REF.: RF1410269/20 REG. I.S.P. N° F-26298/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HIPREX V 25/160 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HIPREX V COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
CLORTALIDONA - VALSARTÁN

1. **FORMULACIÓN:**

Cada comprimido recubierto de HIPREX V contiene:

- **HIPREX V** 12,5 mg/160 mg: Clortalidona 12,5 mg, Valsartán 160 mg
- **HIPREX V** 25 mg/160 mg: Clortalidona 25 mg, Valsartán 160 mg

Excipientes: ***(indicar listado cualitativo de excipientes de acuerdo a la fórmula autorizada)***

2. **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

HIPREX V es un medicamento que contiene una combinación de un bloqueador del receptor de angiotensina II (Valsartán: C09CA03) y un diurético tipo tiazida (Clortalidona: C03BA04).

HIPREX V se utiliza para tratar la presión arterial alta (hipertensión):

- Cuando un medicamento para bajar la presión arterial alta no es suficiente.
- Como primer medicamento para bajar la presión arterial alta si su médico decide que es probable que necesite más de un medicamento.

3. **INDICACIONES**

Indicado para el tratamiento de la hipertensión con el fin de disminuir la presión arterial:

- ***En pacientes no controlados en forma adecuada con monoterapia.***
- ***Como terapia inicial en pacientes que sean beneficiados con el uso de la combinación de clortalidona y valsartán.***

La disminución de la presión arterial reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio.
Estos beneficios se han observado en estudios controlados de fármacos antihipertensivos de una amplia variedad de clases farmacológicas, lo que incluye diuréticos tipo tiazida, como Clortalidona, y ARB, como Valsartán. Los pacientes con hipertensión de moderada a grave tienen un riesgo relativamente alto de sufrir eventos cardiovasculares (por ejemplo, accidentes cerebrovasculares, infartos e insuficiencia cardíaca), insuficiencia renal y problemas de visión, por lo que el tratamiento inmediato es clínicamente relevante. Se debe considerar la presión arterial basal del paciente, la meta objetivo y la probabilidad incremental de alcanzar la meta con un producto combinado, como HIPREX V, en comparación con un producto en monoterapia al decidir sobre la terapia inicial. Las metas de presión arterial individual pueden variar en función del riesgo del paciente. El control de la presión arterial alta debe ser parte del manejo integral del riesgo cardiovascular, lo que incluye, según sea adecuado, el control de lípidos, el manejo de la diabetes, la terapia antitrombótica, dejar de fumar, hacer ejercicio y la ingesta limitada de sodio. Muchos pacientes necesitarán más de un fármaco para alcanzar las metas de presión arterial. . El beneficio cardiovascular más grande y constante ha sido la reducción del riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares, pero también se han observado reducciones de los infartos de miocardio y de la mortalidad cardiovascular.

La presión alta sistólica o diastólica provoca un aumento del riesgo cardiovascular, y el aumento del riesgo absoluto por mmHg es mayor a presiones arteriales mayores, de modo que incluso reducciones modestas de la hipertensión grave pueden proporcionar un beneficio sustancial. La reducción del riesgo relativo a partir de la reducción de la presión arterial es similar en las poblaciones con riesgo absoluto variable, por lo que el beneficio absoluto es mayor en los pacientes que se encuentran en mayor riesgo independiente de su hipertensión (por ejemplo, los pacientes con diabetes o hiperlipidemia), y dichos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento más agresivo a una meta de presión arterial más baja.
La elección de HIPREX V como terapia inicial para la hipertensión debe basarse en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos, lo que incluye si es probable que el paciente tolere la dosis inicial de HIPREX V.

4. CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

4.1. ACCION FARMACOLÓGICA

Mecanismo de Acción
Los ingredientes activos de HIPREX V se enfocan en dos mecanismos por separado que participan en la regulación de presión sanguínea.

- *Valsartán*
La angiotensina II está formada a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA, quinasa II). La angiotensina II es el agente presor principal del sistema de renina angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. Valsartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretadores de aldosterona de la angiotensina II bloqueando selectivamente la unión de la angiotensina II con el receptor AT1 en diversos tejidos, como el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. Por lo tanto, su acción es independiente de la vía para la síntesis de la angiotensina II.
También se encuentra un receptor de AT2 en diversos tejidos, pero este receptor no se conoce por estar asociado con la homeostasis cardiovascular. El Valsartán tiene una afinidad 20.000 veces mayor para el receptor AT1 que para el receptor AT2.
El bloqueo del sistema de renina angiotensina con los inhibidores de la ECA, que inhiben la biosíntesis de la angiotensina II de la angiotensina I, se utiliza en gran medida para el tratamiento de la hipertensión. Los inhibidores de la ECA también inhiben la degradación de bradiquinina, una reacción catalizada por la ECA. Debido a que el Valsartán no inhibe la ECA (quinasa II), no debería afectar los niveles de bradiquinina. El bloqueo del receptor de angiotensina II inhibe la respuesta reguladora negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, pero el aumento resultante de actividad de renina plasmática y de los niveles circulantes de angiotensina II no supera el efecto del Valsartán sobre la presión sanguínea.

- *Clortalidona*
La Clortalidona produce diuresis con un aumento en la excreción de sodio y cloruro. El sitio de acción parece ser el túbulo renal distal (parte contorneada temprana), que inhibe la reabsorción de NaCl (antagonizando el cotransportador de Na+-Cl) y promueve la reabsorción de Ca++ (mediante un mecanismo desconocido). La entrega potenciada de Na+ y agua al túbulo recolector cortical y/o la mayor velocidad de flujo llevan a una mayor secreción y eliminación de K+ y H+. Los efectos diuréticos de Clortalidona resultan en una reducción en el volumen de fluido extracelular, volumen de plasma, gasto cardíaco, sodio intercambiable

total, tasa de filtración glomerular y flujo plasmático renal. Si bien el mecanismo de acción de Clortalidona y fármacos relacionados no está totalmente claro, la pérdida de sodio y agua parece brindar una base para su efecto antihipertensivo.

4.2. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

HIPREX V
Se ha demostrado que los comprimidos de HIPREX V son efectivos para disminuir la presión arterial. Tanto el Valsartán como la Clortalidona disminuyen la presión arterial al reducir la resistencia periférica, pero mediante mecanismos complementarios.

Valsartán
El Valsartán inhibe los efectos presores de una infusión de angiotensina II en una manera relacionada con la dosis.

Clortalidona
El efecto diurético de Clortalidona ocurre en aproximadamente 2,6 horas y continúa durante hasta 72 horas.

4.3. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Valsartán
Absorción: El pico de concentración plasmática de Valsartán se alcanza luego de 2-4 horas luego de la toma.

Distribución
Valsartán: El volumen de distribución de Valsartán luego de una administración intravenosa es pequeña (17L), indicando que el Valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. El Valsartán está altamente ligado a las proteínas plasmáticas humanas (>95%), principalmente la albúmina en suero.

Clortalidona: En la sangre total, la Clortalidona está predominantemente unida a la anhidrasa carbónica eritrocitaria. En el plasma, aproximadamente el 75% de Clortalidona está ligado a proteínas plasmáticas, y el 58% del fármaco está ligado a la albúmina. La Clortalidona cruza la barrera de placenta y pasa a la leche materna. Cuando se administró un tratamiento a madres antes y después del nacimiento con 50 mg de Clortalidona a diario, los niveles de Clortalidona en la sangre total del feto fueron de alrededor del 15% de los encontrados en la sangre materna. Las concentraciones de Clortalidona en el líquido amniótico y en la leche materna son de aproximadamente el 4% de las que se encuentran en la sangre materna.

Metabolismo y eliminación
Valsartán: El Valsartán, al administrarse como una solución oral, es principalmente recuperado en la heces (alrededor del 83% de la dosis) y en orina (alrededor del 13%). La recuperación es mayormente como fármaco inalterado, con solo 20% de dosis recuperada como metabolito. El metabolito primario es el valeril 4-hidroxi Valsartán.
Clortalidona: La Clortalidona, al administrarse por sí solo, se elimina del plasma con una vida media de eliminación de entre 42 y 45 horas. La vida media de eliminación permanece sin alteraciones luego de dosis repetidas. La mayoría de una cantidad absorbida de Clortalidona es excretada por los riñones, con una eliminación renal media de 46-70 mL/min. En comparación, el metabolismo y la excreción mediante el

hígado y la bilis juegan un papel menor en la eliminación de la sustancia. Aproximadamente el 60%-70% de la Clortalidona se excreta en la orina y en las heces dentro de las 120 horas, mayormente sin cambios.

5. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de HIPREX V es de 12,5/160 mg tomada por vía oral una vez por día. Si es requerido mayor efecto antihipertensivo luego de la dosis de inicio, esta puede ser incrementada a un máximo de 25/320 mg. HIPREX V puede utilizarse para brindar una disminución de la presión arterial adicional para pacientes no controlados en forma adecuada que estén en tratamiento de monoterapia con diuréticos o ARB. Los pacientes no controlados con Valsartán 160 mg pueden tener una reducción clínica adicional de la presión arterial sistólica/diastólica cuando se cambian a HIPREX V 12,5/160 mg. Los pacientes no controlados con Clortalidona 25 mg pueden tener una reducción clínica adicional de la presión arterial cuando se cambian a HIPREX V 12,5/160 mg.
HIPREX V puede ser utilizado como terapia inicial si es probable que un paciente necesite múltiples fármacos para alcanzar las metas de presión arterial.
Los pacientes valorados en función de los componentes individuales (Valsartán y Clortalidona) pueden recibir la dosis correspondiente de HIPREX V.
HIPREX V puede tomarse con alimentos o sin alimentos.
HIPREX V se puede administrar con otros agentes antihipertensivos, según sea necesario.

Antes de la administración de la dosis
Corregir toda reducción de volumen antes de la administración de HIPREX V, en particular en pacientes con función renal insuficiente o en pacientes tratados con altas dosis de diuréticos *[consultar Advertencias y Precauciones]*.
Los pacientes que experimentan reacciones adversas limitantes de la dosis con Clortalidona pueden cambiar a HIPREX V, en principio con una dosis menor de Clortalidona *[consultar Advertencias y Precauciones].*

6. CONTRAINDICACIONES

No utilizar en pacientes con conocida hipersensibilidad a algunos de los componentes.
HIPREX V está contraindicado en pacientes con **insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min),** anuria [consultar Advertencias y Precauciones].
No administrar productos que contengan aliskireno junto con HIPREX V en pacientes diabéticos *[consultar Interacciones medicamentosas]*.
Embarazo
Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad fetal
HIPREX V
Existe riesgo de teratogenicidad si se utiliza en el primer trimestre.

Valsartán

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo reducen la función renal del feto y aumenta la morbilidad y la muerte fetal y neonatal. Los oligohidramnios resultantes se pueden asociar con hipoplasia pulmonar y deformaciones esqueléticas del feto. Los posibles efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia de cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Si se descubre un embarazo, suspender el uso de HIPREX V lo antes posible *[consultar Uso en Poblaciones Específicas].*

Clortalidona
Las tiazidas cruzan la barrera de la placenta y aparecen en el cordón umbilical. Las reacciones adversas incluyen trombocitopenia e ictericia fetal o neonatal.

Hipotensión en pacientes con reducción de volumen o sal
En pacientes con un sistema renina-angiotensina activado, como los pacientes con reducción de volumen o sal (por ejemplo, aquellos tratados con altas dosis de diuréticos), podría producirse hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento con HIPREX V. Es probable que dichos pacientes no sean buenos candidatos para iniciar la terapia con más de un fármaco; por lo tanto, se debe corregir el volumen antes de la administración de HIPREX V. Si ocurre hipotensión, se debe colocar al paciente en posición supina y, si fuese necesario, se debe realizar una infusión intravenosa de solución salina normal. Una respuesta hipotensiva transitoria no es una contraindicación para un futuro tratamiento, que generalmente se puede continuar sin dificultad alguna una vez que se haya estabilizado la presión sanguínea.

Función renal insuficiente
HIPREX V
Monitorear para detectar el empeoramiento de la función renal en pacientes con insuficiencia renal. Considerar retener o suspender el uso de HIPREX V si la insuficiencia renal progresiva se hace evidente.

Valsartán
Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se pueden anticipar cambios en la función renal en pacientes susceptibles tratados con HIPREX V. En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, estenosis de la arteria renal o reducción de volumen), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina se ha asociado con oliguria o azotemia progresiva y, raramente, con insuficiencia renal aguda y la muerte. Se pueden esperar resultados similares en pacientes tratados con HIPREX V *[consultar Interacciones medicamentosas y Uso en Poblaciones Específicas].*
En estudios de inhibidores de la ECA en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, se han informado aumentos en la creatinina sérica o nitrógeno ureico sanguíneo.

Cambios en la función renal incluyendo falla renal aguda pueden ser causados por fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina y por diuréticos. Aquellos pacientes cuya función renal depende en parte de la actividad del sistema renina-angiotensina (ej. Pacientes con estenosis de la arteria renal, enfermedades crónicas del riñón, falla cardíaca congestiva severa, depleción del volumen) pueden estar en riesgo de desarrollar falla renal aguda con el uso de Valsartán. La función renal de estos pacientes debe ser monitoreada periódicamente. Considere suspender o discontinuar la terapia en pacientes que desarrollen una disminución clínicamente significativa de la función renal.

Clortalidona

En pacientes con enfermedad renal, la Clortalidona puede precipitar la azotemia. Si la insuficiencia renal progresiva se vuelve evidente, según lo indica el nitrógeno ureico sanguíneo, considerar retener o discontinuar la terapia con diuréticos.

Desequilibrios de electrolitos en suero
Los diuréticos tiazídicos pueden causar hiponatremia e hipopotasemia. Los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina pueden causar hipercalemia. La hipopotasemia es una reacción adversa dependiente de la dosis que puede desarrollarse con la Clortalidona. La coadministración de digitálicos puede exacerbar los efectos adversos de la hipopotasemia. Monitorear los electrolitos en suero de manera periódica.
HIPREX V atenúa la hipopotasemia asociada a la Clortalidona.

Hiperuricemia
Clortalidona
Puede ocurrir hiperuricemia o puede precipitarse la gota franca en determinados pacientes que reciben Clortalidona u otros diuréticos tiazídicos.

8. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

HIPREX V
La farmacocinética de Valsartán y Clortalidona no se altera cuando se co-administran otros fármacos. No se han realizados estudios de interacciones medicamentosas con otros fármacos y HIPREX V, aunque sí se han realizado estudios con Valsartán y Clortalidona.

Valsartán
No se han observado interacciones medicamentosas de importancia clínica en los estudios de Valsartán administrado con amlodipina, atenolol, cimetidina, digoxina, furosemida, gliburida, hidroclorotiazida o indometacina. Por lo tanto, se puede usar Valsartán de manera concomitante con estos medicamentos.

Agentes antiinflamatorios no esteroides, incluso inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2)
En los pacientes de edad avanzada, con reducción de volumen (incluso los que se encuentran en terapia diurética) o quienes tienen función renal comprometida, la coadministración de AINE, inclusive los inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluso Valsartán, podría resultar en el deterioro de la función renal, incluso posible insuficiencia renal aguda. En general, estos efectos son reversibles. Se debe monitorear la función renal con regularidad en pacientes que reciben HIPREX V y terapia AINE.
El efecto antihipertensivo de HIPREX V puede ser atenuado por AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina (RAS)
El doble bloqueo del RAS con bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores ECA o aliskireno está asociado a mayores riesgos de hipotensión, hipercalemia y cambios de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. La mayoría de los pacientes que reciben la combinación de dos inhibidores RAS no obtienen ninguno de los beneficios adicionales en comparación con la monoterapia. En general, se debe evitar el uso combinado de inhibidores RAS. Se debe monitorear de cerca la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes que utilizan HIPREX V y otros agentes que afectan el RAS.

No se debe coadministrar aliskireno con HIPREX V en pacientes con diabetes. Se debe evitar el uso de aliskireno con HIPREX V en pacientes con insuficiencia renal (GFR <60 mL/min).

Clortalidona
La eliminación renal del litio se reduce con diuréticos, como la Clortalidona, lo que aumenta el riesgo de toxicidad por litio. Se debe considerar monitorear los niveles de litio cuando se usa HIPREX V.

Litio
Se han informado aumentos en las concentraciones de litio en sangre y toxicidad por litio durante la administración concomitante de litio con agonistas del receptor de angiotensina II. Se debe monitorear los niveles de litio en sangre durante el uso concomitante.

9. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo
El uso de fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo reducen la función renal del feto y aumenta la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Los oligohidramnios resultantes se pueden asociar con hipoplasia pulmonar y deformaciones esqueléticas del feto. Los posibles efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia de cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Si se descubre que la paciente está embarazada, se debe discontinuar HIPREX V lo antes posible. Estos resultados adversos en general se asocian con el uso de estos fármacos en el segundo o tercer trimestre de embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que analizan las anormalidades fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre no han distinguido los fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo apropiado de la hipertensión maternal durante el embarazo es importante para optimizar los resultados para la madre y el feto.
En el caso poco probable que no exista una alternativa apropiada a la terapia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina para un determinado paciente, se debe informar a la madre de los posibles riesgos para el feto. Se debe realizar exámenes por ultrasonido en serie para evaluar el entorno intraamniótico. Si se observan oligohidramnios, se deberá suspender el uso de HIPREX V, a menos que sea para salvarle la vida a la madre. Puede ser conveniente realizar pruebas al feto, según la semana de embarazo. Sin embargo, los médicos y pacientes deben estar al tanto de que quizás, los oligohidramnios pueden no aparecer hasta después de que el feto haya sufrido una lesión irreparable. Se debe observar detenidamente los bebés con antecedentes de exposición *in utero* a HIPREX V en caso de hipotensión, oliguria y hipercalemia *[ver Uso en Poblaciones Específicas].*

Lactancia
Se desconoce si Valsartán se excreta en la leche humana, pero Valsartán se excreta en concentraciones bajas en la leche de las ratas lactantes y los diuréticos tipo tiazida como la Clortalidona se excretan en la leche humana. Debido a la posibilidad de efectos adversos en los lactantes, se deberá tomar una decisión sobre si suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso Pediátrico
No se ha establecido la seguridad y eficacia de HIPREX V en pacientes pediátricos menores de 18 años.
Los neonatos con un antecedente de exposición in utero a HIPREX V:
Si ocurre oliguria o hipotensión, se debe apoyar la presión arterial y la función renal. Es posible que se requieran exanguinotransfusiones o diálisis.

Uso geriátrico
HIPREX V
No se necesita un ajuste de dosis con HIPREX V en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal
HIPREX V
No se ha establecido la seguridad y eficacia de HIPREX V en pacientes con insuficiencia renal severa (eGFR <30 mL/min/1,73 m2). No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60-90 mL/min/1,73 m2) o moderada (eGFR 30-60 mL/min/1,73 m2).

Clortalidona
La Clortalidona puede precipitar la azotemia en pacientes predispuestos.

Insuficiencia hepática
Valsartán
No es necesario el ajuste de dosis para los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el Valsartán en pacientes con insuficiencia hepática grave

Clortalidona
Las alteraciones menores de fluidos y el equilibrio de electrolitos podrían precipitar el coma hepático en pacientes con insuficiencia de la función hepática o enfermedad renal progresiva.

Hipersensibilidad
Existe riesgo de hipersensibilidad al medicamento incluyendo angioedema.

10. EFECTOS ADVERSOS

Las siguientes reacciones adversas potenciales con HIPREX V, Valsartán o Clortalidona y agentes similares se incluyen con mayor detalle en la sección “Advertencias y Precauciones”

- Toxicidad fetal *[consultar Advertencias y Precauciones]*
- Hipotensión en pacientes con reducción de volumen o sal *[consultar Advertencias y Precauciones]*
- Función renal insuficiente *[consultar Advertencias y Precauciones]*
- Hipopotasemia *[consultar Advertencias y Precauciones]*
- Hiperuricemia *[consultar Advertencias y Precauciones]*

11. SOBREDOSIFICACIÓN

Hay disponibles datos limitados relacionados con la sobredosis en humanos.

Valsartán

Los síntomas de sobredosis incluyen hipotensión y taquicardia; bradicardia puede ocurrir por estimulación parasimpática (vagal). Fueron reportados también depresión del nivel de conciencia, colapso circulatorio y shock. Se debe instituir tratamiento soporte si ocurre hipotensión sintomática.
El Valsartán no se remueve del plasma por hemodiálisis.

Clortalidona
Los síntomas de sobredosis aguda incluyen náuseas, debilidad, mareo y alteraciones del equilibrio de electrolitos. La LD50 oral del fármaco en ratones y ratas es mayor a 25.000 mg/kg de peso corporal. No se ha establecido la dosis letal mínima (MLD) en humanos. No existe un antídoto específico, pero se recomienda el lavado gástrico, y luego tratamiento de apoyo. Cuando es necesario, esto puede incluir solución salina-dextrosa con potasio intravenosa, administrada con precaución.

12. CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original.