



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-140895284-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-140895284-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HIPREX DUO 12,5 mg - 160 mg; HIPREX DUO 25 mg - 160 mg y HIPREX DUO 25 mg - 320 mg / CLORTALIDONA – VALSARTÁN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLORTALIDONA 12,5 mg – VALSARTÁN 160 mg; CLORTALIDONA 25 mg – VALSARTÁN 160 mg y CLORTALIDONA 25 mg – VALSARTÁN 320 mg; aprobada por Certificado N° 59.475.

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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada HIPREX DUO 12,5 mg - 160 mg; HIPREX DUO 25 mg - 160 mg y HIPREX DUO 25 mg - 320 mg / CLORTALIDONA – VALSARTÁN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLORTALIDONA 12,5 mg – VALSARTÁN 160 mg; CLORTALIDONA 25 mg – VALSARTÁN 160 mg y CLORTALIDONA 25 mg – VALSARTÁN 320 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-09093837-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-09093614-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.475, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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-2023-140895284-APN-DGA#ANMAT

Js

rp

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María  
Date: 2024.02.06 17:12:15 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.06 17:12:17 -03:00



## **PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR**

**HIPREX DUO®**  
**CLORTALIDONA**  
**VALSARTAN**  
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

### **FORMULA:**

**Cada comprimido recubierto de HIPREX DUO® contiene:**

**HIPREX DUO 12,5 mg/160 mg:** Clortalidona 12,5 mg, Valsartan 160 mg

Excipientes: Dioxido de silicio coloidal, Polivinilpirrolidona reticulada, Crospovidona Micronizada, Polivinilpirrolidona, Celulosa microcristalina pH 102, Estearato de Magnesio, HP Opadry 85F28751, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, c.s.

**HIPREX DUO 25 mg/160 mg:** Clortalidona 25 mg, Valsartan 160 mg

Excipientes: Dioxido de silicio coloidal, Polivinilpirrolidona reticulada, Crospovidona Micronizada, Polivinilpirrolidona, Celulosa microcristalina pH 102, Estearato de Magnesio, HP Opadry 85F28751, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, c.s.

**HIPREX DUO 25 mg/320 mg:** Clortalidona 25 mg, Valsartan 320 mg

Excipientes: Dioxido de silicio coloidal, Polivinilpirrolidona reticulada, Crospovidona Micronizada, Polivinilpirrolidona, Celulosa microcristalina pH 102, Estearato de Magnesio, HP Opadry 85F28751, Óxido de hierro rojo, c.s.

**La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir el comprimido en dosis iguales.**

### **ACCION TERAPEUTICA**

Combinación de un bloqueador del receptor de angiotensina II (valsartan: C09CA03) y un diurético tipo tiazida (clortalidona: C03BA04).

### **INDICACIONES**

HIPREX DUO es un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB) y un producto combinado diurético tipo tiazida, indicado para el tratamiento de la hipertensión con el fin de disminuir la presión arterial:

- En pacientes no controlados en forma adecuada con monoterapia
- Como terapia inicial en pacientes que, probablemente, necesiten múltiples fármacos que los ayuden a cumplir con sus metas de presión arterial.

La disminución de la presión arterial reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio.

Estos beneficios se han observado en estudios controlados de fármacos antihipertensivos de una amplia variedad de clases farmacológicas, lo que incluye diuréticos tipo tiazida, como clortalidona, y ARB, como valsartan. Los pacientes con hipertensión de moderada a grave tienen un riesgo relativamente alto de sufrir eventos cardiovasculares (por ejemplo, accidentes cerebrovasculares, infartos e insuficiencia cardíaca), insuficiencia renal y problemas de visión, por lo que el tratamiento inmediato es clínicamente relevante. Se debe considerar la presión arterial basal del paciente, la meta objetivo y la probabilidad incremental de alcanzar la meta con un producto combinado, como HIPREX DUO, en comparación con un producto en monoterapia al decidir sobre la terapia inicial. Las metas de presión arterial individual pueden variar en función del riesgo del paciente. El control de la presión arterial alta debe ser parte del manejo integral del riesgo cardiovascular, lo que incluye, según sea adecuado, el control de lípidos, el manejo de la diabetes, la terapia antitrombótica, dejar de fumar, hacer ejercicio y la ingesta limitada de sodio. Muchos pacientes necesitarán más de un fármaco para alcanzar las metas de presión arterial. El beneficio cardiovascular más grande y constante ha sido la reducción del riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares, pero también se han observado reducciones de los infartos de miocardio y de la mortalidad cardiovascular.



La presión alta sistólica o diastólica provoca un aumento del riesgo cardiovascular, y el aumento del riesgo absoluto por mmHg es mayor a presiones arteriales mayores, de modo que incluso reducciones modestas de la hipertensión grave pueden proporcionar un beneficio sustancial. La reducción del riesgo relativo a partir de la reducción de la presión arterial es similar en las poblaciones con riesgo absoluto variable, por lo que el beneficio absoluto es mayor en los pacientes que se encuentran en mayor riesgo independiente de su hipertensión (por ejemplo, los pacientes con diabetes o hiperlipidemia), y dichos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento más agresivo a una meta de presión arterial más baja.

La elección de HIPREX DUO como terapia inicial para la hipertensión debe basarse en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos, lo que incluye si es probable que el paciente tolere la dosis inicial de HIPREX DUO.

## **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS**

### **ACCION FARMACOLOGICA**

#### **Mecanismo de Acción**

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

#### *Valsartan*

La angiotensina II está formada a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA, quinasa II). La angiotensina II es el agente presor principal del sistema de renina angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. El valsartan bloquea los efectos vasoconstrictores y secretadores de aldosterona de la angiotensina II bloqueando selectivamente la unión de la angiotensina II con el receptor AT1 en diversos tejidos, como el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. Por lo tanto, su acción es independiente de la vía para la síntesis de la angiotensina II.

También se encuentra un receptor de AT2 en diversos tejidos, pero este receptor no se conoce por estar asociado con la homeostasis cardiovascular. El valsartan tiene una afinidad 20.000 veces mayor para el receptor AT1 que para el receptor AT2.

El bloqueo del sistema de renina angiotensina con los inhibidores de la ECA, que inhiben la biosíntesis de la angiotensina II que bloquea selectiva- y competitivamente el receptor AT1 se utiliza en gran medida para el tratamiento de la hipertensión. Los inhibidores de la ECA también inhiben la degradación de bradiquinina, una reacción catalizada por la ECA. Debido a que el valsartan no inhibe la ECA (quinasa II), no debería afectar los niveles de bradiquinina. El bloqueo del receptor de angiotensina II inhibe la respuesta reguladora negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, pero el aumento resultante de actividad de renina plasmática y de los niveles circulantes de angiotensina II no supera el efecto del valsartan sobre la presión sanguínea.

#### *Clortalidona*

La clortalidona produce diuresis con un aumento en la excreción de sodio y cloruro. El sitio de acción parece ser el túbulo renal distal (parte contorneada temprana), que inhibe la reabsorción de NaCl (antagonizando el cotransportador de Na<sup>+</sup>-Cl) y promueve la reabsorción de Ca<sup>++</sup> (mediante un mecanismo desconocido). La entrega potenciada de Na<sup>+</sup> y agua al túbulo recolector cortical y/o la mayor velocidad de flujo llevan a una mayor secreción y eliminación de K<sup>+</sup> y H<sup>+</sup>. Los efectos diuréticos de clortalidona resultan en una reducción en el volumen de fluido extracelular, volumen de plasma, gasto cardíaco, sodio intercambiable total, tasa de filtración glomerular y flujo plasmático renal. Si bien el mecanismo de acción de clortalidona y fármacos relacionados no está totalmente claro, la pérdida de sodio y agua parece brindar una base para su efecto antihipertensivo.

## **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

### **HIPREX DUO**



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

#### *Valsartan*

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

#### *Clortalidona*

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

### **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

#### *Valsartan*

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

#### *Distribución*

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

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

#### *Metabolismo y eliminación*

*Valsartan:* El valsartan, al administrarse como una solución oral, es principalmente recuperado en la heces (alrededor del 83% de la dosis) y en orina (alrededor del 13%). La recuperación es mayormente como fármaco inalterado, con solo 20% de dosis recuperada como metabolito. El metabolito primario es el valeril 4-hidroxi valsartan.

*Clortalidona:* La clortalidona, al administrarse por sí solo, se elimina del plasma con una vida media de eliminación de entre 42 y 45 horas. La vida media de eliminación permanece sin alteraciones luego de dosis repetidas. La mayoría de una cantidad absorbida de clortalidona es excretada por los riñones, con una eliminación renal media de 46-70 mL/min. En comparación, el metabolismo y la excreción mediante el hígado y la bilis juegan un papel menor en la eliminación de la sustancia. Aproximadamente el 60%-70% de la clortalidona se excreta en la orina y en las heces dentro de las 120 horas, mayormente sin cambios.

### **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis inicial recomendada de HIPREX DUO es de 12,5/160 mg tomada por vía oral una vez por día. Si es requerido mayor efecto antihipertensivo luego de la dosis de inicio, esta puede ser incrementada a un máximo de 25/320 mg. HIPREX DUO puede utilizarse para brindar una disminución de la presión arterial adicional para pacientes no controlados en forma adecuada que estén en tratamiento de monoterapia con diuréticos o ARB. Los pacientes no controlados con valsartan 160 mg pueden tener una reducción clínica adicional de la presión arterial sistólica/diastólica cuando se cambian a HIPREX DUO 12,5/160 mg. Los pacientes no controlados con clortalidona 25 mg pueden tener una reducción clínica adicional de la presión arterial cuando se cambian a HIPREX DUO 12,5/160 mg.



HIPREX DUO puede ser utilizado como terapia inicial si es probable que un paciente necesite múltiples fármacos para alcanzar las metas de presión arterial.

Los pacientes valorados en función de los componentes individuales (Valsartan y Clortalidona) pueden recibir la dosis correspondiente de HIPREX DUO.

HIPREX DUO puede tomarse con alimentos o sin alimentos.

HIPREX DUO se puede administrar con otros agentes antihipertensivos, según sea necesario.

#### **Antes de la administración de la dosis**

Corregir toda reducción de volumen antes de la administración de HIPREX DUO, en particular en pacientes con función renal insuficiente o en pacientes tratados con altas dosis de diuréticos [*consultar Advertencias y Precauciones*].

Los pacientes que experimentan reacciones adversas limitantes de la dosis con clortalidona pueden cambiar a HIPREX DUO, en principio con una dosis menor de clortalidona [*consultar Advertencias y Precauciones*].

#### **CONTRAINDICACIONES**

- No utilizar en pacientes con conocida hipersensibilidad a algunos de los componentes.
- HIPREX DUO está contraindicado en pacientes con anuria [*consultar Advertencias y Precauciones*], insuficiencia renal y/o hepática severa, cirrosis biliar, colestasis, hiponatremia e hipokalemia refractaria, hipercalcemia y/o hiperuricemias sintomáticas.
- No administrar productos que contengan aliskireno junto con HIPREX DUO en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) [*consultar Interacciones con otros medicamentos*].
- Segundo y tercer trimestre del embarazo

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Toxicidad fetal**

##### **HIPREX DUO**

Existe riesgo de teratogenicidad si se utiliza en el primer trimestre. No se recomienda su administración durante el embarazo

##### **Valsartan**

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

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

##### **Clortalidona**

Como todos los diuréticos, no previene el desarrollo de la toxemia (preeclamsia) del embarazo y o hay evidencia satisfactoria de que sea útil en el tratamiento de la toxemia desarrollada.

Como otros diuréticos puede causar hipoperfusión placentaria. Al entrar en la circulación puede causar alteraciones electrolíticas. Se han informado casos de trombocitopenia fetal, depresión de la médula ósea fetal e ictericia fetal y neonatal con diuréticos tiazídicos.

Las tiazidas cruzan la barrera de la placenta y aparecen en el cordón umbilical. No se recomienda su uso en la lactancia.

##### **Hipotensión en pacientes con reducción de volumen o sal**



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

### ***Función renal insuficiente***

#### ***HIPREX DUO***

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

#### ***Valsartan***

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se pueden anticipar cambios en la función renal en pacientes susceptibles tratados con HIPREX DUO. En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, estenosis de la arteria renal o reducción de volumen), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina se ha asociado con oliguria o azotemia progresiva y, raramente, con insuficiencia renal aguda y la muerte. Se pueden esperar resultados similares en pacientes tratados con HIPREX DUO [*consultar Interacciones con otros medicamentos y Uso en Poblaciones Específicas*].

En estudios de inhibidores de la ECA en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, se han informado aumentos en la creatinina sérica o nitrógeno ureico sanguíneo.

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

#### ***Clortalidona***

Como la clortalidona es eliminada por la orina, en aquellos pacientes con alteraciones de la función renal, pueden presentar acumulación del fármaco, y el mismo puede no actuar en forma adecuada. También, en pacientes con enfermedad renal, la clortalidona puede precipitar la azotemia. Si la insuficiencia renal progresiva se vuelve evidente, según lo indica el nitrógeno ureico sanguíneo, considerar retener o discontinuar la terapia con diuréticos.

### ***Desequilibrios de electrolitos en suero***

Los diuréticos tiazídicos pueden causar hiponatremia e hipopotasemia. Los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina pueden causar hipercalemia. La hipopotasemia es una reacción adversa dependiente de la dosis que puede desarrollarse con la clortalidona. La coadministración de digitálicos puede exacerbar los efectos adversos de la hipopotasemia. Monitorear los electrolitos en suero de manera periódica, ya que la pérdida de potasio puede dar lugar a arritmias, debilidad muscular y cambios en el electrocardiograma. La pérdida de potasio será mayor si ocurren en forma concomitante enfermedades deplecionadoras de potasio (diarrea, cirrosis, vómitos, desnutrición, nefrosis, etc.).



En las personas de edad avanzada deberán extremarse los recaudos durante el uso de HIPREX DUO ya que estos pacientes tienen una mayor propensión a padecer desbalances electrolíticos.

De igual manera, dosis elevadas de clortalidona pueden provocar hipomagnesemia que deberá ser corregida.

HIPREX DUO atenúa la hipopotasemia asociada a la clortalidona.

#### *Hiperuricemia*

##### *Clortalidona*

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

#### **Riesgos oculares:**

##### *Clortalidona*

Se han notificado casos de disminución de la visión, miopía, o dolor en los ojos debido a una presión elevada [signos posibles de acumulación de líquido en la capa vascular del ojo (derrame coroideo) o glaucoma agudo de ángulo cerrado].

#### Otros efectos

##### *Clortalidona*

En pacientes portadores de hiperlipidemias, deberán dosarse periódicamente los lípidos ya que, en raras oportunidades, pueden observarse elevación de los mismos. En estos casos, deberá suspenderse el tratamiento. También puede observarse alteraciones en la curva de tolerancia a la glucosa, aunque sólo muy rara vez se observó diabetes mellitus.

Se ha informado la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico (LES) con diuréticos tiazídicos que están estructuralmente relacionados con la clortalidona. Sin embargo, no se han reportado casos de lupus eritematoso sistémico después de la administración de clortalidona.

Durante la administración de clortalidona no se recomienda la exposición prolongada al sol, ya que existe riesgo de aparición de síntomas de fotosensibilidad y/o fototoxicidad (aparición de ampollas cutáneas).

La clortalidona, como los diuréticos tiazídicos, pueden producir pancreatitis, por lo que se debe administrar con precaución en pacientes que hayan padecido esta enfermedad.

#### Trasplante renal

##### *Valsartan*

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de valsartán en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

#### Hiperaldosteronismo primario

##### *Valsartan*

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

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

##### *Valsartan*

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

#### Infarto de miocardio reciente

##### *Valsartan*

La combinación de captopril y valsartán no ha demostrado ningún beneficio clínico adicional; en cambio se observó un aumento del riesgo de acontecimientos adversos en comparación con el tratamiento con los respectivos principios activos en monoterapia. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de valsartán con un inhibidor de la ECA.





Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes después de un infarto de miocardio. La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio deberá incluir siempre una valoración de la función renal.

El uso de valsartán en pacientes después de un infarto de miocardio suele dar lugar a una cierta reducción de la presión arterial, no obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada.

### **Interacciones con otros medicamentos:**

#### *HIPREX DUO*

La farmacocinética de valsartan y clortalidona no se altera cuando se coadministran otros fármacos. No se han realizados estudios de interacciones medicamentosas con otros fármacos e HIPREX DUO, aunque sí se han realizado estudios con valsartan y clortalidona.

#### *Valsartan*

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

#### *Agentes antiinflamatorios no esteroideos, incluso inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2)*

En los pacientes de edad avanzada, con reducción de volumen (incluso los que se encuentran en terapia diurética) o quienes tienen función renal comprometida, la coadministración de AINE, inclusive los inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluso Valsartan, podría resultar en el deterioro de la función renal, incluso posible insuficiencia renal aguda. En general, estos efectos son reversibles. Se debe monitorear la función renal con regularidad en pacientes que reciben HIPREX DUO y terapia AINE.

El efecto antihipertensivo de HIPREX DUO puede ser atenuado por AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2.

#### *Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina (RAS)*

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

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

#### *Transportadores*

##### *Valsartan*

Datos de estudios in vitro indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1/OATP1B3 y del transportador de eflujo hepático MRP2. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (p. ej. rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (p. ej. ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán. Proceder con el debido cuidado al iniciar o finalizar un tratamiento concomitante con estos fármacos.

##### *Clortalidona*



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

#### *Litio*

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

El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides (ej, indometacina, celecoxib) y salicilatos pueden reducir el efecto diurético e hipotensor de la clortalidona.

Los corticosteroides, ACTH, carbenoxolone, la anfotericina, antibióticos como la penicilina G y medicamentos para el asma como salbutamol o formoterol pueden aumentar el efecto hipocalémico de los diuréticos.

La acción de la clortalidona puede incrementarse por el uso de derivados del curare y de otros fármacos hipotensores.

Los digitálicos pueden aumentar la posibilidad de ocurrencia de arritmias en pacientes que reciben diuréticos. En algunos casos es necesario adecuar la dosis de insulina y de los hipoglucemiantes orales en los pacientes que reciben clortalidona.

La clortalidona debe administrarse con precaución cuando se administra con otras medicaciones utilizadas para tratar la presión arterial elevada, tales como los inhibidores de la ECA (ej. Lisinopril), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ej. Losartan), inhibidores directos de la renina (ej. Aliskiren), betabloqueantes (ej. propanolol), antagonistas de los canales de calcio (ej. Amlodipina), vasodilatadores (como los nitratos), metildopa, guanetidina.

El uso concomitante de la clortalidona con Vitamina D y sales de calcio puede llevar al desarrollo de hipercalcemia.

El uso de Clortalidona con antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, como la carbamazepina, puede favorecer el desarrollo de la hiponatremia.

La clortalidona puede potenciar la hiperglucemia inducida por el diazóxido.

La colestiramina, una resina intercambiadora de iones, se une a los fármacos con carácter ácido como las tiazidas en el tracto digestivo, reduciendo su absorción y por lo tanto su efectividad. Se recomienda que su administración de clortalidona sea 4 horas antes que la de la colestiramina. Algo parecido ocurre con el colestipol, si bien en este caso son suficientes dos horas entre ambas administraciones.

La utilización simultánea con diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de fármacos citotóxicos como ciclofosfamida y metotrexato e intensificar sus efectos mielosupresores.

Los anticolinérgicos aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos del tipo azídico, al parecer por un descenso de la motilidad gastrointestinal y la velocidad del vaciamiento gástrico.

El empleo concomitante de diuréticos tiazídicos con amantadina puede incrementar el riesgo de efectos secundarios de la droga.

Puede ser que la administración simultánea de diuréticos tiazídicos, aumente la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

El tratamiento simultáneo con diuréticos y con la ciclosporina aumenta el riesgo de hiperuricemia y complicaciones de tipo gotoso.

## **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **Embarazo**

El uso de fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo reducen la función renal del feto y aumenta la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Los oligohidramnios resultantes se pueden asociar con hipoplasia pulmonar y deformaciones esqueléticas del feto. Los posibles efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia de cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Si se descubre que la paciente está embarazada, se debe discontinuar HIPREX DUO lo antes posible. Estos resultados adversos en general se asocian con el uso de estos fármacos en el segundo o tercer trimestre de embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que analizan las anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre



no han distinguido los fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo apropiado de la hipertensión maternal durante el embarazo es importante para optimizar los resultados para la madre y el feto.

En el caso poco probable que no exista una alternativa apropiada a la terapia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina para un determinado paciente, se debe informar a la madre de los posibles riesgos para el feto. Se debe realizar exámenes por ultrasonido en serie para evaluar el entorno intraamniótico. Si se observan oligohidramnios, se deberá suspender el uso de HIPREX DUO, a menos que sea para salvarle la vida a la madre. Puede ser conveniente realizar pruebas al feto, según la semana de embarazo. Sin embargo, los médicos y pacientes deben estar al tanto de que quizás, los oligohidramnios pueden no aparecer hasta después de que el feto haya sufrido una lesión irreparable. Se debe observar detenidamente los bebés con antecedentes de exposición *in utero* a HIPREX DUO en caso de hipotensión, oliguria y hipercalemia [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

### **Lactancia**

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

### **Uso Pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de HIPREX DUO en pacientes pediátricos menores de 18 años.

*Los neonatos con un antecedente de exposición in utero a HIPREX DUO:*

Si ocurre oliguria o hipotensión, se debe apoyar la presión arterial y la función renal. Es posible que se requieran exanguinotransfusiones o diálisis.

### **Uso geriátrico**

#### *HIPREX DUO*

Se recomienda cuidadoso seguimiento y ajuste de dosis según corresponda en pacientes de edad avanzada.

### **Insuficiencia renal**

#### *HIPREX DUO*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de HIPREX DUO en pacientes con insuficiencia renal severa (eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o moderada (eGFR 30-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Clortalidona*

La clortalidona puede precipitar la azotemia en pacientes predispuestos.

### **Insuficiencia hepática**

#### *Valsartan*

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

#### *Clortalidona*

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

### **Hipersensibilidad**

Existe riesgo de hipersensibilidad al medicamento incluyendo angioedema.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**



**No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Al conducir o utilizar máquinas debe tenerse en cuenta que puede aparecer mareo o fatiga.**

### ***EFFECTOS ADVERSOS***

Las siguientes reacciones adversas potenciales con HIPREX DUO, Valsartan o clortalidona y agentes similares se incluyen con mayor detalle en la sección “Advertencias y Precauciones”

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

Eventos adversos relacionados a Clortalidona:

### **Trastornos metabólicos y electrolíticos**

Muy común (frecuencia mayor o igual 10%): principalmente a altas dosis, hipocalcemia, hiperuricemia y aumento de los lípidos en sangre.

Común (mayor o igual a 1% y menor de 10%): hiponatremia, hipomagnesemia e hiperglucemia.

Poco común (mayor o igual a 0.1% a 1%): gota.

Raros (mayor o igual 0.01% a 0.1%): alcalosis hipoclorémica.

### **Piel:**

Común: urticaria y otras formas de rash cutáneo.

Raro: fotosensibilización y/o fototoxicidad (aparición de ampollas cutáneas)

### **Hígado:**

Raro: colestasis intrahepática o ictericia.

### **Sistema Cardiovascular:**

Común: hipotensión ortostática.

Raro: arritmias cardíacas.

### **Sistema Nervioso Central:**

Común: mareos

Raro: parestesias, cefalea

### **Sistema Gastrointestinal**

Común: pérdida del apetito y molestas gastrointestinales menores.

Raro: náusea leve y vómitos, dolor epigástrico, constipación y diarrea.

Muy raros: pancreatitis.

### **Sangre:**

Raro: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis y eosinofilia.

Otros efectos:

Común: impotencia.

Raro: edema pulmonar idiopático, nefritis intersticial alérgica.



Frecuencia no conocida: síndrome similar al lupus, derrame coroideo (acumulación de líquido en la capa vascular del ojo), glaucoma agudo de ángulo cerrado, miopía. Eventos adversos relacionados a Valsartán:

En ensayos clínicos controlados en pacientes adultos con hipertensión, la incidencia total de reacciones adversas (RAs) fue comparable a la del placebo y acorde con la farmacología de valsartán. La incidencia de RAs no pareció estar relacionada con la dosis ni con la duración del tratamiento y tampoco mostró asociación alguna con el sexo, la edad o la raza.

Las RAs notificadas en los ensayos clínicos, experiencia post-comercialización y datos de laboratorio se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas.

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 ( $\geq 1/10.000$  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 presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Para todas las RAs notificadas en la experiencia post-comercialización y en los datos de laboratorio, no es posible aplicar ninguna frecuencia, y por tanto, se mencionan con una "frecuencia no conocida".

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuencia no conocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuencia no conocida	Aumento del potasio sérico, hiponatremia
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes	Vértigo
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuencia no conocida	Vasculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes	Tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Poco frecuentes	Dolor abdominal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática, incluyendo aumento de la bilirrubina sérica
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuencia no conocida	Angioedema, dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuencia no conocida	Mialgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuencia no conocida	Insuficiencia y deterioro renal, elevación de la creatinina sérica
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes	Fatiga

### *Población pediátrica*

#### Hipertensión

El efecto antihipertensivo de valsartán se ha evaluado en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, (cada uno seguido de un periodo de extensión o de estudio) y un estudio abierto. Estos estudios incluyeron a 711 pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad con y sin enfermedad renal crónica (ERC), de los cuales 560 pacientes recibieron valsartán. Exceptuando trastornos gastrointestinales aislados (tales como dolor abdominal, náuseas,



vómitos) y mareos, no se han identificado diferencias relevantes respecto al tipo, frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos de 6 a 18 años de edad y el notificado con anterioridad para pacientes adultos.

Se realizó un análisis agrupado de 560 pacientes hipertensos pediátricos (de 6 a 17 años) que recibieron ya sea monoterapia con valsartán [n = 483] o terapia combinada antihipertensiva, incluyendo valsartán [n = 77]. De los 560 pacientes, 85 (15,2%) tenían ERC (TFG basal <90 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>). En general, 45 (8,0%) pacientes suspendieron un estudio debido a eventos adversos.

En general, 111 (19,8%) pacientes experimentaron una reacción adversa al medicamento (RAM), con dolor de cabeza (5,4%), mareos (2,3%) e hiperpotasemia (2,3%) siendo las más frecuentes. En los pacientes con ERC, las RAMs más frecuentes fueron hipercalcemia (12,9%), cefalea (7,1%), aumento de la creatinina en sangres (5,9%) e hipotensión (4,7%). En pacientes sin ERC, las RAMs más frecuentes fueron cefalea (5,1%) y mareos (2,7%). Las RAMs se observaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron valsartán en combinación con otros medicamentos antihipertensivos que con valsartán solo.

La evaluación neurocognitiva y del desarrollo de los pacientes de 6 a 16 años de edad en general no mostró ningún impacto adverso clínicamente relevante tras el tratamiento de hasta un año con Valsartán.

El efecto antihipertensivo de valsartán en niños de 1 a menos de 6 años de edad se ha evaluado en tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego (cada uno seguido de un periodo de extensión). En el primer estudio en 90 niños de 1 a menos de 6 años de edad, se observaron dos muertes y casos aislados de marcadas elevaciones de las transaminasas hepáticas. Estos casos se presentaron en una población con comorbilidades importantes. No se ha establecido una relación causal con valsartán. En dos estudios posteriores en los que se aleatorizaron 2002 niños de 1 a menos de 6 años de edad, no se produjeron elevaciones significativas de las transaminasas hepáticas o muertes, con el tratamiento con valsartán.

En un análisis combinado de dos estudios posteriores en 202 niños hipertensos (de 1 a menos de 6 edad), todos los pacientes recibieron valsartán en monoterapia en los periodos a doble ciego (excluyendo el periodo de retirada del placebo). De éstos, 186 pacientes continuaron en el estudio de extensión o en la fase abierta. De los 202 pacientes, 33 (16,3%) tuvieron ERC (FG basal <90 ml/min). En el periodo a doble ciego, dos pacientes (1%) discontinuaron debido a un acontecimiento adverso y en la fase abierta o el periodo de extensión cuatro pacientes (2,1%) discontinuaron debido a un acontecimiento adverso. En el periodo a doble ciego, 13 (7,0%) pacientes experimentaron al menos una RAM. Las RAMs más frecuentes fueron vómitos n=3 (1,6%) y diarrea n=2 (1,1%). Hubo una RAM (diarrea) en el grupo ERC. En la fase abierta, 5,4% pacientes (10/186) tuvieron al menos una RAM. La RAM más frecuente fue disminución del apetito que se notificó en dos pacientes (1,1%). Tanto en el período a doble ciego como en la fase abierta se notificó hiperpotasemia en un paciente de cada período. No hubo casos de hipotensión o mareos en el período doble ciego ni en la fase abierta.

La hiperpotasemia se observó con más frecuencia en niños y adolescentes de 1 a menos de 18 años de edad con enfermedad renal crónica subyacente (ERC). El riesgo de hiperpotasemia puede ser mayor en niños de 1 a 5 años de edad en comparación con niños de 6 a menos de 18 años de edad.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de [Safety.Argentina@teva.com.ar](mailto:Safety.Argentina@teva.com.ar). También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>



ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Hay disponibles datos limitados relacionados con la sobredosis en humanos.

#### *Valsartan*

Los síntomas de sobredosis incluyen hipotensión y taquicardia; bradicardia puede ocurrir por estimulación parasimpática (vagal). Fueron reportados también depresión del nivel de conciencia, colapso circulatorio y shock. Se debe instituir tratamiento soporte si ocurre hipotensión sintomática.

El valsartan no se remueve del plasma por hemodiálisis.

#### *Clortalidona*

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: - Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247 - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°59475  
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.  
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

### **MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Fecha de última revisión: ..../.....

**[Logo]**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-140895284 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.25 17:38:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.25 17:38:01 -03:00





## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**HIPREX DUO®**  
**CLORTALIDONA**  
**VALSARTAN**  
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

### **FORMULA:**

**Cada comprimido de HIPREX DUO® contiene:**

**HIPREX DUO 12,5 mg/160 mg:** Clortalidona 12,5 mg, Valsartan 160 mg

Excipientes: Dioxido de silicio coloidal, Polivinilpirrolidona reticulada, Crospovidona Micronizada, Polivinilpirrolidona, Celulosa microcristalina pH 102, Estearato de Magnesio, HP Opadry 85F28751, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, c.s.

**HIPREX DUO 25 mg/160 mg:** Clortalidona 25 mg, Valsartan 160 mg

Excipientes: Dioxido de silicio coloidal, Polivinilpirrolidona reticulada, Crospovidona Micronizada, Polivinilpirrolidona, Celulosa microcristalina pH 102, Estearato de Magnesio, HP Opadry 85F28751, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, c.s.

**HIPREX DUO 25 mg/320 mg:** Clortalidona 25 mg, Valsartan 320 mg

Excipientes: Dioxido de silicio coloidal, Polivinilpirrolidona reticulada, Crospovidona Micronizada, Polivinilpirrolidona, Celulosa microcristalina pH 102, Estearato de Magnesio, HP Opadry 85F28751, Óxido de hierro rojo c.s.

**La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir el comprimido en dosis iguales.**

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORME A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

**Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.**

### **¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**

**HIPREX DUO** es un medicamento recetado que contiene valsartan, un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB), y clortalidona, un diurético.

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

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

Se desconoce si **HIPREX DUO** es seguro y efectivo en niños menores de 18 años.

### **¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR HIPREX DUO® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?**

**HIPREX DUO** puede causar daños o la muerte a su bebé no nacido.

Hable con su médico sobre otras formas de disminuir su presión arterial si planea quedar embarazada.

Si queda embarazada mientras toma **HIPREX DUO**, informe a su médico de inmediato. Su médico podrá indicarle un medicamento diferente para tratar su presión arterial alta.



### ¿Quiénes no deben tomar HIPREX DUO®?

No debe utilizar este medicamento si:

- Sufre diabetes o insuficiencia renal y lo están tratando con un medicamento para reducir la presión arterial que contiene aliskiren.
- Tiene incapacidad absoluta para orinar (anuria).
- Es hipersensible a la clortalidona (o a otras drogas de estructura similar como sulfonamidas o sulfametoxazol), valsartan y/o alguno de los componentes del medicamento.

### ¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar HIPREX DUO®?

Informe a su médico si usted:

- Ha sido informado que tiene niveles bajos de potasio en sangre (con o sin síntomas como debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal).
  - Está tomando medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en la sangre. Éstos incluyen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina. Puede ser necesario controlar regularmente la cantidad de potasio en sangre.
  - Ha sido informado que tiene niveles bajos de sodio en la sangre (con o sin síntomas como debilidad muscular, espasmos musculares, convulsiones).
  - Ha sido informado que tiene un nivel elevado de calcio en la sangre (con o sin síntomas como náuseas, vómitos, constipación, dolor estomacal, micción frecuente, sed, debilidad y espasmos musculares).
  - Tiene problemas graves del hígado o riñón (o se somete a diálisis); diabetes (nivel elevado de azúcar en sangre); trastorno circulatorio o enfermedad cardíaca; o tiene lupus eritematoso o antecedentes del mismo (posibles signos son erupción facial, dolor de las articulaciones, trastornos musculares).
  - Si ha sido sometido recientemente a un trasplante de riñón (recibió un riñón nuevo).
  - Tiene problemas cardíacos, sufre una enfermedad cardíaca grave diferente de la insuficiencia cardíaca o del ataque al corazón o sufrió un accidente cerebrovascular.
  - Ha sido informado que tiene niveles elevados de colesterol en sangre
  - Ha perdido mucho líquido por episodios severos prolongados de vómitos o diarrea o toma dosis elevadas de diuréticos (medicamentos para aumentar la eliminación de orina).
  - Tiene gota o ácido úrico elevado o cálculos renales
  - Ha experimentado alguna vez hinchazón de la lengua y cara causado por una reacción alérgica llamada angioedema, cuando toma otros medicamentos (incluyendo inhibidores de la ECA), consulte a su médico. Si estos síntomas ocurren cuando esté tomando Hiprex Duo, deje de tomarlo inmediatamente y no lo tome de nuevo
    - Experimenta disminución de la visión o dolor ocular. Podrían ser síntomas de un aumento de la presión en los ojos y pueden ocurrir después de horas o semanas desde el inicio del tratamiento con HIPEX DUO esto no es tratado, puede derivar en un daño de la vista.
    - Sufre de alergia o asma.
    - Practica deportes en forma competitiva, ya que la clortalidona ha sido incluida dentro de la lista de sustancias prohibidas detectadas en un tamizaje antidoping
    - Se expone al sol, porque puede aparecer ampollas en la piel (reacción de fototoxicidad)
  - Padece aldosteronismo, una enfermedad en la que las glándulas suprarrenales producen demasiada hormona aldosterona. En este caso, no se recomienda tomar un medicamento con valsartan
- 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.



- lo están tratando con un IECA junto con otros medicamentos específicos para el tratamiento de su insuficiencia cardíaca, conocidos como antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, espiranolactona, eplerenona) o betabloqueantes (por ejemplo, metoprolol).
  - Está embarazada o planea estarlo.

#### Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

#### Embarazo

**Debe informar a su médico si está embarazada (o si sospecha que pudiera estarlo).** Su médico generalmente le recomendará que deje de tomar Hiprex Duo antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada y le recomendará que tome otro medicamento en su lugar. No se recomienda utilizar Hiprex Duo 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.

#### Lactancia

**Informe a su médico si está en periodo de lactancia o va a comenzar con el mismo.** No se recomienda el uso de **HIPREX DUO** durante la lactancia materna, y su médico elegirá otro tratamiento para usted si desea dar de mamar, especialmente si su bebé es recién nacido o prematuro.

Hable con su médico sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si toma **HIPREX DUO**.

#### Conducción y uso de máquinas

Antes de conducir un vehículo, usar herramientas o manejar máquinas, o llevar a cabo otras actividades que requieran concentración, asegúrese de conocer como le afecta **HIPREX DUO**. Al igual que muchos otros medicamentos utilizados para tratar la tensión arterial alta, **HIPREX DUO** puede causar mareos y afectar la capacidad de concentración.

#### ¿Puedo tomar HIPREX DUO® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar **HIPREX DUO®** con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- Medicaciones utilizadas para tratar la presión arterial elevada, tales como los inhibidores de la ECA (ej. lisinopril), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ej. losartan), inhibidores directos de la renina (ej. aliskiren), beta-bloqueantes (ej. propranolol), antagonistas de los canales de calcio (ej. amlodipina), vasodilatadores (como los nitratos), metildopa, guanetidina;
- **Otros medicamentos que disminuyen la tensión arterial, especialmente diuréticos** (medicamentos para aumentar la eliminación de orina).
  - Litio, antidepresivos, antipsicóticos, fármacos empleados para el tratamiento de algunos cuadros mentales.
  - Antiepilépticos, como la carbamazepina (medicamentos utilizados para tratar las convulsiones);
  - Medicaciones utilizadas para el alivio del dolor o de la inflamación, en particular los agentes antiinflamatorios no esteroideos (ej. indometacina, celecoxib) y salicilatos;
  - Medicaciones del tipo de la cortisona, esteroides como la prednisolona, o betametasona - utilizados para tratar enfermedades alérgicas e inflamatorias, y reacciones inmunes;
  - Hormona adrenocorticotropa (ACTH) -utilizada para tratar diferentes cuadros, incluyendo colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, y artritis reumatoidea;



- Antibióticos como la penicilina G, Anfotericina; cabenoxolona (un medicamento utilizado para tratar las úlceras); medicamentos para el asma como salbutamol o formoterol.
- 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 HIV/SIDA (ritonavir). Estos fármacos pueden aumentar el efecto de valsartán.
  - Laxantes estimulantes (medicamentos utilizados para el tratamiento de la constipación, o antes de exámenes/ cirugías rectales o del intestino);
  - Digoxina o glucósidos de la digital (medicamentos utilizados para tratar problemas del corazón);
  - Insulina o medicaciones antidiabéticas por vía oral (medicamentos utilizados para tratar los niveles elevados de azúcar en sangre)
  - Colestiramina, colestipol, u otras resinas (medicamentos utilizados principalmente para el tratamiento de niveles elevados de colesterol en sangre)
  - Vitamina D y sales de calcio;
  - Relajantes musculares (medicamentos usados durante operaciones);
  - Ciertos medicamentos contra el cáncer (como la ciclofosfamida o metotrexato);
  - Agentes anticolinérgicos (como sulfato de atropina o butilbromuro de hioscina medicamentos usados para tratar de diversos trastornos, como contracciones gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, mareo por movimiento, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como auxiliar en la anestesia);
  - Amantadina (medicamento utilizado para el tratamiento del Parkinson, utilizado además para prevenir ciertas enfermedades virales);
  - Allopurinol (medicamento usado para el tratamiento de la gota);
  - Alcohol, barbitúricos y narcóticos (medicamentos con propiedades inductoras de sueño);
  - Diazóxido (un medicamento utilizado para tratar la presión arterial elevada o la hipoglucemia);
  - Aminas presoras como la noradrenalina (medicamentos que elevan la presión arterial)

Pregúntele a su médico si no está seguro si está tomando un medicamento indicado anteriormente.

Conozca los medicamentos que toma. Guarde una lista de sus medicamentos y muéstresela a su médico o farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento

### ¿CÓMO DEBO TOMAR HIPREX DUO®?

Tome **HIPREX DUO®** exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.

Su médico le dirá cuánto **HIPREX DUO** debe tomar y cuándo debe tomarlo.

Su médico puede recetarle otros medicamentos para que tome junto con **HIPREX DUO** con el fin de tratar su presión arterial alta.

**HIPREX DUO** puede tomarse con alimentos o sin alimentos.

### ¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Si se olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No tome más de 1 dosis de **HIPREX DUO** en un día.

Si toma demasiado **HIPREX DUO** y tiene síntomas de presión arterial baja (hipotensión) y mareos, llame a su médico para que lo asesore. Consulte “¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener **HIPREX DUO**?”. Ante cualquier duda consulte a su médico.

### ¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si toma más de la dosis recetada de **HIPREX DUO®**, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

### ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER HIPREX DUO®?



HIPREX DUO puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes :  
Es más probable que se produzca presión arterial baja (hipotensión) y mareos si también:

- Toma diuréticos.
- Está realizando una dieta baja en sal.
- Toma otros medicamentos que afectan su presión arterial.
- Suda mucho.
- Está con vómitos o diarrea.
- No bebe suficientes líquidos.

Si se siente débil o mareado, recuéstese y llame a su médico de inmediato. Si se desmaya, pídale a alguien que llame a su médico u obtenga ayuda médica. Deje de tomar HIPREX DUO.

- Problemas en el riñón. Los problemas en el riñón pueden empeorar en personas que ya tienen enfermedad renal. Algunas personas sufren cambios en los análisis de sangre respecto de la función renal y pueden necesitar una dosis más baja de HIPREX DUO o es posible que necesiten suspender el tratamiento con HIPREX DUO. Durante el tratamiento con HIPREX DUO, ciertas personas con insuficiencia cardíaca grave, con estrechamiento de la arteria renal o que pierden demasiado líquidos corporales, como náuseas, vómitos, sangrado o trauma, pueden desarrollar insuficiencia renal repentina y, en raros casos, esto puede producir la muerte.

Problemas de fluidos y electrolitos del cuerpo. Comuníquese con su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas.

- Sequedad bucal
- Sed
- Falta de energía (letargo)
- Debilidad
- Somnolencia
- Confusión
- Convulsiones
- Dolores musculares o calambres
- Inquietud
- Cansancio muscular (fatiga)
- Orina con muy poca frecuencia o produce grandes cantidades de orina
- Latidos rápidos o anormales
- Náuseas y vómitos
- Constipación
- Aumento de los niveles de ácido úrico en la sangre. Las personas que presentan un aumento de los niveles de ácido úrico en la sangre podría desarrollar gota. Si ya tiene gota, hable con su médico si empeoran sus síntomas de la gota.

**Algunos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención médica inmediata:**

Puede experimentar síntomas de angioedema (una reacción alérgica específica), tales como

- Hinchazón en la cara, labios, lengua o garganta.
- Dificultad para respirar o tragar.
- Urticaria, picazón.

Otros efectos adversos:

Debidos al contenido de clortalidona en HIPREX DUO:

Alteraciones metabólicas y de los electrolitos:

Muy comunes: principalmente a dosis más altas, hipocalcemia (potasio bajo en sangre), hiperuricemia (elevación del ácido úrico) y elevación de lípidos sanguíneos.

Comunes: hiponatremia (sodio bajo en sangre), hipomagnesemia (magnesio bajo en sangre) e hiperglicemia (azúcar alta en sangre).

Poco común: Gota



Raros: hipercalcemia (potasio alto en sangre), glucosuria (perdida de azúcar por orina), empeoramiento del estado de diabetes metabólica.

Muy raros: alcalosis hipoclorémica.

#### Piel

Comunes: urticaria y otras formas eruptivas.

Raros: fotosensibilidad y/o fototoxicidad (aparición de ampollas cutáneas ante la exposición al sol).

#### Hígado

Raros: ictericia (coloración amarillenta de la piel).

#### Sistema cardiovascular

Comunes: hipotensión ortostática (descenso de la presión al pararse) la cual puede agravarse por el alcohol, los anestésicos o los sedantes.

Raros: arritmias cardíacas.

#### Sistema nervioso central

Comunes: Mareos

Raros: parestesias, cefaleas.

#### Tracto gastrointestinal

Comunes: pérdida de apetito y molestias gastrointestinales menores.

Raros: náusea leve y vómito, dolor gástrico, constipación y diarrea.

Muy raros: pancreatitis.

#### Sangre

Raros: trombocitopenia (plaquetas bajas en sangre), leucopenia (glóbulos blancos bajos en sangre), agranulocitosis y eosinofilia.

#### Otros

Comunes: impotencia.

Raros: edema pulmonar idiopático, nefritis intersticial alérgica.

Muy raro: edema pulmonar idiosincrático (trastornos respiratorios), nefritis intersticial alérgica y vasculitis. Frecuencia no conocida: síndrome similar al lupus, derrame coroideo (acumulación de líquido en la capa vascular del ojo), miopía, glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Debidos al contenido de valsartan en HIPREX DUO:

#### *Frecuentes:*

- Mareo.
- Tensión arterial baja con o sin síntomas como mareo y desmayo al ponerse de pie.
- Disminución de la función del riñón (signos de insuficiencia renal).

#### *Poco frecuentes:*

- Pérdida repentina del conocimiento (síncope).
- Sensación de rotación (vértigo).
- Marcada reducción de la función del riñón (signos de insuficiencia renal aguda).
- Espasmos musculares, ritmo del corazón anormal (signos de hiperpotasemia).
- Falta de aliento, dificultad para respirar al acostarse, hinchazón de los pies o las piernas (signos de insuficiencia cardíaca).
- Dolor de cabeza.
- Tos.



- Dolor abdominal.
- Náuseas.
- Diarrea.
- Cansancio.
- Debilidad
- Aumento de creatinina en la sangre (que puede indicar anomalías en la función renal)

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

- Ampollas en la piel (signo de dermatitis ampollosa)
- Pueden tener lugar reacciones alérgicas con erupción cutánea, picazón y urticaria; síntomas de fiebre, hinchazón y dolor de las articulaciones, dolor muscular, hinchazón de ganglios linfáticos y/o síntomas similares a los de la gripe (signos de la enfermedad del suero).
- Manchas rojas purpúreas, fiebre, picor (signos de inflamación de los vasos sanguíneos también llamado vasculitis).
- Sangrado o moretones más frecuente de lo habitual (signos de trombocitopenia).
- Dolor muscular (mialgia).
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca por infecciones (síntomas de un bajo nivel de glóbulos blancos, también llamado neutropenia).
- Reducción del nivel de hemoglobina y reducción del porcentaje de glóbulos rojos en la sangre (que, en casos graves, puede conducir a anemia).
- Aumento del nivel de potasio en sangre (que en casos graves, puede provocar espasmos musculares y un ritmo cardíaco anormal).
- Elevación de los valores de la función del hígado (que puede indicar lesión hepática), incluyendo un aumento del nivel de bilirrubina en sangre (que, en casos graves, puede provocar que la piel y ojos se vuelvan amarillos).
- Aumento del nivel de nitrógeno ureico en sangre (que puede indicar anomalías de la función del riñón).
- Bajo nivel de sodio en sangre (que, en casos graves, puede provocar cansancio, confusión, contracción muscular y/o convulsiones)

Al igual que todos los medicamentos, HIPREX DUO® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de [Safety.Argentina@teva.com.ar](mailto:Safety.Argentina@teva.com.ar). También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

#### **¿CÓMO DEBO CONSERVAR HIPREX DUO®?**

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

#### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°. 59475.  
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.  
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

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

Fecha de última revisión: ..../.....

[Logo]

**COLOMBO**  
**Rosana**  
**Beatriz**

Digitally signed by COLOMBO  
Rosana Beatriz  
DN: serialNumber=CUIL  
27184764712, c=AR,  
cn=COLOMBO Rosana Beatriz  
Date: 2023.11.27 11:58:33  
-03'00'





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-140895284 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.25 17:37:21 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.25 17:37:22 -03:00