



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

AMLODIPINA - HIDROCLOROTIAZIDA - VALSARTAN

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones.

**Código ATC:** C09DX01.

### Mecanismo de acción

El producto combina tres compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: Amlodipina pertenece al grupo de los antagonistas del calcio, Valsartán al grupo de los antagonistas de la angiotensina II e Hidroclorotiazida (HTC) al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo.

### 3.1. Farmacodinamia

#### Amlodipina

##### Mecanismo de acción

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

##### Efectos farmacodinámicos

Los datos experimentales sugieren que Amlodipina se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardiaco y del 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, Amlodipina produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardiaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

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

### **Valsartán**

#### **Mecanismo de acción**

Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT<sub>1</sub>, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II.

La administración de Valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar a la frecuencia cardíaca.

### **Hidroclorotiazida**

#### **Mecanismo de acción**

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, tal vez compitiendo por el lugar del Cl<sup>-</sup>, 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 aumento consecuente de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

## **3.2. Farmacocinética**

### **Linealidad**

Amlodipina, Valsartán e Hidroclorotiazida muestran una farmacocinética lineal.

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

### **Amlodipina**

#### **Absorción**

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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Distribución**

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

### **Biotransformación**

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

### **Eliminación**

La eliminación de Amlodipina del plasma es bifásica, con una vida media 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 Amlodipina original y el 60% de los metabolitos de Amlodipina se excreta en la orina.

### **Valsartán**

#### **Absorción**

Después de la administración oral de Valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de Valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%. Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a Valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de Valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello Valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.

#### **Distribución**

El volumen de distribución de Valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que Valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

#### **Biotransformación**

Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroximetabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de Valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

#### **Eliminación**

Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial ( $t_{1/2\alpha} < 1h$  y  $t_{1/2\beta}$  aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de Valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La vida media de Valsartán es de 6 horas.





## **Hidroclorotiazida (HCT)**

### **Absorción**

La absorción de la Hidroclorotiazida es rápida (t<sub>max</sub> de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

El efecto de la comida sobre la absorción de Hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la Hidroclorotiazida es del 70%.

### **Distribución**

El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La Hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La Hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

### **Biotransformación**

Hidroclorotiazida se elimina predominantemente como compuesto inalterado.

### **Eliminación**

La Hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de Hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

## **Poblaciones especiales**

### **Pacientes pediátricos** (menores de 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

### **Pacientes de edad avanzada** (65 años o mayores)

El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de Amlodipina es similar en los pacientes jóvenes y en los de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de Amlodipina tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la vida media de eliminación. El AUC sistémico medio de Valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

La exposición sistémica a Valsartán es ligeramente más elevada en personas de edad avanzada en comparación con los jóvenes, pero no ha demostrado tener significado clínico.

Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la Hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

Dado que los tres componentes son igualmente bien tolerados en pacientes jóvenes y de edad avanzada, se recomiendan regímenes posológicos normales.

### **Insuficiencia renal**

La farmacocinética de Amlodipina no se afecta significativamente por una insuficiencia





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a Valsartán.

Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis de inicio habitual.

En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de Hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de Hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. El producto está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis.

### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de Amlodipina. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de Amlodipina, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a Valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debido al componente Valsartán, el compuesto Amlodipina/Valsartán/HCT, está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

En distintos estudios de seguridad preclínicos realizados en varias especies animales con Amlodipina, Valsartán, Hidroclorotiazida, Valsartán/Hidroclorotiazida, Amlodipina/Valsartán y Amlodipina/Valsartán/HCT, no hubo evidencia de toxicidad sistémica o en los órganos diana que afectase de forma adversa el desarrollo de Amlodipina/Valsartán/HCT para uso clínico en humanos.

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

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





## 4. INDICACIONES

Tratamiento de la Hipertensión Arterial en aquellos pacientes que no responden a la terapia combinada de Valsartán/Amlodipina, Valsartán/Hidroclorotiazida o Amlodipina/Hidroclorotiazida, y que ya se encuentran tratados con dosis tituladas de Valsartán, Amlodipina, e Hidroclorotiazida por separado.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

Una vez titulado el paciente, administrar un (1) comprimido al día de las respectivas combinaciones fijas, en el siguiente rango posológico:

Amlodipina 5 mg – 10 mg, Valsartán 160 mg – 320 mg e Hidroclorotiazida 12,5 mg – 25 mg.

### 5.2. Dosis en pacientes especiales

#### **Insuficiencia renal**

Debido al componente Hidroclorotiazida, la administración del compuesto está contraindicada en pacientes con anuria y en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

#### **Insuficiencia hepática**

Debido al componente Valsartán, el compuesto 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 el compuesto no es adecuado para este grupo de pacientes. No se han establecido recomendaciones de dosis de Amlodipina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando a los pacientes hipertensos candidatos con insuficiencia hepática se les cambie al compuesto a dosis fijas, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de Amlodipina.

#### **Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria**

Se dispone de una experiencia limitada de uso del compuesto a dosis fijas, especialmente 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 del compuesto, 10 mg/320 mg/25 mg.

#### **Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)**

Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima del compuesto, 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 a recibir el medicamento compuesto, se debe utilizar la dosis más baja





disponible del componente de Amlodipina.

### **Población pediátrica**

No existe una recomendación de uso específica de este medicamento en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años) para la indicación de hipertensión arterial esencial.

### **5.3. Modo de empleo o forma de administración**

Amlodipina/Valsartán/HCT puede administrarse con o sin alimentos.

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

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Trastornos del sistema sanguíneo y linfático**

Agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea, Hemoglobina y hematocrito disminuidos, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia a veces con purpura, anemia aplásica.

### **Trastornos gastrointestinales**

Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, halitosis, alteración de los hábitos intestinales, estreñimiento, diarrea, disminución del apetito, boca seca, dispepsia, gastritis, hiperplasia gingival, náusea, pancreatitis, vómitos.

### **Trastornos hepato biliares**

Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada, hepatitis, colestasis intrahepática, ictericia.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Anorexia, hipercalcemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, alcalosis hipoclorémica, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, empeoramiento del estado metabólico diabético.

### **Trastornos renales y urinarios**

Creatinina sanguínea elevada, trastorno de la micción, nicturia, poliaquuria, disfunción





renal, insuficiencia renal y deterioro de la función renal.

### **Trastornos cardiovasculares**

Palpitaciones, taquicardia, Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular), infarto de miocardio. Rubor, hipotensión, hipotensión ortostática, flebitis, tromboflebitis, vasculitis,

### **Trastornos del sistema nervioso**

Depresión, insomnio/trastornos del sueño, cambios del estado de ánimo, confusión, incoordinación, mareo, disgeusia, síndrome extrapiramidal, cefalea, hipertonia, letargia, parestesia, neuropatía, neuropatía periférica, somnolencia, síncope, temblor, hipoestesia.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Tos, disnea, Distrés respiratorio, edema pulmonar, neumonitis, rinitis, irritación de la garganta.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Artralgia, dolor de espalda, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, debilidad muscular, mialgias, dolor en las extremidades, edema maleolar.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Alopecia, angioedema, dermatitis bullosa, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, eritema multiforme, exantema, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, prurito, purpura, erupción, decoloración de la piel, urticaria y otras formas de erupción, vasculitis necrotizante y necrosis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Hipersensibilidad

### **Trastornos oculares**

Glaucoma de ángulo cerrado, alteración visual, deterioro visual.

### **Trastornos auditivos**

Tinnitus, vértigo.

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Impotencia, ginecomastia.





## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Abasia, alteraciones de la marcha, astenia, molestia, malestar general, fatiga, dolor en el pecho no cardíaco, edema, dolor, fiebre.

## **Exploraciones complementarias**

Aumento de lípidos, aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento del ácido úrico en sangre, glucosuria, disminución del potasio sanguíneo, aumento del potasio sanguíneo, aumento de peso, pérdida de peso.

“Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos.

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, [www.inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve)”.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

No se han realizado estudios de interacciones de otros medicamentos con Amlodipina/Valsartán/HCT. Es importante tener en consideración que el compuesto de Amlodipina/Valsartán/HCT puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensores.

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 este compuesto a dosis fijas. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de las concentraciones séricas de litio.

No se recomienda la administración conjunta de Amlodipina con toronja o zumo de toronja ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

El uso concomitante de Amlodipina 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 Amlodipina. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes como: Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína,





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

Fosfenitoína, Primidona), Rifampicina, *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) sobre Amlodipina. Sin embargo, se debe tener precaución cuando Amlodipina se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4, debido a que puede producir una reducción en la concentración plasmática de Amlodipina.

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de Amlodipina con 80 mg de Simvastatina da 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 Amlodipina.

Tras la administración intravenosa de Verapamilo y Dantroleno en animales, se observó fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como Amlodipina, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Los AINEs incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos pueden atenuar el efecto antihipertensivo tanto de los antagonistas de la angiotensina II como de la Hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además el uso concomitante de AINEs y la combinación a dosis fijas de Amlodipina/Valsartán/HCT puede llevar a un empeoramiento de la función renal y al incremento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.

Los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que Valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (Rifampicina, Ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica a Valsartán.

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa como: Alcohol, barbitúricos o narcóticos) puede potenciar la hipotensión ortostática.

Las tiazidas, incluyendo Hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la Amantadina.

La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. Atropina, Biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la Cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.

Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales).

Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a Hidroclorotiazida.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

El tratamiento concomitante con Ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.

Las tiazidas, incluyendo Hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. Ciclofosfamida y Metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos adversos, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos.

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados (contrastes yodados). Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la Hidroclorotiazida, está disminuida por las Resinas de intercambio iónico (colestiramina o el colestipol). Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de Hidroclorotiazida y resina de forma que la Hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.

El efecto hipopotasémico de Hidroclorotiazida puede ser aumentado por la administración concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), Anfotericina, Carbenoxolona, Penicilina G y derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de Amlodipina/ Valsartán/ Hidroclorotiazida.

El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos al riesgo de hipopotasemia, la Hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir torsades de pointes, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos (Probenecid, Sulfinpirazona y Alopurinol) ya que la Hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de Probenecid o Sulfinpirazona.

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a Alopurinol.





Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de Hidroclorotiazida y Metildopa.

Las tiazidas, incluyendo Hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare (p. ej. Tubocuramina).

Las tiazidas potencian la acción antihipertensiva de otros fármacos antihipertensivos [p. ej. Guanetidina, Metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas de los canales del calcio, inhibidores de la ECA, ARA II e inhibidores directos de la renina (IDR)].

La Hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas vasopresoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.

La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Amlodipina en crisis hipertensivas. El producto debe suspenderse si se presentan erupciones cutáneas, fiebre, anemia, o pancitopenia, así como polineuritis o hemorragia intestinal.

No se administre concomitantemente con otros diuréticos.

La existencia de la triple combinación en sus diferentes concentraciones y presentaciones de Amlodipina/Valsartán/Hidroclorotiazida, no niega la necesidad de titular las dosis de tales fármacos por separado. El médico tratante debe aumentar las medidas de vigilancia en torno al control individualizado de la tensión arterial y los riesgos asociados.

Pacientes con disfunción hepática y/o renal. Estenosis aórtica.

En pacientes con desequilibrio electrolítico, debe corregirse dicha alteración antes de la administración del producto.

Este producto puede producir desequilibrio electrolítico, por lo que deben realizarse controles frecuentes de electrolitos, especialmente potasio sérico.

Pacientes que reciben administración concomitante con suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros fármacos que pueden ocasionar hiperpotasemia.

Deben realizarse niveles plasmáticos de Carbonato de Litio cuando se administre conjuntamente con este producto.

Asma bronquial. Pacientes en tratamiento con digitálicos.

Puede producir disminución de la tolerancia a la glucosa y aumento del nivel uricémico.





Pacientes diabéticos que reciben tratamiento con Insulina o hipoglicemiantes orales. Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad. Si durante el tratamiento con Amlodipina/Valsartán/HCT aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

La Hidroclorotiazida se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una miopía transitoria aguda y un 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 controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la Penicilina.

## 8.2. Embarazo

No se ha establecido la seguridad de Amlodipina durante el embarazo en humanos. Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). La Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base a los datos disponibles de los componentes, no se recomienda el uso de la combinación durante el embarazo. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## 8.3. Lactancia

No existe información acerca del uso de Valsartán y/o Amlodipina durante la lactancia. La Hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Amlodipina/Valsartán/HCT durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos, a otros derivados de las sulfonamidas, a derivados de la dihidropiridina, o a alguno de los excipientes.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis.

Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuria y pacientes sometidos a





diálisis.

Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

Hipotensión grave.

Shock (incluyendo shock cardiogénico).

Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).

Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Aldosteronismo primario.

Glomerulonefritis.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

No hay experiencia de sobredosis con la combinación a dosis fijas de Amlodipina, Valsartán e HCT. El principal síntoma de sobredosis con Valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con Amlodipina puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Con Amlodipina se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.

La sobredosis con Hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) e hipovolemia como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

### 10.2. Tratamiento

La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de Amlodipina/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.

#### **Amlodipina**

Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico y la administración de carbón activado.

Es poco probable que Amlodipina se elimine mediante hemodiálisis.

#### **Valsartán**

Es poco probable que Valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

#### **Hidroclorotiazida**

No se ha establecido el grado de eliminación por hemodiálisis de la Hidroclorotiazida.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA.

