

# Racorval 3D

## Valsartán / Amlodipina / Hidroclorotiazida

Vía oral  
Comprimidos recubiertos

### Fórmulas

**Racorval 3D 160/5/12,5** Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Valsartán 160,0 mg; Amlodipina (como besilato) 5,0 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg. Excipientes: Celulosa polvo; Lactosa monohidrato; Dióxido de silicio coloidal; Crospovidona; Croscarmelosa sódica; Povidona; Estearato de magnesio; Talco; Dióxido de titanio; Polietilenglicol 3000; Alcohol polivinílico.

**Racorval 3D 160/10/12,5** Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Valsartán 160,0 mg; Amlodipina (como besilato) 10,0 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg. Excipientes: Celulosa polvo; Lactosa monohidrato; Dióxido de silicio coloidal; Crospovidona; Croscarmelosa sódica; Povidona; Estearato de magnesio; Talco; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo; Polietilenglicol 3000; Alcohol polivinílico.

**Racorval 3D 320/10/25** Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Valsartán 320,0 mg; Amlodipina (como besilato) 10,0 mg; Hidroclorotiazida 25,0 mg. Excipientes: Celulosa polvo; Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio coloidal; Crospovidona; Croscarmelosa sódica; Povidona; Estearato de magnesio; Talco; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Polietilenglicol 3000.

### Acción terapéutica

Antihipertensivo.  
Código ATC: C09DX01.

### Indicaciones

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en pacientes adultos cuya presión arterial haya sido controlada adecuadamente con la asociación de Valsartán, Amlodipina, e Hidroclorotiazida, tomados por separado o en una formulación de dos componentes más la de un componente solo.

### Características farmacológicas

Acción farmacológica:

**Racorval 3D** es la asociación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Valsartán), con un antagonista del calcio derivado de la dihidropiridina (Amlodipina) y un diurético tiazídico (Hidroclorotiazida). **Racorval 3D** combina tres drogas antihipertensivas con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial. La asociación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo.

Valsartán: Es un antagonista de los receptores de la angiotensina II potente y específico, activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT<sub>1</sub>, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. La administración de Valsartán a pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca. En la mayoría de pacientes, después de la administración de una dosis oral única, la actividad antihipertensiva comienza a manifestarse hacia las 2 horas, alcanzándose el efecto máximo a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial a cualquier dosis suele alcanzarse en 2-4 semanas.

Amlodipina: Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos. La Amlodipina inhibe el ingreso transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de la Amlodipina se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Esta reducción de la presión arterial no se acompaña de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles de catecolaminas plasmáticas en el tratamiento crónico. Las concentraciones plasmáticas de Amlodipina se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada. En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de Amlodipina dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria. 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.

### Farmacocinética:

Valsartán, Amlodipina e Hidroclorotiazida presentan farmacocinética lineal. Tras la administración oral de **Racorval 3D** en adultos normales sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de Valsartán, Amlodipina e Hidroclorotiazida se alcanzan en 3 horas, 6-8 horas y 2 horas, respectivamente.

Valsartán: Absorción: Después de la administración oral de Valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de Valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%. Los alimentos disminuyen la exposición (AUC) a Valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) en aproximadamente un 50%, aunque unas 8 horas después de la dosificación, las concentraciones plasmáticas fueron similares para los grupos que tomaron alimentos y los que permanecieron en ayunas. Además, la reducción del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, por ello Valsartán puede administrarse con los alimentos o lejos de ellos. Distribución: El volumen de distribución de Valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une a una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina. Metabolismo: Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroxilo metabólico inactivo en concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de Valsartán). Eliminación: Valsartán se elimina principalmente en las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y en la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de Valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La vida media de eliminación es de 6 horas.

Amlodipina: Absorción: Después de la administración oral de dosis terapéuticas de Amlodipina sola, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponibilidad no se ve afectada por la ingestión de alimentos. Distribución: El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios *in vitro* han mostrado que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas. Metabolismo: Amlodipina se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos. Eliminación: La eliminación de Amlodipina del plasma es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El 10% de la Amlodipina y el 60% de los metabolitos se excretan en la orina.

Hidroclorotiazida: Absorción: La absorción de la Hidroclorotiazida es rápida (T<sub>max</sub> de aproximadamente 2 horas) después de una dosis oral. 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. Se ha observado que la administración concomitante con alimentos tanto puede aumentar como disminuir la biodisponibilidad sistémica de la Hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. La magnitud de estos efectos es pequeña y su importancia clínica es mínima. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la Hidroclorotiazida es del 60 a 80%. Distribución: El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La Hidroclorotiazida circulante se une a las proteínas plasmáticas (40-70%), principalmente a la albúmina. La Hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 1,8 veces el nivel plasmático. Metabolismo: La Hidroclorotiazida se elimina como fármaco inalterado. Eliminación: Más del 95% de la dosis absorbida se excreta sin alteración en 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 horas.

### Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos (menores de 18 años): No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores): El AUC sistémico medio de Valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis. Aunque la exposición sistémica a Valsartán es ligeramente más elevada en personas de edad avanzada en comparación con los jóvenes, no ha demostrado tener ninguna significación clínica. El T<sub>max</sub> de Amlodipina es similar en los pacientes jóvenes y en los de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de Amlodipina tiende a disminuir, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la vida media de eliminación. Los resultados limitados de los que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la Hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes. Dado que los tres componentes son igualmente bien tolerados en pacientes jóvenes y de edad avanzada, se recomiendan regímenes posológicos normales.

Insuficiencia renal: La farmacocinética de Amlodipina no se afecta significativamente en la insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a Valsartán. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis de inicio habitual.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática presentan una disminución del aclaramiento de Amlodipina, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a Valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debe tenerse precaución en los pacientes con enfermedad hepática.

### Posología y forma de administración

Antes de cambiar a **Racorval 3D**, el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administrados concomitantemente. Cuando se realice el cambio, la dosis de **Racorval 3D** ha de basarse en la dosis de cada uno de los componentes individuales de la asociación.

La dosis recomendada de **Racorval 3D** es un comprimido al día, administrado preferentemente por la mañana.

La dosis máxima recomendada de **Racorval 3D** es 320 mg /10 mg / 25 mg (Valsartán / Amlodipina / Hidroclorotiazida).

### Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: Debido al componente Hidroclorotiazida, **Racorval 3D** está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml / min). No se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se recomienda controlar los niveles de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática: Debido a los componentes Hidroclorotiazida y Valsartán, **Racorval 3D** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, sin colestasis, la dosis máxima recomendada de Valsartán es 80 mg y, por lo tanto, **Racorval 3D** no es adecuado para este grupo de pacientes.

Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria: Se dispone de una experiencia limitada de uso de **Racorval 3D**, especialmente con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria. Se recomienda precaución, en particular con la dosis máxima de **Racorval 3D** (320 mg / 10 mg / 25 mg).

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores): Se recomienda precaución, incluyendo un control más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de **Racorval 3D** (320 mg /10 mg / 25 mg), ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.

Población pediátrica: No existe un uso relevante de **Racorval 3D** para la indicación de hipertensión arterial esencial en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años).

### Forma de administración:

**Racorval 3D** puede administrarse con los alimentos o lejos de ellos. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua, cada día a la misma hora y preferentemente por la mañana.

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al Valsartán, la Amlodipina o la Hidroclorotiazida, a otras sulfonamidas, a otros derivados de la dihidropiridina, o a alguno de los excipientes. Segundo y tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis. Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>), anuria y pacientes sometidos a diálisis. Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

### Precauciones y advertencias

Se ha informado hipertensión excesiva en pacientes con depleción de sodio y/o volumen e hipertensión no complicada de moderada a grave, incluyendo hipotensión ortostática, en el 1,7% de los pacientes tratados con la dosis máxima de Valsartán / Amlodipina / Hidroclorotiazida (320 mg / 10 mg / 25 mg) en comparación con 1,8% de los pacientes con Valsartán / Hidroclorotiazida (320 mg / 25 mg), el 0,4% de los pacientes con Valsartán / Amlodipina (320 mg / 10 mg), y el 0,2% de los pacientes con Hidroclorotiazida / Amlodipina (25 mg / 10 mg). Puede presentarse hipotensión sintomática en los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (tales como los pacientes con depleción de volumen y/o sal, que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Antes de la administración de **Racorval 3D** se recomienda corregir esta condición o, en su defecto; se realizará una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento. Si se presenta una hipotensión excesiva con **Racorval 3D**, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. El tratamiento puede continuarse una vez que la presión arterial se ha estabilizado.

Cambios en las concentraciones séricas de electrolitos: Valsartán / Amlodipina / Hidroclorotiazida: Los efectos opuestos de 320 mg de Valsartán y 25 mg de Hidroclorotiazida sobre las concentraciones séricas de potasio se compensan bastante en muchos pacientes. En otros pacientes, puede predominar uno u otro efecto. Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos y en particular del potasio a intervalos apropiados, para detectar un posible desequilibrio electrolítico, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo como la insuficiencia renal, el tratamiento con otros medicamentos o con antecedentes de desequilibrio electrolítico. Valsartán: No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente el control de los niveles de potasio. Hidroclorotiazida: Se han notificado casos de hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida. 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.

No es necesario ajustar la posología de **Racorval 3D** en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina >30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>). Cuando se administra **Racorval 3D** a pacientes con insuficiencia renal, se recomienda el control periódico de las concentraciones de potasio, creatinina y ácido úrico séricos. No existe experiencia en el uso de **Racorval 3D** en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

No se dispone de datos sobre el uso de **Racorval 3D** en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con riñón único.

Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis, mientras que Amlodipina se metaboliza extensamente en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, sin colestasis, la dosis máxima recomendada de Valsartán es de 80 mg, por lo que **Racorval 3D** no resulta adecuado en este grupo de pacientes.

En pacientes susceptibles con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave, cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina se asocia con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con Valsartán se han registrado resultados similares. En un estudio controlado de Amlodipina en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA de etiología no isquémica, Amlodipina se asoció con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, particularmente con la dosis máxima de **Racorval 3D**, 320 mg / 10 mg / 25 mg, ya que los datos en esta población de pacientes son limitados.

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

No se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con estas drogas, 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, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II Valsartán ya que el sistema renina-angiotensina no está activado. Por lo tanto, el uso de **Racorval 3D** no está recomendado en esta población. Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

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.

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con los diuréticos tiazídicos. Si aparecen reacciones de fotosensibilidad durante el tratamiento con **Racoval 3D**, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesaria la readministración del diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UV.

El uso continuo y prolongado en el tiempo con diuréticos tiazídicos, podría incrementar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico. Se informará a los pacientes tratados con **Racoval 3D** del riesgo de cáncer de piel no melanocítico, y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas, y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de **Racoval 3D** en pacientes que hayan experimentado previamente un carcinoma de piel no melanocítico.

La Hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrática que produce un derrame coroido con alteración del campo visual, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas incluyen una disminución aguda de la agudeza visual o de dolor ocular, que por lo general, ocurren en cuestión de horas o una semana del inicio del tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a la Hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

Se recomienda precaución, incluyendo un control más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada (65 años o mayores), en particular con la dosis máxima de **Racoval 3D**, 320 mg / 10 mg / 25 mg, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.

No se han informado estudios sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias. Debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede presentarse mareo o cansancio.

Embarazo: Valsartán: No se recomienda el uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo. El uso de estos antagonistas, incluyendo el Valsartán, está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deben 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 **Racoval 3D** y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición a los antagonistas de la angiotensina durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si se produce una exposición a estos antagonistas a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonido de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan recibido estas drogas deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Amlodipina: Los datos disponibles sobre un limitado número de embarazos no indican efectos adversos de Amlodipina y otros antagonistas del calcio sobre la salud fetal. Sin embargo, puede haber un riesgo de parto prolongado.

Hidroclorotiazida: Hay limitada experiencia sobre el uso de Hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. La Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de la Hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentaria del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia y producir otras reacciones adversas observadas en adultos.

Valsartán / Amlodipina / Hidroclorotiazida: No hay experiencia sobre el uso de esta asociación en mujeres embarazadas. En base a los datos disponibles de los componentes, no se recomienda el uso durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre. Lactancia: No existe información acerca del uso de Valsartán y/o Amlodipina durante la lactancia. La Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna. Por ello, no se recomienda el uso de **Racoval 3D** durante la lactancia. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

#### Interacciones medicamentosas

No se han informado estudios de interacción de otros medicamentos con la asociación Valsartán / Amlodipina / Hidroclorotiazida. Se proporciona información sobre las interacciones conocidas de las sustancias activas individuales con otros medicamentos.

Es importante tener en cuenta que **Racoval 3D** puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensivos.

No se recomienda el uso concomitante:

Litio: Durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tiazidas, como la Hidroclorotiazida, se ha registrado toxicidad y aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio. A pesar de la ausencia de experiencia en el uso concomitante de Valsartán y litio, no se recomienda esta combinación. Si la asociación resulta necesaria, se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio: Se recomienda controlar con frecuencia los niveles plasmáticos de potasio si se considera necesario administrar un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con Valsartán.

Se requiere precaución con el uso concomitante:

Inhibidores CYP3A4 (por ej.: ketoconazol, itraconazol, ritonavir): Un estudio en pacientes de edad avanzada ha mostrado que diltiazem inhibe el metabolismo de Amlodipina, probablemente vía CYP3A4 (la concentración plasmática aumenta en aproximadamente un 50% y aumenta el efecto de la Amlodipina). No se puede excluir la posibilidad de que inhibidores más potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) puedan aumentar la concentración plasmática de Amlodipina en mayor medida que diltiazem. Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [por ejemplo: Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

La administración conjunta puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Amlodipina. Está indicado un control clínico, con un posible ajuste posológico de Amlodipina durante el tratamiento con el inductor y después de su retirada.

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

Medicamentos afectados por la alteración de las concentraciones séricas de potasio: Se recomienda el control periódico de las concentraciones de potasio en suero y realizar un ECG cuando se administre un producto que contenga Hidroclorotiazida con agentes que se vean afectados por alteraciones en las concentraciones de potasio en suero (por ej.: Glucósidos digitales, antiarrítmicos) y los siguientes agentes que inducen torsades de pointes (que pueden incluir algunos antiarrítmicos), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes: Antiarrítmicos de Clase Ia (por ej.: Quinidina, hidroquinidina, disopiramide); antiarrítmicos de Clase III (por ej.: Amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida); algunos antipléticos (por ej.: Tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol, metadona); otros (por ej.: Bepridil, cisaprida, difenilano, eritromicina i.v., halofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamida, moxifloxacina, terfenadina, vincamina i.v.).

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

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

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

Medicamentos anti diabéticos (por ej.: Insulina y agentes anti diabéticos orales): Puede resultar necesario reajustar de la dosis de insulina y de los agentes anti diabéticos orales. La meformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a la Hidroclorotiazida.

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

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 deben ser monitorizados.

Resinas de colestiramina y colestipol: La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina y otras resinas de intercambio aniónico.

Ciclosporina: El tratamiento concomitante con tiazidas y ciclosporina puede elevar el riesgo de hipercalcemia y de complicaciones de tipo potasio.

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

Glucósidos digitales: La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitales.

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

Medicamentos que afectan las concentraciones de potasio: Los diuréticos caluréticos, los corticosteroides, los laxantes, la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), la anfotericina, la carbenoxolona, la penicilina G y los derivados del ácido salicílico pueden aumentar el efecto hipopotasémico de la Hidroclorotiazida. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de Valsartán / Amlodipina / Hidroclorotiazida.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona y alopurinol): Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la Hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis

de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

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

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (por ej.: Tubocurarina): Las tiazidas, incluyendo Hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.

Aminas presoras (por ej.: Noradrenalina, adrenalina): La Hidroclorotiazida puede disminuir el efecto de las aminas presoras.

Vitamina D y sales de calcio: 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.

Durante el tratamiento con Valsartán en monoterapia no se han informado interacciones clínicamente significativas con las siguientes sustancias: Cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, imidometacina, Hidroclorotiazida, Amlodipina, glibenclámda. Alguna de estas sustancias podría interactuar con la Hidroclorotiazida de **Racoval 3D**.

#### Reacciones adversas

Se ha informado que las reacciones adversas observadas con la asociación de Valsartán, Amlodipina e Hidroclorotiazida, con la dosis máxima de 320 mg / 10 mg / 25 mg, fueron generalmente de naturaleza leve y transitoria y sólo de forma infrecuente requirieron la discontinuación del tratamiento. Las causas más comunes para la discontinuación del tratamiento fueron mareo e hipotensión (0,7%). No se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas con la triple terapia en comparación con los efectos conocidos de la monoterapia o los componentes del tratamiento dual. Los cambios observados en los parámetros de laboratorio con la triple asociación fueron menores y concordaron con el mecanismo de acción farmacológica de los agentes en monoterapia.

La presencia de Valsartán atenuó el efecto hipotasiémico de la Hidroclorotiazida. Las siguientes reacciones adversas, enumeradas según la frecuencia fueron informadas con la triple asociación. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: Hipopotasemia. Poco frecuentes: Anorexia, hipercalcemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: Insomnio/alteraciones del sueño. Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Mareo, cefalea. Poco frecuentes: Coordinación anormal, mareo postural, mareo al esfuerzo, disgeusia, letargia, parestesia, neuropatía periférica, neuropatía, somnolencia, síncope.

Trastornos oculares: Poco frecuentes: Alteración visual. Frecuencia no conocida: Derrame coroida, glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Trastornos del oído y del laberinto: Poco frecuentes: Vértigo. Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: Taquicardia.

Trastornos vasculares: Frecuentes: Hipotensión. Poco frecuentes: Hipotensión ortostática, flebitis, tromboflebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: Tos, disnea, irritación de la garganta. Muy raro: Distrés respiratorio (asociado al uso de Hidroclorotiazida).

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Dispepsia. Poco frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, halitosis, diarrea, boca seca, náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: Hiperhidrosis, prurito. Frecuencia no conocida: Necrosis epidérmica tóxica (asociado al uso de Amlodipina).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: Dolor de espalda, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, debilidad muscular, mialgia, dolor en las extremidades.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: Polaquiuria. Poco frecuentes: Elevación de la creatinina sérica, insuficiencia renal aguda.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Poco frecuentes: Disfunción eréctil. Trastornos generales: Frecuentes: Edema, fatiga. Poco frecuentes: Abasia, alteraciones de la marcha, astenia, molestia, malestar general, dolor torácico no cardíaco.

Exploraciones complementarias: Poco frecuentes: Aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento del ácido úrico en sangre, disminución del potasio sérico, aumento de peso.

También se han informado las siguientes reacciones adversas al utilizar los principios activos de **Racoval 3D** por separado: Agranulocitosis, depresión de la médula ósea, disminución de la hemoglobina y del hematocrito, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Hipersensibilidad. Hiperglucemia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia. Depresión, cambios del estado de ánimo. Síndrome extrapirámido, hipertensión, temblor. Tinnitus. Palpitaciones, arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), infarto de miocardio. Rubor, vasculitis. Distrés respiratorio, edema pulmonar, neumonitis, rinitis. Alteración de los hábitos intestinales, estreñimiento, disminución del apetito, gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis.

Elevación de las enzimas hepáticas, incluyendo aumento de la bilirrubina en suero, hepatitis, colestasis intrahepática, ictericia. Alopecia, angioedema, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, eritema multiforme, exantema, reacciones de fotosensibilidad, púrpura, erupción, decoloración de la piel, urticaria, vasculitis necrotizante y necrosis epidérmica tóxica. Artralgia. Trastorno de la micción, nocturia, insuficiencia renal y deterioro de la función renal. Ginecomastia, dolor. Aumento de los lípidos, pérdida de peso.

#### Sobredosificación

Síntomas: No hay experiencia de sobredosis con la triple asociación de Valsartán, Amlodipina e Hidroclorotiazida. El principal síntoma de sobredosis con Valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con Amlodipina puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Con Amlodipina se ha informado hipotensión sistémica marcada y prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal. En raras ocasiones, se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de Amlodipina, que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión), y requerir soporte ventilatorio. Tratamiento: La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de **Racoval 3D** exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, en el caso que no hubiera contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Amlodipina: Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de Amlodipina ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción. Es poco probable que Amlodipina se elimine mediante hemodilúsis. Valsartán: Es poco probable que Valsartán se elimine mediante hemodilúsis. Hidroclorotiazida: La sobredosis con Hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) e hipovolemia como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitales o determinados medicamentos antiarrítmicos. No se ha establecido el grado de eliminación por hemodilúsis de la Hidroclorotiazida.

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 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

#### Presentaciones

**Racoval 3D 160/5/12,5** Comprimidos recubiertos. Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**VTM** Comprimido redondos, color blanco, codificados VTM en una cara.

**Racoval 3D 160/10/12,5** Comprimidos recubiertos. Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**VAH** Comprimidos redondos, color rojo ladrillo, codificados VAH en una cara.

**Racoval 3D 320/10/25** Comprimidos recubiertos. Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Comprimidos oblongos, color blanco, ranurados en una cara.

Venta bajo receta. **Industria Argentina.** Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado Nº 57.043.

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica. Elaborado en Casella Piñero 361, Partido de Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires.. Fecha de última actualización: Octubre de 2023.

#### Producto medicinal.

**Mantener fuera del alcance de los niños.**

**Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.**

**Información a profesionales y usuarios:** ☎ 0-800-333-5658

**Roemmers S.A.I.C.F.** Fray Justo Sarmiento 2350, B1636AKJ Olivos, Pcia. de Buenos Aires.

www.roemmers.com.ar

B 1166005840 14687 0824

Roemmers

CONCIENCIA POR LA VIDA