



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-10839582-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-10839582-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TEMIS LOSTALÓ S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NICORVAS DIUR 80/12,5 y 160/25 / VALSARTÁN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma Farmacéutica y Concentración COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VALSARTÁN 80 mg y 160 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg y 25 mg; aprobada por Certificado N° 56.642.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TEMIS LOSTALÓ S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada NICORVAS DIUR 80/12,5 y 160/25 / VALSARTÁN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma Farmacéutica y Concentración COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VALSARTÁN 80 mg y 160 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg y 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-15315489-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-15315554-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.642, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-10839582-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2022.04.12 17:24:14 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.04.12 17:24:16 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**NICORVAS DIUR 80/12,5 y 160/25**  
**VALSARTÁN / HIDROCLOROTIAZIDA**  
**Comprimidos Recubiertos**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto, contiene:

	<b><u>80/12,5 mg</u></b>		<b><u>160/25 mg</u></b>	
Valsartán	80,00	mg	160,00	mg
Hidroclorotiazida	12,50	mg	25,00	mg
Dióxido de silicio coloidal	1,75	mg	3,50	mg
Crospovidona	9,00	mg	18,00	mg
Estearato de magnesio	4,00	mg	8,00	mg
Cellactose 80	33,835	mg	67,67	mg
Manitol	33,835	mg	67,67	mg
Laurilsulfato de sodio	0,08	mg	0,16	mg
Hipromelosa	4,039	mg	8,077	mg
Dióxido de titanio	0,775	mg	1,549	mg
Polietilenglicol 6000	0,403	mg	0,805	mg
Óxido de hierro rojo	0,035	mg	0,07	mg
Óxido de hierro amarillo	0,005	mg	0,009	mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antagonistas de angiotensina II con diuréticos. Código ATC: C09D A03.

**INDICACIONES**

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos. La combinación de dosis fija de VALSARTÁN D TEMIS está indicada en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con Valsartán o Hidroclorotiazida en monoterapia.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

NICORVAS DIUR debe administrarse con agua, con o sin comida. La dosis recomendada es de 1 comprimido recubierto 1 vez por día de NICORVAS DIUR 80/12,5 mg. Es recomendable el ajuste individual de la dosis de los monocomponentes. En cada caso, debe realizarse el ajuste individual de los monocomponentes hasta la siguiente dosis a fin de reducir el riesgo de hipotensión y de otras reacciones adversas. Cuando se considere clínicamente adecuado puede considerarse un cambio directo de la monoterapia a la combinación fija en aquellos pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con Valsartán o Hidroclorotiazida en monoterapia, siempre y cuando se siga la secuencia recomendada para ajustar la dosis individual de los monocomponentes. La respuesta clínica a NICORVAS DIUR debe evaluarse tras el inicio del tratamiento y si la presión arterial permanece sin controlar, la dosis puede aumentarse mediante el incremento de alguno de los componentes hasta la dosis máxima de 320 mg de Valsartán y 25 mg de Hidroclorotiazida. El efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas. En la mayoría de pacientes, los efectos máximos se observan en 4 semanas. Sin embargo, en algunos pacientes pueden necesitarse 4 a 8 semanas de tratamiento. Esto debe tenerse en cuenta durante el ajuste de la dosis.

### **Poblaciones especiales**

**Insuficiencia renal:** No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina  $\geq 30$  ml/min). Debido al componente Hidroclorotiazida, NICORVAS DIUR está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

**Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de Valsartán no debe superar los 80 mg. NICORVAS DIUR está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Pacientes de edad avanzada:** No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes de edad avanzada.

**Pacientes pediátricos:** No se recomienda la administración de NICORVAS DIUR a menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

#### **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

##### **Valsartán**

Valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT1 con Valsartán pueden estimular al receptor AT2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT1. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT1 y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT1 que por el receptor AT2. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular. Valsartán no inhibe la ECA (también conocida como quinasa II) que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con tos. En los ensayos clínicos en que se comparó Valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ( $P < 0,05$ ) en pacientes tratados con Valsartán que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9% respectivamente). En un ensayo clínico, en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron Valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de los tratados con el inhibidor de la ECA ( $P < 0,05$ ). La administración de Valsartán a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca. En la mayoría de pacientes, tras la administración de una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial suele ocurrir entre la 2ª y 4ª semana con todas las dosis y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Si se añade Hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial. La interrupción brusca de Valsartán no se ha asociado a fenómenos de hipertensión de rebote ni a otros acontecimientos clínicos adversos. En pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2 y microalbuminuria, Valsartán ha demostrado reducir la excreción

urinaria de albúmina. El estudio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) evaluó la reducción de la excreción urinaria de albúmina (EUA) con Valsartán (80-160 mg/1 vez al día) frente a amlodipina (5-10 mg/1 vez al día), en 332 pacientes con diabetes de tipo 2 (edad media: 58 años, 265 hombres) con microalbuminuria (Valsartán: 58 µg/min, amlodipina: 55,4 µg/min), presión arterial normal o elevada y función renal conservada (creatinina en sangre <120 µmol/l). A las 24 semanas, la EUA se redujo (p <0,001) en un 42% (-24,2 µg/min, IC del 95%: -40,4 al -19,1) con Valsartán y aproximadamente en un 3% (-1,7 µg/min, IC del 95%: -5,6 al 14,9) con amlodipina a pesar de las tasas similares de reducción de la presión arterial en ambos grupos. El estudio Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) examinó además, la eficacia de Valsartán para reducir la EUA en 391 pacientes hipertensos (PA: 150/88 mmHg) con diabetes de tipo 2, albuminuria (media: 102 µg/min, 20-700 µg/min) y función renal conservada (creatinina sérica media: 80 µmol/l). Los pacientes fueron randomizados a una de las 3 posologías de Valsartán (160, 320 y 640 mg/1 vez al día) y tratados durante 30 semanas. El objeto del estudio era determinar la dosis óptima de Valsartán para reducir la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2. A las 30 semanas, el cambio porcentual de la EUA se redujo significativamente en un 36% desde la situación basal con Valsartán 160 mg (IC del 95%: 22 al 47%) y en un 44% con Valsartán 320 mg (IC del 95%: 31 al 54%). Se concluyó que 160-320 mg de Valsartán producían reducciones clínicamente relevantes de la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2.

#### **Hidroclorotiazida**

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 aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico. El enlace renina aldosterona está mediado por la angiotensina II, de manera que con la administración concomitante de Valsartán, la reducción de potasio sérico es menos marcada que la observada con la monoterapia con Hidroclorotiazida.

#### **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

##### **Valsartán/Hidroclorotiazida**

La disponibilidad sistémica de la Hidroclorotiazida disminuye en aproximadamente un 30% al administrarse concomitantemente con Valsartán. La cinética de Valsartán no se modifica de manera marcada con la administración concomitante de Hidroclorotiazida. Esta interacción no afecta el uso combinado de Valsartán e Hidroclorotiazida, ya que los ensayos clínicos controlados han demostrado un evidente efecto antihipertensivo, superior al que se obtiene con cada principio activo solo o con la administración de placebo.

### **Valsartán**

**Absorción:** Tras la administración oral de Valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de Valsartán en 2-4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de Valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de Valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por tanto Valsartán puede administrarse con o sin comida.

**Distribución:** El volumen de distribución de Valsartán en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que no se distribuye ampliamente a los tejidos. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

**Biotransformación:** Valsartán no se biotransforma mucho, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilado en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de Valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

**Eliminación:** La cinética de eliminación de Valsartán es multiexponencial ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h y  $t_{1/2\beta}$  aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina principalmente en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis), en su mayor parte como compuesto inalterado. Tras su administración intravenosa, el aclaramiento plasmático es de 2 l/h aproximadamente, y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total). La semivida de Valsartán es de 6 horas.

### **Hidroclorotiazida**

**Absorción:** La absorción de la Hidroclorotiazida es rápida (t<sub>max</sub> de aprox. 2 horas) después de una dosis oral, presentando las formulaciones en suspensión y en comprimidos características de absorción similares. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la Hidroclorotiazida es del 60 al 80%. Se ha observado que la administración concomitante con comida puede tanto aumentar como disminuir la disponibilidad sistémica de la Hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. La magnitud de estos efectos es pequeña y su importancia clínica es mínima. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. La cinética de Hidroclorotiazida no se modifica por la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día.

**Distribución:** La cinética de distribución y de eliminación ha sido generalmente descrita mediante una función biexponencial. 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 1,8 veces el nivel plasmático.

**Eliminación:** Respecto a Hidroclorotiazida, 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. La vida media terminal es de 6-15 hs.

### **Poblaciones especiales**

**Pacientes de edad avanzada:** Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica a Valsartán algo más elevada

que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha mostrado tener ninguna importancia clínica. 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.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con un clearance de creatinina de 30-70 ml/min con la dosis recomendada de Valsartán/Hidroclorotiazida. No se dispone de datos de Valsartán/Hidroclorotiazida administrado en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes sometidos a diálisis. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas plasmáticas y no puede eliminarse por diálisis, mientras que la Hidroclorotiazida sí. El aclaramiento renal de la Hidroclorotiazida consiste en una filtración pasiva y una secreción activa en el túbulo renal. Como es de esperar para un compuesto cuyo aclaramiento se efectúa casi exclusivamente por vía renal, la función renal posee un marcado efecto sobre la cinética de la Hidroclorotiazida.

Insuficiencia hepática: En un ensayo farmacocinético en pacientes con disfunción hepática leve (n=6) a moderada (n=5), la exposición a Valsartán ha demostrado un aumento de aproximadamente el doble en comparación con voluntarios sanos. No se dispone de datos sobre el uso de Valsartán en pacientes con disfunción hepática grave. La enfermedad hepática no afecta de forma significativa la farmacocinética de la Hidroclorotiazida.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a Valsartán, Hidroclorotiazida, a otros medicamentos derivados de la sulfonamida o a alguno de los excipientes.

Segundo y tercer trimestre del embarazo

Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min), anuria.

Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

#### **PRECAUCIONES**

##### **Alteraciones de las concentraciones séricas de electrolitos**

Valsartán: No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Hidroclorotiazida: Se han notificado casos de hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida. Se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de potasio.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica.

Las tiazidas, incluyendo la Hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede conducir a una hipomagnesemia. La excreción de calcio disminuye con los diuréticos tiazídicos, lo que puede dar lugar a hipercalcemia.

Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados en aquellos pacientes sometidos a un tratamiento con diuréticos.

**El uso continuo y prolongado en el tiempo de los diuréticos tiazídicos como la Hidroclorotiazida, podría aumentar en riesgo**

de cáncer cutáneo no melanocítico.

#### **Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen**

En los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, debe observarse si aparecen signos clínicos de desequilibrio de líquidos o electrolitos.

Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con NICORVAS DIUR. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con NICORVAS DIUR.

#### **Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave u otras situaciones clínicas con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona**

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Ej: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda. No se ha establecido el uso de NICORVAS DIUR en pacientes con insuficiencia cardíaca grave crónica. Por tanto, no puede excluirse que debido a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona la administración de NICORVAS DIUR también pueda estar asociada a la alteración de la función renal. NICORVAS DIUR no debe utilizarse en estos pacientes.

#### **Estenosis de la arteria renal**

NICORVAS DIUR no debe utilizarse para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria en pacientes con un único riñón, puesto que en estos pacientes pueden aumentar los niveles de urea en sangre y creatinina en suero.

#### **Hiperaldosteronismo primario**

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con NICORVAS DIUR ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

#### **Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva**

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

#### **Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal con un clearance de creatinina  $\geq 30$  ml/min. Se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico, creatinina y ácido úrico cuando NICORVAS DIUR se utiliza en pacientes con insuficiencia renal.

#### **Transplante renal**

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de NICORVAS DIUR en pacientes que hayan sufrido recientemente un transplante renal.

#### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, NICORVAS DIUR debe utilizarse con precaución.

#### **Lupus eritematoso sistémico**

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

#### **Otras alteraciones metabólicas**

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones



séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales.

Las tiazidas pueden reducir la excreción del calcio en orina y causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas debe discontinuarse antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

#### **Fotosensibilidad**

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad. Si durante el tratamiento 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.

#### **Embarazo**

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

#### **General**

Deberá tenerse precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a Hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Interacciones relacionadas con Valsartán e Hidroclorotiazida**

##### **Uso concomitante no recomendado**

**Litio:** Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tiazidas, incluyendo Hidroclorotiazida. Debido a la ausencia de experiencia en el uso concomitante de Valsartán y litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

##### **Uso concomitante que requiere precaución**

**Otros agentes antihipertensivos:** NICORVAS DIUR puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (Ej: IECA, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio).

**Aminas presoras (Ej: noradrenalina, adrenalina):** Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras que no es suficiente para descartar su uso.

**Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos:** Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los antagonistas de la angiotensina II y de la Hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de NICORVAS DIUR y AINEs puede dar lugar a un deterioro de la función renal y a un aumento de los niveles séricos de potasio. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

### **Interacciones relacionadas con Valsartán**

#### **Uso concomitante no recomendado**

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio: Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con Valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

### **Interacciones relacionadas con Hidroclorotiazida**

#### **Uso concomitante que requiere precaución**

Medicamentos asociados con pérdida de potasio e hipopotasemia (Ej: diuréticos calioréticos, corticosteroides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido salicílico y sus derivados): Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de Hidroclorotiazida-Valsartán. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de la Hidroclorotiazida sobre el potasio sérico.

Debido al riesgo de hipopotasemia, Hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocie con medicamentos que pueden inducir torsades de pointes.

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

Sales de calcio y vitamina D: 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.

Agentes hipoglucemiantes (agentes orales e insulina): El tratamiento con una tiazida puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético. Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a Hidroclorotiazida.

Betabloqueantes: El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia.

Allopurinol: Puede ser necesario un ajuste de la dosis de la medicación uricosúrica ya que la Hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a allopurinol.

Agentes anticolinérgicos (Ej: atropina, biperideno): La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago.

Amantadina: Las tiazidas, incluyendo Hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Agentes citotóxicos (Ej: ciclofosfamida y metotrexato): Las tiazidas, incluyendo Hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

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

Alcohol, anestésicos y sedantes: Puede potenciarse la hipotensión postural.

Metildopa: Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica en pacientes que recibieron un tratamiento concomitante con metildopa e Hidroclorotiazida.

Carbamazepina: Los pacientes a los que se administra Hidroclorotiazida concomitantemente con carbamazepina pueden desarrollar hiponatremia. Por lo tanto, estos pacientes deben ser advertidos respecto a la posibilidad de reacciones hiponatremicas, y por consiguiente, deben ser monitorizados.

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

A continuación, se presentan las reacciones adversas clasificadas por sistemas de órganos notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos o en los hallazgos de laboratorio con Valsartán más Hidroclorotiazida frente a placebo o procedentes de informes de casos individuales postcomercialización. Durante el tratamiento con Valsartán/Hidroclorotiazida pueden aparecer reacciones adversas debidas a la administración de solamente uno de sus componentes, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1:** Frecuencia de reacciones adversas con la combinación de Valsartán/Hidroclorotiazida

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Poco frecuentes	Deshidratación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy raras Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Mareo Parestesia Síncope
<b>Trastornos oculares</b> Poco frecuentes	Visión borrosa
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b> Poco frecuentes	Tinnitus
<b>Trastornos vasculares</b> Poco frecuentes	Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Tos Edema pulmonar no cardiogénico
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Muy raras	Diarrea
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b> Poco frecuentes Muy raras	Mialgia Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b> Frecuencia no conocida	Deterioro de la función renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Poco frecuentes	Fatiga

<b>Exploraciones complementarias</b> Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles séricos de ácido úrico, aumento de la creatinina y de la bilirrubina en suero, hipopotasemia, hiponatremia, elevación de los niveles del nitrógeno ureico en sangre, neutropenia
--	---

**Información adicional sobre los componentes por separado**

Las reacciones adversas previamente notificadas con la administración de uno de los componentes de forma individual también pueden ser reacciones adversas potenciales de la combinación de Valsartán/Hidroclorotiazida, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos o durante el período postcomercialización.

**Tabla 2: Frecuencia de reacciones adversas con Valsartán**

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Frecuencia no conocida	Disminución de los niveles de hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b> Frecuencia no conocida	Otras reacciones de hipersensibilidad /alérgicas incluyendo enfermedad del suero
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles séricos de potasio
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b> Poco frecuentes	Vértigo
<b>Trastornos vasculares</b> Frecuencia no conocida	Vasculitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Poco frecuentes	Dolor abdominal
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Frecuencia no conocida	Angioedema, rash, prurito
<b>Trastornos renales y urinarios</b> Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal

**Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas con Hidroclorotiazida**

La Hidroclorotiazida ha sido prescrita ampliamente durante muchos años, frecuentemente a dosis más altas de las administradas con NICORVAS DIUR. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados con diuréticos tiazídicos en monoterapia, incluyendo Hidroclorotiazida:

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Raras Muy raras	Trombocitopenia, a veces con púrpura Agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b> Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Raras	Depresión, alteraciones del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Raras	Dolor de cabeza
<b>Trastornos cardíacos</b> Raras	Arritmias cardíacas
<b>Trastornos vasculares</b> Frecuentes	Hipotensión postural
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> Muy raras	Distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar

<b>Trastornos gastrointestinales</b> Frecuentes  Raras Muy raras	Pérdida de apetito, ligeras náuseas y vómitos Estreñimiento, molestias gastrointestinales Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>  Raras	Colestasis intrahepática o ictericia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Frecuentes  Raras Muy raras	Urticaria y otras formas de erupción cutánea Fotosensibilización Vasculitis necrotizante y necrosis tóxica epidérmica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b> Frecuentes	Impotencia

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La sobredosis por Valsartán puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de conocimiento, colapso circulatorio y/o shock. Además, los siguientes signos y síntomas pueden presentarse debido a una sobredosis por el componente Hidroclorotiazida: náuseas, somnolencia, hipovolemia, y alteraciones electrolíticas asociadas con arritmias cardíacas y espasmos musculares.

Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas; siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y deben administrarse rápidamente suplementos de sal y de volumen. Valsartán no puede eliminarse por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, pero la Hidroclorotiazida, sí puede depurarse por diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/9247

Hospital Alejandro Posadas: (11)4654-6648/4658-7777

### **PRESENTACIONES**

NICORVAS DIUR 80/12,5 y 160/25: Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

**CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N° 56.642

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178  
(C1285ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico

**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: ../../..**

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**NICORVAS DIUR 80/12,5 y 160/25**  
**VALSARTÁN / HIDROCLOROTIAZIDA**  
**Comprimidos Recubiertos**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto, contiene:

	<b><u>80/12,5 mg</u></b>		<b><u>160/25 mg</u></b>	
Valsartán	80,00	mg	160,00	mg
Hidroclorotiazida	12,50	mg	25,00	mg
Dióxido de silicio coloidal	1,75	mg	3,50	mg
Crospovidona	9,00	mg	18,00	mg
Estearato de magnesio	4,00	mg	8,00	mg
Cellactose 80	33,835	mg	67,67	mg
Manitol	33,835	mg	67,67	mg
Laurilsulfato de sodio	0,08	mg	0,16	mg
Hipromelosa	4,039	mg	8,077	mg
Dióxido de titanio	0,775	mg	1,549	mg
Polietilenglicol 6000	0,403	mg	0,805	mg
Óxido de hierro rojo	0,035	mg	0,07	mg
Óxido de hierro amarillo	0,005	mg	0,009	mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antagonistas de angiotensina II con diuréticos. Código ATC: C09D A03.

**INDICACIONES**

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos. La combinación de dosis fija de VALSARTÁN D TEMIS está indicada en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con Valsartán o Hidroclorotiazida en monoterapia.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

NICORVAS DIUR debe administrarse con agua, con o sin comida. La dosis recomendada es de 1 comprimido recubierto 1 vez por día de NICORVAS DIUR 80/12,5 mg. Es recomendable el ajuste individual de la dosis de los monocomponentes. En cada caso, debe realizarse el ajuste individual de los monocomponentes hasta la siguiente dosis a fin de reducir el riesgo de hipotensión y de otras reacciones adversas. Cuando se considere clínicamente adecuado puede considerarse un cambio directo de la monoterapia a la combinación fija en aquellos pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con Valsartán o Hidroclorotiazida en monoterapia, siempre y cuando se siga la secuencia recomendada para ajustar la dosis individual de los monocomponentes. La respuesta clínica a NICORVAS DIUR debe evaluarse tras el inicio del tratamiento y si la presión arterial permanece sin controlar, la dosis puede aumentarse mediante el incremento de alguno de los componentes hasta la dosis máxima de 320 mg de Valsartán y 25 mg de Hidroclorotiazida. El efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas. En la mayoría de pacientes, los efectos máximos se observan en 4 semanas. Sin embargo, en algunos pacientes pueden necesitarse 4 a 8 semanas de tratamiento. Esto debe tenerse en cuenta durante el ajuste de la dosis.

### **Poblaciones especiales**

**Insuficiencia renal:** No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina  $\geq 30$  ml/min). Debido al componente Hidroclorotiazida, NICORVAS DIUR está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

**Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de Valsartán no debe superar los 80 mg. NICORVAS DIUR está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Pacientes de edad avanzada:** No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes de edad avanzada.

**Pacientes pediátricos:** No se recomienda la administración de NICORVAS DIUR a menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

#### **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

##### **Valsartán**

Valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT<sub>1</sub>, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT<sub>1</sub> con Valsartán pueden estimular al receptor AT<sub>2</sub> que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT<sub>1</sub>. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT<sub>1</sub> y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT<sub>1</sub> que por el receptor AT<sub>2</sub>. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular. Valsartán no inhibe la ECA (también conocida como quinasa II) que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con tos. En los ensayos clínicos en que se comparó Valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ( $P < 0,05$ ) en pacientes tratados con Valsartán que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9% respectivamente). En un ensayo clínico, en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron Valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de los tratados con el inhibidor de la ECA ( $P < 0,05$ ). La administración de Valsartán a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca. En la mayoría de pacientes, tras la administración de una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial suele ocurrir entre la 2<sup>o</sup> y 4<sup>o</sup> semana con todas las dosis y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Si se añade Hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial. La interrupción brusca de Valsartán no se ha asociado a fenómenos de hipertensión de rebote ni a otros acontecimientos clínicos adversos. En pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2 y microalbuminuria, Valsartán ha demostrado reducir la excreción

urinaria de albúmina. El estudio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) evaluó la reducción de la excreción urinaria de albúmina (EUA) con Valsartán (80-160 mg/1 vez al día) frente a amlodipina (5-10 mg/1 vez al día), en 332 pacientes con diabetes de tipo 2 (edad media: 58 años, 265 hombres) con microalbuminuria (Valsartán: 58 µg/min, amlodipina: 55,4 µg/min), presión arterial normal o elevada y función renal conservada (creatinina en sangre <120 µmol/l). A las 24 semanas, la EUA se redujo (p <0,001) en un 42% (-24,2 µg/min, IC del 95%: -40,4 al -19,1) con Valsartán y aproximadamente en un 3% (-1,7 µg/min, IC del 95%: -5,6 al 14,9) con amlodipina a pesar de las tasas similares de reducción de la presión arterial en ambos grupos. El estudio Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) examinó además, la eficacia de Valsartán para reducir la EUA en 391 pacientes hipertensos (PA: 150/88 mmHg) con diabetes de tipo 2, albuminuria (media: 102 µg/min, 20-700 µg/min) y función renal conservada (creatinina sérica media: 80 µmol/l). Los pacientes fueron randomizados a una de las 3 posologías de Valsartán (160, 320 y 640 mg/1 vez al día) y tratados durante 30 semanas. El objeto del estudio era determinar la dosis óptima de Valsartán para reducir la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2. A las 30 semanas, el cambio porcentual de la EUA se redujo significativamente en un 36% desde la situación basal con Valsartán 160 mg (IC del 95%: 22 al 47%) y en un 44% con Valsartán 320 mg (IC del 95%: 31 al 54%). Se concluyó que 160-320 mg de Valsartán producían reducciones clínicamente relevantes de la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2.

#### **Hidroclorotiazida**

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 aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico. El enlace renina aldosterona está mediado por la angiotensina II, de manera que con la administración concomitante de Valsartán, la reducción de potasio sérico es menos marcada que la observada con la monoterapia con Hidroclorotiazida.

#### **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

##### **Valsartán/Hidroclorotiazida**

La disponibilidad sistémica de la Hidroclorotiazida disminuye en aproximadamente un 30% al administrarse concomitantemente con Valsartán. La cinética de Valsartán no se modifica de manera marcada con la administración concomitante de Hidroclorotiazida. Esta interacción no afecta el uso combinado de Valsartán e Hidroclorotiazida, ya que los ensayos clínicos controlados han demostrado un evidente efecto antihipertensivo, superior al que se obtiene con cada principio activo solo o con la administración de placebo.

##### **Valsartán**



**Absorción:** Tras la administración oral de Valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de Valsartán en 2-4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de Valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de Valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por tanto Valsartán puede administrarse con o sin comida.

**Distribución:** El volumen de distribución de Valsartán en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que no se distribuye ampliamente a los tejidos. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

**Biotransformación:** Valsartán no se biotransforma mucho, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilo en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de Valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

**Eliminación:** La cinética de eliminación de Valsartán es multiexponencial ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h y  $t_{1/2\beta}$  aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina principalmente en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis), en su mayor parte como compuesto inalterado. Tras su administración intravenosa, el aclaramiento plasmático es de 2 l/h aproximadamente, y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total). La semivida de Valsartán es de 6 horas.

### **Hidroclorotiazida**

**Absorción:** La absorción de la Hidroclorotiazida es rápida (t<sub>max</sub> de aprox. 2 horas) después de una dosis oral, presentando las formulaciones en suspensión y en comprimidos características de absorción similares. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la Hidroclorotiazida es del 60 al 80%. Se ha observado que la administración concomitante con comida puede tanto aumentar como disminuir la disponibilidad sistémica de la Hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. La magnitud de estos efectos es pequeña y su importancia clínica es mínima. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. La cinética de Hidroclorotiazida no se modifica por la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día.

**Distribución:** La cinética de distribución y de eliminación ha sido generalmente descrita mediante una función biexponencial. 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 1,8 veces el nivel plasmático.

**Eliminación:** Respecto a Hidroclorotiazida, 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. La vida media terminal es de 6-15 hs.

### **Poblaciones especiales**

**Pacientes de edad avanzada:** Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica a Valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha

mostrado tener ninguna importancia clínica. 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.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con un clearance de creatinina de 30-70 ml/min con la dosis recomendada de Valsartán/Hidroclorotiazida. No se dispone de datos de Valsartán/Hidroclorotiazida administrado en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes sometidos a diálisis. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas plasmáticas y no puede eliminarse por diálisis, mientras que la Hidroclorotiazida sí. El aclaramiento renal de la Hidroclorotiazida consiste en una filtración pasiva y una secreción activa en el túbulo renal. Como es de esperar para un compuesto cuyo aclaramiento se efectúa casi exclusivamente por vía renal, la función renal posee un marcado efecto sobre la cinética de la Hidroclorotiazida.

Insuficiencia hepática: En un ensayo farmacocinético en pacientes con disfunción hepática leve (n=6) a moderada (n=5), la exposición a Valsartán ha demostrado un aumento de aproximadamente el doble en comparación con voluntarios sanos. No se dispone de datos sobre el uso de Valsartán en pacientes con disfunción hepática grave. La enfermedad hepática no afecta de forma significativa la farmacocinética de la Hidroclorotiazida.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a Valsartán, Hidroclorotiazida, a otros medicamentos derivados de la sulfonamida o a alguno de los excipientes.

Segundo y tercer trimestre del embarazo

Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min), anuria.

Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

#### **PRECAUCIONES**

##### **Alteraciones de las concentraciones séricas de electrolitos**

Valsartán: No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Hidroclorotiazida: Se han notificado casos de hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida. Se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de potasio.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica.

Las tiazidas, incluyendo la Hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede conducir a una hipomagnesemia. La excreción de calcio disminuye con los diuréticos tiazídicos, lo que puede dar lugar a hipercalcemia.

Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados en aquellos pacientes sometidos a un tratamiento con diuréticos.

El uso continuo y prolongado en el tiempo de los diuréticos tiazídicos como la Hidroclorotiazida, podría aumentar en riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico.

#### **Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen**

En los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, debe observarse si aparecen signos clínicos de desequilibrio de líquidos o electrolitos.

Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con NICORVAS DIUR. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con NICORVAS DIUR.

#### **Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave u otras situaciones clínicas con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona**

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Ej: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda. No se ha establecido el uso de NICORVAS DIUR en pacientes con insuficiencia cardíaca grave crónica. Por tanto, no puede excluirse que debido a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona la administración de NICORVAS DIUR también pueda estar asociada a la alteración de la función renal. NICORVAS DIUR no debe utilizarse en estos pacientes.

#### **Estenosis de la arteria renal**

NICORVAS DIUR no debe utilizarse para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria en pacientes con un único riñón, puesto que en estos pacientes pueden aumentar los niveles de urea en sangre y creatinina en suero.

#### **Hiperaldosteronismo primario**

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con NICORVAS DIUR ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

#### **Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva**

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

#### **Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal con un clearance de creatinina  $\geq 30$  ml/min. Se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico, creatinina y ácido úrico cuando NICORVAS DIUR se utiliza en pacientes con insuficiencia renal.

#### **Transplante renal**

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de NICORVAS DIUR en pacientes que hayan sufrido recientemente un transplante renal.

#### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, NICORVAS DIUR debe utilizarse con precaución.

#### **Lupus eritematoso sistémico**

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

#### **Otras alteraciones metabólicas**

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes

diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales.

Las tiazidas pueden reducir la excreción del calcio en orina y causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas debe discontinuarse antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

#### **Fotosensibilidad**

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad. Si durante el tratamiento 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.

#### **Embarazo**

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

#### **General**

Deberá tenerse precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a Hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Interacciones relacionadas con Valsartán e Hidroclorotiazida**

##### **Uso concomitante no recomendado**

**Litio:** Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tiazidas, incluyendo Hidroclorotiazida. Debido a la ausencia de experiencia en el uso concomitante de Valsartán y litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

##### **Uso concomitante que requiere precaución**

**Otros agentes antihipertensivos:** NICORVAS DIUR puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (Ej: IECA, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio).

**Aminas presoras (Ej: noradrenalina, adrenalina):** Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras que no es suficiente para descartar su uso.

**Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos:** Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los antagonistas de la angiotensina II y de la Hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de NICORVAS DIUR y AINEs puede dar lugar a un deterioro de la función renal y a un aumento de los niveles séricos de potasio. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

## **Interacciones relacionadas con Valsartán**

### **Uso concomitante no recomendado**

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio: Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con Valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

## **Interacciones relacionadas con Hidroclorotiazida**

### **Uso concomitante que requiere precaución**

Medicamentos asociados con pérdida de potasio e hipopotasemia (Ej: diuréticos caliuréticos, corticosteroides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido salicílico y sus derivados): Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de Hidroclorotiazida-Valsartán. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de la Hidroclorotiazida sobre el potasio sérico.

Debido al riesgo de hipopotasemia, Hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocie con medicamentos que pueden inducir torsades de pointes.

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

Sales de calcio y vitamina D: 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.

Agentes hipoglucemiantes (agentes orales e insulina): El tratamiento con una tiazida puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético. Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a Hidroclorotiazida.

Betabloqueantes: El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia.

Allopurinol: Puede ser necesario un ajuste de la dosis de la medicación uricosúrica ya que la Hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a allopurinol.

Agentes anticolinérgicos (Ej: atropina, biperideno): La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago.

Amantadina: Las tiazidas, incluyendo Hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Agentes citotóxicos (Ej: ciclofosfamida y metotrexato): Las tiazidas, incluyendo Hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

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

Alcohol, anestésicos y sedantes: Puede potenciarse la hipotensión postural.

Metildopa: Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica en pacientes que recibieron un tratamiento concomitante con metildopa e Hidroclorotiazida.

Carbamazepina: Los pacientes a los que se administra Hidroclorotiazida concomitantemente con carbamazepina pueden desarrollar hiponatremia. Por lo tanto, estos pacientes deben ser advertidos respecto a la posibilidad de reacciones hiponatremicas, y por consiguiente, deben ser monitorizados.

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

A continuación, se presentan las reacciones adversas clasificadas por sistemas de órganos notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos o en los hallazgos de laboratorio con Valsartán más Hidroclorotiazida frente a placebo o procedentes de informes de casos individuales postcomercialización. Durante el tratamiento con Valsartán/Hidroclorotiazida pueden aparecer reacciones adversas debidas a la administración de solamente uno de sus componentes, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1:** Frecuencia de reacciones adversas con la combinación de Valsartán/Hidroclorotiazida

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Poco frecuentes	Deshidratación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy raras Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Mareo Parestesia Síncope
<b>Trastornos oculares</b> Poco frecuentes	Visión borrosa
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b> Poco frecuentes	Tinnitus
<b>Trastornos vasculares</b> Poco frecuentes	Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Tos Edema pulmonar no cardiogénico
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Muy raras	Diarrea
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b> Poco frecuentes Muy raras	Mialgia Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b> Frecuencia no conocida	Deterioro de la función renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Poco frecuentes	Fatiga

<b>Exploraciones complementarias</b> Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles séricos de ácido úrico, aumento de la creatinina y de la bilirrubina en suero, hipopotasemia, hiponatremia, elevación de los niveles del nitrógeno ureico en sangre, neutropenia
--	---

**Información adicional sobre los componentes por separado**

Las reacciones adversas previamente notificadas con la administración de uno de los componentes de forma individual también pueden ser reacciones adversas potenciales de la combinación de Valsartán/Hidroclorotiazida, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos o durante el período postcomercialización.

**Tabla 2: Frecuencia de reacciones adversas con Valsartán**

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Frecuencia no conocida	Disminución de los niveles de hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b> Frecuencia no conocida	Otras reacciones de hipersensibilidad /alérgicas incluyendo enfermedad del suero
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles séricos de potasio
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b> Poco frecuentes	Vértigo
<b>Trastornos vasculares</b> Frecuencia no conocida	Vasculitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Poco frecuentes	Dolor abdominal
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Frecuencia no conocida	Angioedema, rash, prurito
<b>Trastornos renales y urinarios</b> Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal

**Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas con Hidroclorotiazida**

La Hidroclorotiazida ha sido prescrita ampliamente durante muchos años, frecuentemente a dosis más altas de las administradas con NICORVAS DIUR. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados con diuréticos tiazídicos en monoterapia, incluyendo Hidroclorotiazida:

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Raras Muy raras	Trombocitopenia, a veces con púrpura Agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b> Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Raras	Depresión, alteraciones del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Raras	Dolor de cabeza
<b>Trastornos cardíacos</b> Raras	Arritmias cardíacas
<b>Trastornos vasculares</b> Frecuentes	Hipotensión postural
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> Muy raras	Distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar

<b>Trastornos gastrointestinales</b> Frecuentes  Raras Muy raras	Pérdida de apetito, ligeras náuseas y vómitos Estreñimiento, molestias gastrointestinales Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>  Raras	Colestasis intrahepática o ictericia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Frecuentes  Raras Muy raras	Urticaria y otras formas de erupción cutánea Fotosensibilización Vasculitis necrotizante y necrosis tóxica epidérmica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b> Frecuentes	Impotencia

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La sobredosis por Valsartán puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de conocimiento, colapso circulatorio y/o shock. Además, los siguientes signos y síntomas pueden presentarse debido a una sobredosis por el componente Hidroclorotiazida: náuseas, somnolencia, hipovolemia, y alteraciones electrolíticas asociadas con arritmias cardíacas y espasmos musculares.

Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas; siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y deben administrarse rápidamente suplementos de sal y de volumen. Valsartán no puede eliminarse por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, pero la Hidroclorotiazida, sí puede depurarse por diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/9247

Hospital Alejandro Posadas: (11)4654-6648/4658-7777

### **PRESENTACIONES**

NICORVAS DIUR 80/12,5 y 160/25: Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

**CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N° 56.642

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178  
(C1285ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico

**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: ../../..**





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-10839582 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.17 08:49:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.17 08:49:07 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**NICORVAS DIUR 80/12,5 y 160/25**  
**VALSARTÁN / HIDROCLOROTIAZIDA**  
**Comprimidos Recubiertos**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es NICORVAS DIUR y para qué se utiliza?
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar NICORVAS DIUR
3. Cómo tomar NICORVAS DIUR
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de NICORVAS DIUR
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es NICORVAS DIUR y para qué se utiliza**

NICORVAS DIUR comprimidos recubiertos contiene dos principios activos conocidos como valsartán e hidroclorotiazida. Estos componentes ayudan a disminuir la presión arterial alta (hipertensión).

- Valsartán pertenece a una clase de medicamentos conocidos como “antagonistas de los receptores de la angiotensina II” que ayudan a controlar la presión arterial. La angiotensina II es una sustancia del cuerpo que hace que los vasos sanguíneos se estrechen, causando un aumento de la presión arterial. Valsartán actúa bloqueando el efecto de la angiotensina II. Como consecuencia, los vasos sanguíneos se relajan y la presión arterial disminuye.

- Hidroclorotiazida pertenece a una clase de medicamentos conocidos como diuréticos tiazídicos. Hidroclorotiazida aumenta la diuresis, lo que también disminuye la presión arterial. NICORVAS DIUR se usa para tratar la presión arterial alta que no se controla adecuadamente con el uso de un único componente. La hipertensión aumenta la carga del corazón y de las arterias. Si no se trata, puede dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones. Puede provocar un infarto cerebral, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. La presión arterial alta aumenta el riesgo de ataques cardíacos. La disminución de la presión arterial a valores normales reduce el riesgo de desarrollar estos trastornos.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar NICORVAS DIUR**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar NICORVAS DIUR .

**No tome NICORVAS DIUR :**

- si es alérgico (hipersensible) a valsartán, hidroclorotiazida, derivados de las sulfonamidas (sustancias químicamente relacionadas con la hidroclorotiazida) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si está embarazada de más de 3 meses (en cualquier caso, es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo).

- si sufre una enfermedad de hígado grave, destrucción de los conductos biliares pequeños en el hígado (cirrosis biliar) que conduce a un acúmulo de la bilis en el hígado (colestasis).
- si sufre una enfermedad del riñón grave.
- si no puede producir orina (anuria).
- si está siendo sometido a diálisis.
- si tiene niveles de potasio o sodio en sangre más bajos de lo normal, o si los niveles de calcio en sangre son más altos de lo normal, a pesar del tratamiento.
- si tiene gota.
- si tiene diabetes o insuficiencia renal, y le están tratando con un medicamento para reducir la presión arterial que contiene aliskirén. Si alguna de estas situaciones le afecta, informe a su médico y no tome NICORVAS DIUR .

No tome NICORVAS DIUR si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. En caso de duda, consulte de nuevo con el médico o farmacéutico.

**Tenga especial cuidado con NICORVAS DIUR si:**

- si está utilizando medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en sangre, como la heparina. Su médico puede considerar necesario controlar los niveles de potasio regularmente.
- si tiene los niveles de potasio en sangre bajos.
- si experimenta diarrea o vómitos graves.
- si está tomando dosis altas de un diurético.
- si sufre una enfermedad del corazón grave.
- si tiene insuficiencia cardíaca o ha tenido un ataque al corazón. Siga detenidamente las instrucciones de su médico para empezar el tratamiento.
- si sufre un estrechamiento de la arteria del riñón.
- si se ha sometido recientemente a un trasplante de riñón.
- si sufre hiperaldosteronismo, una enfermedad en la que las glándulas suprarrenales producen demasiada hormona aldosterona. En este caso, no se recomienda NICORVAS DIUR
- si sufre una enfermedad de riñón o de hígado.
  - si ha experimentado hinchazón de la lengua y la cara causada por una reacción alérgica llamada angioedema, cuando tomaba otros medicamentos (incluidos los IECAs), informe a su médico. Si tiene estos síntomas cuando toma NICORVAS DIUR, interrumpa inmediatamente su tratamiento y nunca vuelva a tomarlo.
- si tiene fiebre, erupción cutánea y dolor en las articulaciones, que pueden ser signos de lupus eritematoso sistémico (una conocida enfermedad autoinmune).
- si sufre diabetes, gota, tiene niveles altos de colesterol o triglicéridos en sangre.
  - si ha sufrido previamente una reacción alérgica con el uso de otro medicamento de esta clase para disminuir la presión arterial (antagonistas del receptor de la angiotensina II), o si sufre algún tipo de alergia o asma.
    - si experimenta una pérdida de visión o dolor ocular. Estos podrían ser los síntomas de un aumento de la presión en el ojo y puede suceder durante un período de tiempo que oscila entre varias horas y una semana tras la toma de NICORVAS DIUR. Si no se trata, esto puede llevar a la pérdida permanente de la visión. Usted podría tener más riesgo de desarrollarlo si ha sufrido alergia a la penicilina o a las sulfonamidas anteriormente.
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la hipertensión (presión arterial alta): - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes - aliskirén

- Si ha tenido cáncer de piel o si le aparece una lesión de la piel inesperada durante el tratamiento. El tratamiento con hidroclorotiazida, en particular su uso a largo plazo a dosis altas, puede aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer de piel y labios (cáncer de piel no- melanoma). Proteja la piel de la exposición al sol y a los rayos UV mientras esté tomando NICORVAS DIUR. Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos (por ejemplo, potasio) en sangre a intervalos regulares.

**Tenga en cuenta que:**

- NICORVAS DIUR puede ocasionar un aumento de la sensibilidad de la piel al sol.
- No se recomienda el uso de NICORVAS DIUR en niños y adolescentes (menores de 18 años).
- Debe informar a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. El efecto del tratamiento con NICORVAS DIUR puede verse alterado si se toma junto con ciertos medicamentos. Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones o, en algunos casos, interrumpir el tratamiento de alguno de los medicamentos. Esto es especialmente aplicable a los siguientes medicamentos:
  - litio, un medicamento utilizado para el tratamiento de algunos tipos de enfermedades psiquiátricas.
  - medicamentos o sustancias que pueden aumentar la cantidad de potasio en sangre. Estos incluyen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina.
  - medicamentos que pueden disminuir la cantidad de potasio en sangre, como los diuréticos (medicamentos para orinar), corticoesteroides, laxantes, carbenoxolona, amfotericina o penicilina G.
  - algunos antibióticos (del grupo de la rifampicina), un fármaco utilizado para proteger frente al rechazo en un trasplante (ciclosporina) o un fármaco antirretroviral utilizado para tratar la infección por VIH/SIDA (ritonavir). Estos fármacos pueden aumentar el efecto de NICORVAS DIUR.
  - medicamentos que pueden inducir “torsión de punta” (latidos irregulares del corazón), tales como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para tratar problemas de corazón) y algunos antipsicóticos.
  - medicamentos que pueden reducir la cantidad de sodio en sangre, tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos.
  - medicamentos para tratar la gota, como alopurinol, probenecid, sulfipirazona.
  - vitamina D terapéutica y suplementos de calcio.
  - medicamentos para tratar la diabetes (insulina o hipoglucemiantes orales como la metformina).
  - otros medicamentos para disminuir la presión arterial incluyendo metildopa, IECAs (tales como enalapril, lisinopril, etc.) o aliskirén.
  - medicamentos que aumentan la presión arterial, como la noradrenalina o la adrenalina.
  - digoxina u otros glicósidos digitálicos (medicamentos usados para tratar problemas de corazón).
  - medicamentos que pueden aumentar los niveles de azúcar en sangre, como el diazóxido o los betabloqueantes.
  - medicamentos citotóxicos (usados para tratar el cáncer), como el metotrexato o la ciclofosfamida.
  - medicamentos para el dolor como los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX 2) y el ácido acetilsalicílico en dosis superiores a 3 g.
  - relajantes musculares, como la tubocurarina.
  - medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar una gran variedad de trastornos como los calambres gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, mareos al viajar, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como ayuda para la anestesia).
  - amantadina (medicamento usado para tratar la enfermedad de Parkinson y también para tratar o prevenir determinadas enfermedades causadas por virus).
  - colestiramina y colestipol (medicamentos usados principalmente para tratar niveles altos de lípidos en sangre).
  - ciclosporina, un medicamento usado para evitar el rechazo de órganos trasplantados.

- alcohol, medicamentos para dormir y anestésicos (medicamentos con efecto sedante o para el dolor usados por ejemplo en caso de cirugía).
- medios de contraste yodados (usados para los exámenes de diagnóstico por imagen).

- Debe evitar tomar alcohol hasta que no lo haya consultado a su médico. El alcohol puede disminuir todavía más su presión arterial y/o aumentar la posibilidad de mareos y sensación de debilidad.
- Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar NICORVAS DIUR antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada, y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar NICORVAS DIUR al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.
- Debe informar a su médico si va a iniciar o está en período de lactancia puesto que no se recomienda administrar NICORVAS DIUR a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar de amamantar, especialmente a recién nacidos o prematuros.
- Antes de conducir un vehículo, usar herramientas o manejar máquinas, o llevar a cabo otras actividades que requieran concentración, asegúrese de conocer sus reacciones a los efectos de NICORVAS DIUR. Al igual que muchos otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta, NICORVAS DIUR puede causar, en raras ocasiones, mareos y afectar la capacidad de concentración.

### **3-Cómo tomar NICORVAS DIUR**

Tome siempre este medicamento exactamente como le indique su médico. Esto le ayudará a conseguir los mejores resultados y disminuir el riesgo de efectos adversos. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Las personas con presión arterial alta no notan, a menudo, ningún signo de la enfermedad; muchas se sienten bien. Esto hace que sea muy importante acudir a sus citas con su médico, incluso si se siente bien. Su médico le indicará exactamente cuántos comprimidos de NICORVAS DIUR debe tomar.

Dependiendo de cómo responda usted al tratamiento, su médico puede sugerir aumentar o disminuir la dosis.

- La dosis recomendada de NICORVAS DIUR es de un comprimido al día.
- No cambie la dosis ni interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico.
- Este medicamento se debe tomar a la misma hora todos los días, normalmente por las mañanas.
- Puede tomar NICORVAS DIUR D con o sin alimentos.
- Trague el comprimido con un vaso de agua.

#### **Si olvidó tomar NICORVAS DIUR :**

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No obstante, si es casi la hora de la dosis siguiente, omita la dosis olvidada.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con NICORVAS DIUR**

Si deja su tratamiento con NICORVAS DIUR su hipertensión puede empeorar. No deje de tomar el medicamento a menos que se lo indique su médico.

#### **Si toma más NICORVAS DIUR del que debe**

Si nota un fuerte mareo y/o desmayo, acuéstese y contacte con su médico inmediatamente.

**En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica indicando el medicamento y la cantidad ingerida.**

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/9247

Hospital Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos efectos adversos pueden ser graves y requieren atención médica inmediata. Deberá visitar a su médico inmediatamente si nota síntomas de angioedema, tales como:

- hinchazón en la cara, lengua o faringe.
- dificultad para tragar.
- urticaria y dificultad para respirar.
- enfermedad grave de la piel que causa erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (necrólisis tóxica de la piel).
- disminución de la visión o dolor en los ojos debido a la presión alta (posibles signos de glaucoma de ángulo cerrado agudo).
- fiebre, dolor de garganta, mayor frecuencia de infecciones (agranulocitosis). Estos efectos adversos son muy raros o de frecuencia desconocida. Si experimenta alguno de estos síntomas, deje de tomar NICORVAS DIUR y póngase en contacto con su médico inmediatamente.

#### **Otros efectos adversos incluyen:**

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):*

tos, presión arterial baja, mareos, deshidratación (con síntomas de sed, boca y lengua secas, reducción de la frecuencia de micción, orina de color oscuro, piel seca), dolor muscular, cansancio, hormigueo o entumecimiento, visión borrosa y ruidos (p.ej. pitidos o zumbidos) en los oídos.

*Muy raros (pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas):*

mareos, diarrea, dolor en las articulaciones. Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): dificultad al respirar, disminución severa de la diuresis, nivel bajo de sodio en sangre (que, en casos graves, puede provocar cansancio, confusión, fasciculación muscular y/o convulsiones), nivel bajo de potasio en sangre (a veces con debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal), nivel bajo de células blancas en sangre (con síntomas como fiebre, infecciones en la piel, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones, debilidad), aumento del nivel de bilirrubina en sangre (que, en casos graves, puede provocar que la piel y los ojos se pongan amarillos), aumento del nivel de nitrógeno ureico y creatinina en sangre (que pueden indicar un funcionamiento anormal del riñón), aumento del nivel de ácido úrico en sangre (que, en casos graves, puede desencadenar un ataque de gota) y síncope (desmayo).

**Los siguientes efectos adversos se han observado con medicamentos que contienen valsartán o hidroclorotiazida por separado:**

#### **Valsartán**

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):*

sensación de rotación y dolor abdominal. Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): ampollas en la piel (signo de dermatitis ampollosa), erupción cutánea con o sin picor (junto con alguno de los siguientes signos o síntomas: fiebre, dolor en las articulaciones, dolor muscular, inflamación de los nódulos linfáticos y/o síntomas similares a los de la gripe), erupción

cutánea, manchas rojo-púrpura, fiebre, picor (síntomas de inflamación de los vasos sanguíneos), nivel bajo de plaquetas (a veces con sangrado o contusiones más frecuentes de lo habitual), nivel elevado de potasio en sangre (a veces con espasmos musculares, ritmo cardiaco anormal), reacciones alérgicas (con síntomas como erupción cutánea, picor, urticaria, dificultad al respirar o tragar, mareo), hinchazón principalmente de la cara y la garganta, erupción cutánea, picazón, elevación de los valores de la función hepática, disminución del nivel de hemoglobina y reducción del porcentaje de glóbulos rojos en la sangre (que, en casos graves, pueden ocasionar una anemia), insuficiencia renal, nivel bajo de sodio en sangre (que, en casos graves, puede provocar cansancio, confusión, fasciculación muscular y/o convulsiones).

#### ***Hidroclorotiazida***

*Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):*

niveles bajos de potasio en sangre y aumento de lípidos en sangre.

*Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):*

niveles bajos de sodio en sangre, niveles bajos de magnesio en sangre, niveles altos de ácido úrico en sangre, erupción cutánea con picazón y otros tipos de erupción, disminución del apetito, vómitos y náuseas leves, mareos, mareo al levantarse e incapacidad de alcanzar o mantener una erección.

*Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):*

hinchazón y ampollas en la piel (debido a una mayor sensibilidad al sol), niveles altos de calcio en sangre, niveles altos de azúcar en sangre, azúcar en orina, empeoramiento del estado metabólico diabético, estreñimiento, diarrea, molestias en el estómago o intestinos, alteraciones del hígado que pueden aparecer junto con la piel y los ojos amarillos, latido irregular del corazón, dolor de cabeza, alteraciones del sueño, depresión, nivel bajo de plaquetas (a veces con sangrado o contusiones bajo la piel), mareos, hormigueo o adormecimiento y alteración de la visión.

*Muy raros (pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas):*

inflamación de los vasos sanguíneos con síntomas como erupción cutánea, manchas rojo púrpura, fiebre (vasculitis), erupción, picazón, urticaria, dificultad al respirar o tragar, mareos (reacciones de hipersensibilidad), erupción en la cara, dolor en las articulaciones, trastornos musculares, fiebre (lupus eritematoso), dolor fuerte en la parte superior del abdomen (pancreatitis), dificultad para respirar con fiebre, tos, respiración sibilante, falta de aliento (neumonitis y edema pulmonar), piel pálida, fatiga, falta de aliento, orina de color oscuro (anemia hemolítica), fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (leucopenia), confusión, fatiga, tirones musculares y espasmos, respiración rápida (alcalosis hipoclorémica).

*Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):*

debilidad, contusiones e infecciones frecuentes (anemia aplásica), disminución importante de la producción de orina (posibles signos de alteración renal o fallo renal), erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (posibles signos de eritema multiforme), espasmos musculares, fiebre (pirexia), debilidad (astenia) y cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma).

#### **5. Conservación de NICORVAS DIUR**

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

#### **6. Contenido del envase e información adicional**

NICORVAS DIUR 80/12,5 y 160/25: Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

#### **Formula**

Cada comprimido recubierto contiene:

	<b>80/12,5 mg</b>	<b>160/25 mg</b>
Valsartán	80,00 mg	160,00 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg	25,00 mg

#### **Excipientes**

Dióxido de silicio coloidal, Crospovidona, Estearato de magnesio, Cellactose 80 , Manitol, Laurilsulfato de sodio, Hipromelosa, Dióxido de titanio , Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo c.s.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N°

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., ZEPITA 3178 (C1285ABF), CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dr. Pablo Stahl - Farmacéutico.

Fecha de la última revisión:...../...../.....

  
anmat  
STAHL Pablo Ricardo  
CUIL 20176341786





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-10839582 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.17 08:49:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.17 08:49:15 -03:00