otros agentes que afectan el RAS (ver PRECAUCIONES GENERALES).

El uso concomitante de los ARA, incluyendo al valsartán, o IECA con aliskireno debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 mL / min) (ver PRECAUCIONES GENERALES).

El uso concomitante de los ARA, incluyendo al valsartán, o IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo 2 (ver CONTRAINDICACIONES).

Potasio: El uso concomitante con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio, u otros fármacos que pueden incrementar los niveles de potasio (heparina, etc.) requieren precaución y monitoreo frecuente de los niveles de potasio.

Antinflamatorios no esteroideos (AINES), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINES puede atenuar el efecto antihipertensivo.

Por otra parte, en los ancianos con hipovolemia (incluyendo los tratados con diuréticos) y con función renal comprometida, la coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINES puede elevar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda supervisar la función renal al iniciar o modificar el tratamiento en los pacientes que están recibiendo valsartán y AINES de manera concomitante.

Transportadores: Los resultados de un estudio in vitro con tejidos hepáticos humanos indican que el valsartán es un sustrato del transportador de absorción hepática OATP1B1 y del transportador de flujo de salida hepático MRP2. La administración conjunta de inhibidores de los transportadores de absorción (rifampicina, ciclosporina) o de los transportadores de salida (ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al valsartán.

En la monoterapia con Valsartán, no se han encontrado interacciones clínicas significativas con los siguientes fármacos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

Hidroclorotiazida

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con la hidroclorotiazida contenida en EXFORGE HCT®:

Otros antihipertensivos: Las tiazidas potencian el efecto de otros antihipertensivos (p.ej. guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la ACE, bloqueadores de los receptores de angiotensina e inhibidores directos de la renina).

Relajantes del músculo esquelético: Las tiazidas, lo cual incluye a la hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético como los derivados del curare.

Medicamentos que afectan las concentraciones séricas de potasio: El efecto hipopotasémico de los diuréticos puede aumentar con la coadministración de diuréticos caluréticos, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos) (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Medicamentos que afectan las concentraciones séricas de sodio: El efecto hiponatémico de los diuréticos puede aumentar con la coadministración de antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración prolongada de estos fármacos (ver PRECAUCIONES GENERALES).

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

Glucósidos digitálicos: La hipopotasemia o hipomagnesemia inducidas por la tiazida pueden propiciar el inicio de arritmias de origen digitálico (véase el apartado PRECAUCIONES GENERALES).

AINes e inhibidores selectivos de la Cox-2: La coadministración de AINE (p.ej. derivados del ácido salicílico, indometacina) puede atenuar el efecto diurético y antihipertensivo de la tiazida contenida en **EXFORGE HCT®**. La hipovolemia concurrente puede conducir a insuficiencia renal aguda.

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

Amantadina: La coadministración de diuréticos tiazídicos (incluida la hidroclorotiazida) puede elevar el riesgo de efectos adversos debidos a la amantadina.

Antineoplásicos (p.ej. ciclofosfamida, metotrexato): La coadministración de diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de los citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Anticolinérgicos: Los anticolinérgicos (p.ej. atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, aparentemente por una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado gástrico. Al contrario, los fármacos procinéticos como la cisaprida pueden reducir la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.

Resinas de intercambio iónico: La colestiramina o el colestipol reducen la absorción de los diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida; sin embargo, el escalonar la administración de la hidroclorotiazida y de la resina de manera que la primera se administre al menos 4 horas antes o de 4 a 6 horas después de las resinas minimizará esta interacción.

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

Ciclosporina: La coadministración de ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones gotosas.

Sales de calcio: La coadministración de diuréticos tiazídicos puede conducir a hipercalcemia por el aumento de la reabsorción tubular de calcio.

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

Metildopa: La literatura científica contiene informes de casos de anemia hemolítica debido a la coadministración de hidroclorotiazida y metildopa.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: La coadministración de diuréticos tiazídicos con alcohol, barbitúricos o narcóticos puede potenciar la hipotensión ortostática.

Aminas presoras: La hidroclorotiazida puede atenuar la respuesta a aminas presoras como la noradrenalina. La importancia clínica de este efecto es dudosa e insuficiente para prohibir su uso.

X-PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Asociación Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida

Los distintos estudios preclínicos de toxicidad realizados en varias especies animales con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida (**EXFORGE HCT®**), no hubo hallazgos que pudieran excluir el uso en dosis terapéuticas de **EXFORGE HCT®** en el ser humano. En los estudios preclínicos de toxicidad en ratas de hasta 13 semanas de duración que utilizaron la asociación de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, se determinó que el grado de exposición en el que no se observan acontecimientos adversos (NOAEL) es de 0.5/8/1.25 mg/kg/día. La administración de dosis más altas de esta asociación ($\geq 2/32/5$ mg/kg/día) provocó una reducción previsible de la masa eritrocitaria (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito y reticulocitos), un aumento de la urea sérica, de la creatinina sérica y del potasio sérico, hiperplasia yuxtaglomerular en el riñón y erosiones focales en el estómago glandular de las ratas. Todos esos cambios fueron reversibles tras un periodo de recuperación de 4 semanas y se consideraron efectos farmacológicos exagerados.

No se han realizado estudios sobre mutagenesis, clastogénesis, desempeño reproductivo o carcinogénesis de la asociación de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida pues no hay indicios de una posible interacción entre estos fármacos, que se comercializan desde hace mucho tiempo.

Amlodipino

El perfil de seguridad del amlodipino ha sido bien establecido, tanto clínico como preclínico. No se observaron hallazgos relevantes en los estudios de carcinogenicidad y mutagenicidad.

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos por 64 días y las hembras por 14 días antes del apareamiento) con dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a una escala de mg/m², con base en el peso del paciente de 50 kg).

El amlodipino ha sido probado de forma individual para mutagenicidad, clastogenicidad, desempeño reproductivo y carcinogenicidad, 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 una variedad de estudios preclínicos de seguridad realizados en varias especies animales, no hubo hallazgos que permitan excluir el uso de dosis terapéuticas de valsartán en humanos. En estudios preclínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg/día de peso corporal) causó una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y hubo evidencia de cambios en la hemodinámica renal (aumento ligero de la urea plasmática e

hiperplasia tubular renal y basofilia en machos) en ratas. Estas dosis en ratas (200 y 600 mg/kg/día) es de aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m² (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día para un paciente de 60 kg). En los monos titíes que recibieron dosis análogas, 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 yuxtaglomerulares del riñón. Todas las alteraciones se atribuyeron a la acción farmacológica del valsartán, que produce una prolongada hipotensión, especialmente en los titíes. Al usar las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos, no parece que la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares del riñón revista importancia alguna.

Toxicidad para la función reproductiva: En un estudio de fecundidad en ratas, el valsartán no ejerció efectos adversos sobre la capacidad reproductora –tanto en los machos como en las hembras— cuando se administró en dosis de hasta 200 mg/kg/día por vía oral, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 18 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso).

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

La hidroclorotiazida ha sido evaluada individualmente para para mutagenicidad, clastogenicidad, desempeño reproductivo y carcinogenicidad, con resultados negativos.

Según los datos experimentales disponibles, la hidroclorotiazida no dio muestras de actividad carcinógena en ratas ni ratones (se han observado tumores hepatocelulares solamente en los ratones macho que recibieron dosis elevadas; su incidencia nunca superó los niveles observados en los animales de referencia históricos). El potencial mutágeno se evaluó en una serie de sistemas experimentales in vivo e in vitro. Aunque se obtuvieron algunos resultados positivos in vitro, todos los estudios in vivo dieron resultados negativos. La hidroclorotiazida potenció la formación inducida por luz ultravioleta A (UVA) de dímeros de pirimidina in vitro y en la piel de los ratones tras el tratamiento oral. Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que no existe potencial mutágeno relevante in vivo, aunque la hidroclorotiazida podría potenciar los efectos genotóxicos de la luz UVA.

Valsartán:Hidroclorotiazida

En una variedad de estudios preclínicos de seguridad realizados en varias especies animales, no hubo hallazgos que excluyen el uso de dosis terapéuticas de la asociación valsartán/ hidroclorotiazida valsartán/ hidroclorotiazida valsartán/ hidroclorotiazida en humanos. Dosis altas de la asociación valsartán/hidroclorotiazida (100:31.25 a 600:187.5 mg/kg de peso corporal) provocaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y hubo evidencia de cambios en la hemodinámica renal (incremento de la urea plasmática de moderada a grave, aumento del potasio y del magnesio plasmáticos y un aumento ligero en el volumen urinario y en los electrolitos, basofilia tubular entre mínima y ligera, e hipertrofia de las arteriolas aferentes con dosis altas). En monos tití (30:9.375 de 400:125 mg / kg), los cambios fueron bastante similares aunque más graves, sobre todo a dosis más altas y en el riñón, donde evolucionaron a una nefropatía, que incluyeron aumento de la urea y la creatinina. En los monos tití también tuvo cambios en la mucosa gastrointestinal en 30: 9.373 a 400: 125 mg/kg. También se observó hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares en ratas y monos titíes. Todos los cambios se considera que son causados por el efecto farmacológico de la asociación valsartán/hidroclorotiazida, que presenta sinergismo (la potencia es aproximadamente diez veces mayor en comparación con valsartán en monoterapia) en lugar de aditivo, produciendo hipotensión prolongada especialmente en monos titíes. A dosis terapéuticas de la asociación valsartán/hidroclorotiazida en humanos, la hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia. Los principales resultados preclínicos de seguridad se atribuyen a la acción farmacológica

de los compuestos que parecen actuar sinérgicamente que evidencian no tener ninguna interacción entre los dos compuestos. En la clínica, las acciones de los dos compuestos son aditivos, y los resultados preclínicos no se han demostrado que tengan alguna importancia clínica. La combinación de valsartán/hidroclorotiazida no se estudió en cuanto a mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad ya que no había evidencia de ninguna interacción entre los dos compuestos.

Amlodipino/Valsartán

En varios estudios preclínicos de seguridad que fueron realizados en animales con la combinación amlodipino/valsartán, no hubo hallazgos que pudieran excluir el uso de las dosis terapéuticas de esta combinación en humanos. Se han llevado a cabo estudios de 13 semanas de duración en los que se administró la asociación a ratas y a titíes, así como estudios en ratas en los que se investigó la toxicidad para el desarrollo embrionofetal.

En un estudio de toxicidad de dosis orales llevado a cabo en ratas durante 13 semanas, se observó inflamación del estómago glandular relacionada con la asociación de amlodipino y valsartán en machos que recibieron dosis $\geq 3/48$ mg/kg/día. No se observaron estos efectos en las ratas hembras que recibieron dosis de $\geq 3/48$ mg/kg/día, ni con ninguna de las dosis utilizadas en el estudio de 13 semanas en titíes, aunque se registró inflamación del intestino grueso sólo en el grupo de titíes que recibió la dosis alta (ningún efecto con dosis $\leq 5/80$ mg/kg/día). Los efectos adversos gastrointestinales observados en los estudios clínicos con Exforge no fueron más frecuentes con la asociación que con las monoterapias respectivas.

No se ha probado la combinación amlodipino/valsartán para mutagenicidad, clastogenicidad, desempeño reproductivo o carcinogenicidad ya que no había evidencia de ninguna interacción entre los dos compuestos.

XI.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

DOSIS

La dosis recomendada es un comprimido al día

En pacientes cuya presión arterial no es adecuadamente controlada con tratamiento combinado, puede cambiarse directamente a la terapia de combinación con **EXFORGE HCT®**.

Por conveniencia, los pacientes que reciben Valsartán, Amlodipino e Hidroclorotiazida en comprimidos separados pueden ser cambiados a **EXFORGE HCT®** conteniendo las mismas dosis de los componentes. En pacientes que experimenten limitaciones de dosis por reacciones adversas en cualquier combinación dual de los componentes de **EXFORGE HCT®** puede ser cambiados a **EXFORGE HCT®** conteniendo una menor dosis de ese componente para alcanzar reducciones similares de la presión arterial.

La dosis puede incrementarse después de dos semanas. El máximo efecto antihipertensivo de **EXFORGE HCT®** es alcanzado en un periodo de dos semanas después del cambio de dosis. La dosis máxima recomendada de **EXFORGE HCT®** es 10/320/25 mg.

Poblaciones Especiales

Pacientes geriátricos (65 años de edad y mayores)

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes mayores de 65 años de edad (ver Farmacocinética y Farmacodinamia). Debe plantearse comenzar el tratamiento con la mínima dosis de amlodipino disponible. La presentación de Exforge HCT con la mínima dosis contiene 5 mg de amlodipino. (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA)

Pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad)

EXFORGE HCT® no es recomendado para su uso en pacientes menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Alteración de la función renal.

Como **EXFORGE HCT®** contiene hidroclorotiazida, está contraindicado en pacientes anúricos (véase el apartado

Contraindicaciones) y debe emplearse con precaución en caso de alteración de la función renal grave (velocidad de filtración glomerular (VFG) < 30 mL/min) (véanse los apartados PRECAUCIONES GENERALES y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). En monoterapia, los diuréticos tiazídicos son ineficaces en caso de alteración de la función renal grave (VFG < 30 mL/min), pero pueden ser útiles en estos pacientes si se asocian con un diurético de asa, tomando las debidas precauciones. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal leve o moderada.

Alteración de la función hepática

Como **EXFORGE HCT®** contiene valsartán, hidroclorotiazida y amlodipino, se requiere un cuidado particular cuando se administre **EXFORGE HCT®** en pacientes con disfunción hepática o con trastornos biliares obstructivos (ver PRECAUCIONES GENERALES Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). Se debe considerar el uso de dosis más baja disponible de amlodipino al comienzo. La dosis más baja de **EXFORGE HCT®** contiene 5 mg de amlodipino.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

EXFORGE HCT® puede ser tomado con o sin alimentos. Se recomienda tomar **EXFORGE HCT®** con un poco de agua.

XII.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se conocen casos de sobredosis con **EXFORGE HCT®**. El principal síntoma de la sobredosis de Valsartán será probablemente la hipotensión pronunciada acompañada de mareo. La sobredosis de Amlodipino puede provocar vasodilatación periférica excesiva y probablemente taquicardia refleja. Se han registrado casos de hipotensión sistémica acentuada y potencialmente duradera, incluso de choque (shock) con desenlace mortal.

La sobredosis de Amlodipino puede causar vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han notificado casos de hipotensión sistémica pronunciada y potencialmente prolongada, incluso con choque (*shock*) y muerte del paciente. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de amlodipino requiere apoyo cardiovascular activo incluyendo monitorización frecuente de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y vigilar el volumen circulatorio y a la producción de orina.

Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre y cuando no exista ninguna contraindicación para su uso. Si la ingestión es reciente, puede considerarse la inducción del vómito o lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha demostrado que disminuye significativamente la absorción del fármaco.

El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

No es probable que Valsartán y Amlodipino se eliminen por hemodiálisis; en cambio, Hidroclorotiazida puede eliminarse por esa vía.

XIII.- PRESENTACIONES

Caja con 14, 28 ó 30 comprimidos

XIV.-LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, ni lactancia.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XV.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**NOVARTIS PHARMA AG.**

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

Deleg. Coyoacán, Ciudad de México, México.

XVI.- NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No.200M2009 SSA IV ®Marca registrada

CDS: 10. Jul.2013, 31. Oct. 2013, 03. Dic.2014, 10-Sep-2018

NPI: 30. JUL.2013, 02.Nov.2013, 01.Ene.2015, Octubre.2018

TN.:2013-PSB/GLC-0621-s, 2013-PSB/GLC-0651-s, 2014-PSB/GLC-0722-s, 2018-PSB/GLC-0940-s