

**RECTIFICA A LABORATORIOS SAVAL S.A., RESPECTO  
DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO VALAXAM D 5  
/160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,  
REGISTRO SANITARIO F-19408/12**

JON/RSA/spp  
Nº Ref.:MT361180/12

**RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 7922/13**  
Santiago, 11 de abril de 2013

**VISTO ESTOS ANTECEDENTES:** la Resolución Exenta RW Nº 24023/12 de fecha 26 de noviembre de 2012, por la que se autorizó el **nuevo texto de folleto de información al profesional** para el producto farmacéutico VALAXAM D 5 /160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, registro sanitario Nº F-19408/12, concedido a Laboratorios Saval S.A.; la carta de fecha 18 de febrero de 2013, por la que el interesado solicita corrección del folleto aprobado;

**CONSIDERANDO:** La necesidad de acceder a lo solicitado; y

**TENIENDO PRESENTE:** las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 1553 de 13 de julio de 2012, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

**R E S O L U C I Ó N**

1.- RECTIFÍCASE el nuevo texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **VALAXAM D 5 /160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**, registro sanitario Nº F-19408/12, concedido a Laboratorios Saval S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE  
JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

**DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ**  
**JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS**  
**AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS**  
**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN:  
INTERESADO  
UNIDAD DE PROCESOS  
GESTIÓN DE TRÁMITES



Transcrito Fielmente  
Ministro de Fe

ASUNTOS REGULATORIOS  
RECIBIDO  
17 ABR 2013  
LABORATORIOS SAVAL S.A.

ENTREGA DE ANTECEDENTES AL  
USUARIO

LABORATORIOS SAVAL S.A.

**AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS**

Nº REF: **MT361201/12**

OFICINA DE METODOLOGÍA ANALÍTICA



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL****VALAXAM D**

Asociación de un antagonista de la angiotensina II (valsartán), con un bloqueador de los canales de calcio (amlodipino) y un diurético

**COMPOSICIÓN Y DESCRIPCIÓN****FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos.

|                                                |              |
|------------------------------------------------|--------------|
| INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE            |              |
| AGENCIA NACIONAL DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS   |              |
| SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS |              |
| OFICINA MODIFICACIONES                         |              |
| 11 ABR. 2013                                   |              |
| N° Ref.:                                       | MT 361180/12 |
| N° Registro:                                   | T-19408/12   |
| Firma Profesional:                             |              |

~~Cada comprimido recubierto de VALAXAM D 5 /160 / 12,5 contiene:~~

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán .....160,00 mg.

Amlodipino (como besilato).....5,00 mg.

Hidroclorotiazida..... 12,50 mg.

Excipientes: Povidona, Lauril sulfato de sodio, Almidon de maíz, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Behenato de glicerilo, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Hipromelosa 2910, Dióxido de titanio, Triacetina, Laca aluminica azul N°2 FD&C

~~Cada comprimido recubierto de VALAXAM D 10 /160 /12,5 contiene:~~

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán .....160,00 mg.

Amlodipino (como besilato)..... 10,00 mg.

Hidroclorotiazida..... 12,50 mg.

Excipientes: Povidona, Lauril sulfato de sodio, Almidon de maíz, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Behenato de glicerilo, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Hipromelosa 2910, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 8000, Laca aluminica azul N°2 FD&C

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Esta asociación en dosis fijas no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

Ref: MT361180/12

Reg. ISP N° F - 19408/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**VIA DE ADMINISTRACIÓN - POSOLOGÍA**

**Vía oral**

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

Antes de cambiar a VALAXAM D, el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administradas concomitantemente. Cuando se realice el cambio, la dosis de VALAXAM D ha de basarse en la dosis de los componentes individuales de la combinación.

La dosis máxima recomendada de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida es 10 mg/320 mg/25 mg respectivamente.

**Poblaciones especiales**

**Insuficiencia renal**

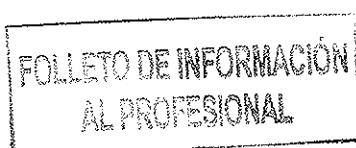
No se requiere ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq$  30 ml/min). Debido al componente hidroclorotiazida, VALAXAM D está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $<$ 30 ml/min). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

**Insuficiencia hepática**

Debido a los componentes hidroclorotiazida y valsartán, VALAXAM D está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Precauciones y Advertencias) y en pacientes con trastornos obstructivos biliares. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán y por lo tanto VALAXAM D no es adecuado para este grupo de pacientes (ver secciones Precauciones y Advertencias, Contraindicaciones y Datos de seguridad Preclínicos).

**Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria**

Se dispone de una experiencia limitada de uso de VALAXAM D, especialmente con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, en particular con la dosis máxima de recomendada descrita de la tri-asociación Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida de 10 mg/320 mg/25 mg respectivamente.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)**

Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima recomendada de la tri-asociación Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida de 10 mg/320 mg/25 mg respectivamente, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.

**Población pediátrica**

No existe un uso relevante de VALAXAM D para la indicación de hipertensión arterial esencial en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años).

**Forma de administración**

VALAXAM D puede administrarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua, cada día a la misma hora y preferentemente por la mañana.

**FARMACOLOGÍA**

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la angiotensina II, solos (valsartán), combinaciones con derivados de la dihidropiridina (amlodipino) y diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida), código ATC: C09DX01 valsartán, amlodipino e hidroclorotiazida.

VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) combina tres compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de los antagonistas del calcio y valsartán al grupo de los antagonistas de la angiotensina II e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo.

**Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida**

~~De acuerdo a data publicada en la literatura,~~ **La** tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) fue estudiado en un ensayo clínico doble ciego, con control activo, en pacientes hipertensos. Un total de 2.271 pacientes con hipertensión de moderada a grave (la presión arterial basal media sistólica/diastólica fue 170/107 mmHg) recibieron tratamiento con 10 mg/320 mg/25 mg de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, 320 mg/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida, 10 mg/320 mg de amlodipino/valsartán, o 25 mg/10 mg de hidroclorotiazida/amlodipino. Al inicio del ensayo a los pacientes se les asignaron dosis más bajas de su tratamiento de combinación y se titularon para recibir la dosis completa de tratamiento a partir de la semana 2.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

En la semana 8, las reducciones medias de la presión arterial sistólica/diastólica fueron 39,7/24,7 mmHg con la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) 32,0/19,7 mmHg con valsartán/hidroclorotiazida, 33,5/21,5 mmHg con amlodipino/valsartán, y 31,5/19,5 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida. El tratamiento de combinación triple fue estadísticamente superior en la reducción de la presión arterial diastólica y sistólica a cada una de los tres tratamientos de combinación dual. Las reducciones con la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) en la presión arterial sistólica/diastólica fueron 7,6/5,0 mmHg mayores que con valsartán/hidroclorotiazida, 6,2/3,3 mmHg mayores que con amlodipino/valsartán, y 8,2/5,3 mmHg mayores que con amlodipino/hidroclorotiazida. El efecto completo en la reducción de la presión arterial se alcanzó 2 semanas después de iniciar el tratamiento con la dosis máxima de la tri-asociación.

La proporción de pacientes que alcanzaron el control de la presión arterial (<140/90 mmHg) con la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) fue estadísticamente mayor (71%) en comparación a cada una de los tres tratamientos de combinación dual (45-54%) ( $p < 0,0001$ ).

En un subgrupo de 283 pacientes en los que se realizó monitorización ambulatoria de la presión arterial, se observaron reducciones clínica y estadísticamente superiores de la presión arterial sistólica y diastólica en 24 horas con la combinación triple en comparación con valsartán/hidroclorotiazida, valsartán/amlodipino, e hidroclorotiazida/amlodipino.

**MECANISMO DE ACCIÓN*****Amlodipino***

El componente amlodipino de la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. 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.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino 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.

***Valsartán***

Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II.

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

En la mayoría de pacientes, después de la administración de una dosis oral única, se inicia la actividad antihipertensiva hacia las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza 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.

***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.

La Agencia Europea de Medicamentos ha condonado la obligación de presentar los resultados de los estudios en hipertensión arterial esencial realizados con la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) en los diversos subgrupos de la población pediátrica. (Ver sección ~~4.2 para información sobre el uso en~~ **Posología y forma de administración población pediátrica** ~~pediatría~~).

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**PERFIL FARMACOCINETICO**

Amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida muestran una farmacocinética lineal.

***Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida***

Tras la administración oral de la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) en adultos normales sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida se alcanzan en 6-8 horas, 3 horas, y 2 horas, respectivamente. La velocidad y extensión de la absorción de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida a partir de tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) es la misma que cuando se administran como dosis individuales.

**Absorción:**

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

Valsartán: Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%.

Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.

Hidroclorotiazida: La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (t<sub>max</sub> de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. 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 comida puede tanto aumentar como disminuir la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. La magnitud de estos efectos es pequeña y su importancia clínica es mínima. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del ~~60 al 80%~~ 70%.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Distribución:**

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

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

Hidroclorotiazida: El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 1,8 veces el nivel plasmático.

**Metabolismo Biotransformación:**

Amlodipino: Se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

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

Hidroclorotiazida: Se elimina como fármaco inalterado.

**Excreción:**

Amlodipino: La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60% de los metabolitos de amlodipino se excreta en la orina.

Valsartán: Se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado.

Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Hidroclorotiazida: Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción ~~active~~ **activa** en el túbulo renal. La vida media terminal es de 6-15 h.

**Farmacocinética en poblaciones especiales*****Pacientes pediátricos (menores de 18 años)***

No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

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

El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y en los de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación.

El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

La exposición sistémica a valsartán es ligeramente más elevada en personas de edad avanzada en comparación con los jóvenes, pero no ha demostrado tener ninguna significancia clínica.

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

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

***Deterioro de la función hepática***

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

**Debido al componente valsartán, Valaxam está contraindicado** ~~Debe tenerse precaución en los~~ pacientes con enfermedad hepática.

***Deterioro de la función renal***

La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

En presencia de insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del área del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave (VFG < 30 ml/min) se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. Valaxam está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis.

**Datos de seguridad Pre-clínica.****Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad**

En distintos estudios de seguridad preclínicos realizados en varias especies animales con amlodipino, valsartán, hidroclorotiazida, valsartán/hidroclorotiazida, amlodipino/valsartán y la tri-asociación, **no hubo evidencia de toxicidad sistémica o en los órganos diana que impida el uso de Valaxam** para uso clínico en humanos.

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

**Carcinogénesis**

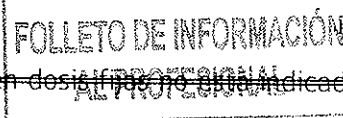
La combinación amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida no se ensayó para genotoxicidad o carcinogénesis ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre estas sustancias, que están comercializadas desde hace mucho tiempo. Sin embargo, amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida han sido ensayados de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

**Mutagénesis**

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

**INDICACIONES CLÍNICAS**

~~Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Esta asociación en dosis fijas no está indicada para el~~



Ref: MT361180/12

Reg. ISP N° F - 19408/12

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

~~tratamiento inicial de la hipertensión.~~

#### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otras sulfonamidas, a derivados de la dihidropiridina, o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuria y pacientes sometidos a diálisis.
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- ~~Hipotensión grave.~~
- ~~Shock (incluyendo shock cardiogénico).~~
- ~~Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej. Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).~~
- ~~Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo al miocardio.~~

#### PRECAUCIONES - ADVERTENCIAS

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

En un ensayo clínico controlado en pacientes con hipertensión no complicada de moderada a grave se observó una hipotensión excesiva, incluyendo hipotensión ortostática, en el 1,7% de los pacientes tratados con la dosis máxima recomendada de la tri-asociación Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida de 10 mg/320 mg/25 mg respectivamente, en comparación al 1,8% de los pacientes con valsartán/hidroclorotiazida (320 mg/25 mg), el 0,4% de los pacientes con amlodipino/valsartán (10 mg/320 mg), y el 0,2% de los pacientes con hidroclorotiazida/amlodipino (25 mg/10 mg). Puede presentarse hipotensión sintomática en los pacientes con un sistema reninaangiotensina 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 (ARAII). Antes de la administración de la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) se recomienda corregir esta condición o de lo contrario se realizará una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.

Si se presenta una hipotensión excesiva con VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida), debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina.

Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Cambios en las concentraciones séricas de electrolitos****Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida**

En un ensayo clínico controlado descrito de la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida), los efectos contrarios de 320 mg de valsartán y de 25 mg de hidroclorotiazida sobre las concentraciones de potasio en suero se compensaron bastante uno a otro en muchos pacientes. En otros pacientes, uno u otro efecto puede predominar. Se deberán llevar a cabo determinaciones periódicas de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico.

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 la monitorización 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.

**Insuficiencia renal****Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica.**

No es necesario ajustar la posología de VALAXAM D ~~(amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida)~~ en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis.**

Cuando VALAXAM D ~~(amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida)~~ se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de potasio en suero, creatinina y ácido úrico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Estenosis de la arteria renal

~~No se dispone de datos sobre el uso de VALAXAM D (Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida) en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón.~~

**Utilícelo con precaución en pacientes que sufran estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón, ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en pacientes.**

Trasplante renal

Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Insuficiencia hepática

Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis, mientras que amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es de 80 mg de valsartán, por lo que VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) no resulta adecuado en este grupo de pacientes.

Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria

En pacientes susceptibles, 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, se asocia el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina 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 el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) descrito en la literatura en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino 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 placebo.

**Los antagonistas de los canales del calcio, como el amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.**

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, particularmente con la dosis máxima de la tri-asociación Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida de 10 mg/320 mg/25 mg respectivamente., ya que los datos en esta población de pacientes son limitados.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

**Angioedema.**

**En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La administración de Valaxam debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.**

**Embarazo**

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando 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, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

**Hiperaldosteronismo primario**

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 VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) no está recomendado en esta población.

**Lupus eritematoso sistémico**

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

**Otras alteraciones metabólicas**

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales.

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

**El componente hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción en el aclaramiento de éste y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como**

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

Ref: MT361180/12

Reg. ISP N° F - 19408/12

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.**

#### **Fotosensibilidad**

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad. Si durante el tratamiento con VALAXAM D (~~amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida~~) aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

#### **General**

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

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

Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de la tri-asociación Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida de 10 mg/320 mg/25 mg respectivamente, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.

#### **Glaucoma de ángulo cerrado**

**La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrática que produce una miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio súbito de una disminución en la agudeza visual o dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a una semana del inicio del tratamiento.**

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

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir vehículos o utilizar máquinas debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

#### **EMBARAZO Y LACTANCIA**

##### ***Embarazo:***

##### ***Amlodipino***

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS*****Valsartán***

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse 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 los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fototoxicidad 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 ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

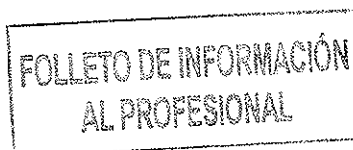
***Hidroclorotiazida***

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placental del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia y puede ser asociado con otras reacciones adversas que puedan ocurrir en adultos.

***Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida***

No hay experiencia sobre el uso de la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) en mujeres embarazadas. En base a los datos disponibles de los componentes, no se recomienda el uso de la tri-asociación durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

***Lactancia:***

No existe información acerca del uso de valsartán y/o amlodipino durante la lactancia. La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna. Por ello, no se recomienda el uso de VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) 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.

**REACCIONES ADVERSAS**

El perfil de seguridad de la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) presentado a continuación se basa en los estudios clínicos realizados con ella y el perfil de seguridad conocido de los componentes individuales amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida.

Información sobre la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida)

La seguridad de la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) ha sido evaluada con la dosis máxima descrita de 10 mg /320 mg/25 mg en un ensayo clínico controlado a corto plazo (8 semanas) con 2.271 pacientes, 582 de los cuales recibieron valsartán en combinación con amlodipino e hidroclorotiazida. Las reacciones adversas fueron generalmente de naturaleza leve y transitoria y sólo de forma infrecuente requirieron la discontinuación del tratamiento. En este ensayo clínico controlado con placebo, las razones más comunes para la discontinuación del tratamiento con la tri-asociación fueron mareo e hipotensión (0,7%).

En el ensayo clínico controlado de 8 semanas, no se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas con la triple terapia de tratamiento en comparación con los efectos conocidos de la monoterapia o los componentes del tratamiento dual.

En el ensayo clínico controlado de 8 semanas, los cambios observados en los parámetros de laboratorio con la combinación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) fueron menores y concordaron con el mecanismo de acción farmacológico de los agentes en monoterapia.

La presencia de valsartán en la triple combinación atenuó el efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida.

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, conciernen a la tri-asociación (amlodipino/valsartán/HCT) y a amlodipino, valsartán e HCT de forma individual.

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:  $< 1/10.000$ ,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

**Trastornos de la sangre y sistema linfático:**

Amlodipino: Muy raras: Leucopenia, Trombocitopenia.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Disminución de la hemoglobina y del hematocrito, Neutropenia, Trombocitopenia.

Hidroclorotiazida: Raras: Trombocitopenia.

Muy raras: Agranulocitosis, Depresión de la médula ósea, Anemia hemolítica, Leucopenia.

**Trastornos del sistema inmunológico:**

Amlodipino: Muy raras: Hipersensibilidad.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad.

Hidroclorotiazida: Muy raras: Hipersensibilidad.

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

Tri-asociación: Frecuentes: Hipopotasemia.

Poco Frecuentes: Anorexia, Hipercalcemia, Hiperlipidemia, Hiperuricemia, Hiponatraemia.

Amlodipino: Muy raras: Hiperglucemia.

Hidroclorotiazida: **Muy** Frecuentes: Hipopotasemia.

~~Poco~~ Frecuentes: Hiperuricemia, Hipomagnesemia, Hiponatraemia, **Empeoramiento del estado metabólico diabético.**

Raras: Hipercalcemia, Hiperglucemia.

Muy raras: Alcalosis hipoclorémica.

**Trastornos psiquiátricos:**

Tri-asociación: Poco Frecuente: Insomnio, Alteraciones del sueño.

Amlodipino: Poco Frecuente: Insomnio, Alteraciones del sueño, Cambios del estado de ánimo.

Hidroclorotiazida: Raras: Depresión, Insomnio, Alteraciones del sueño.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Trastornos del sistema nervioso:**

Tri-asociación: Frecuentes: Mareos, Dolor de cabeza,

Poco Frecuentes: Coordinación anormal, Mareo postural, Mareo al esfuerzo, Disgeusia, Letargia, Parestesia, Neuropatía periférica, Somnolencia, Síncope.

Amlodipino: Frecuentes: Mareo, Dolor de cabeza, Somnolencia.

Poco Frecuentes: Disgeusia, Parestesia, Síncope, Temblor, Hipoestesia.

Muy raras: Hipertonía, Neuropatía periférica.

Frecuencia no conocida: Síndrome extrapiramidal.

Hidroclorotiazida: Raras: Mareo, Dolor de cabeza, Parestesia.

**Trastornos oculares:**

Tri-asociación: Poco Frecuentes: Alteración visual.

Amlodipino: Poco Frecuentes: Alteración visual.

Hidroclorotiazida: Poco Frecuentes: Alteración visual.

**Frecuencia no conocida: Glaucoma agudo de ángulo cerrado.**

**Trastornos del oído y del laberinto:**

Tri-asociación: Poco Frecuentes: Vértigo.

Amlodipino: Poco Frecuentes: Tinnitus.

Valsartán: Poco Frecuentes: Vértigo.

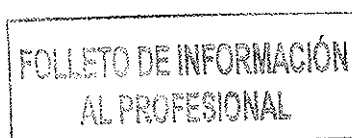
**Trastornos cardiacos:**

Tri-asociación: Poco Frecuentes: Taquicardia.

Amlodipino: Frecuentes: Palpitaciones.

Muy raras: Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), Infarto de miocardio.

Hidroclorotiazida: Raras: Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Trastornos vasculares:**

Tri-asociación: Frecuentes: Hipotensión.

Poco Frecuentes: Hipotensión ortostática, Flebitis, Tromboflebitis.

Amlodipino: Frecuentes: Rubor.

Poco Frecuentes: Hipotensión.

Muy raras: Vasculitis.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Vasculitis.

Hidroclorotiazida: Poco Frecuentes: Hipotensión ortostática.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

Tri-asociación: Poco Frecuentes: Tos, Disnea, Irritación de la garganta.

Amlodipino: Poco Frecuentes: Disnea, Rinitis.

Muy raras: Tos.

Valsartán: Poco Frecuentes: Tos.

Hidroclorotiazida: **Muy raras:** Distrés respiratorio, Edema pulmonar, neumonitis.

**Trastornos gastrointestinales:**

Tri-asociación: Frecuentes: Dispepsia.

Poco Frecuentes: Malestar abdominal, Dolor en la parte superior del abdomen, Halitosis, Diarrea, Boca seca, Náuseas, Vómitos.

Amlodipino: Frecuentes: Malestar abdominal, Dolor en la parte superior del abdomen, Náuseas.

Poco Frecuentes: Alteración de los hábitos intestinales, Diarrea, Boca seca, Vómitos.

Muy raras: Gastritis, Hiperplasia gingival, Pancreatitis.

Valsartán: Poco Frecuentes: Malestar abdominal, Dolor en la parte superior del abdomen.

Hidroclorotiazida: ~~Poco~~ Frecuentes: Disminución del apetito, Náuseas, Vómitos.

Raras: Malestar abdominal, Dolor en la parte superior del abdomen, Estreñimiento, **Diarrea.**

Muy raras: Pancreatitis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

Ref: MT361180/12

Reg. ISP N° F - 19408/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Trastornos hepatobiliares:**

Amlodipino: Muy raras: Elevación de las enzimas hepáticas, incluyendo aumento de la bilirrubina en suero, Hepatitis, Colestasis intrahepática, Ictericia.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Elevación de las enzimas hepáticas, incluyendo aumento de la bilirrubina en suero.

Hidroclorotiazida: Raras: Colestasis intrahepática, Ictericia.

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

Tri-asociación: Poco Frecuentes: Hiperhidrosis, Prurito.

Amlodipino: Poco Frecuentes: Alopecia, Exantema, Hiperhidrosis, **Púrpura**, Prurito, Erupción, Decoloración de la piel.

Muy raras: Angioedema, Eritema multiforme, urticaria, **Dermatitis exfolativas, Síndrome de Stevens. Johnson, Edema de Quincke.**

~~Frecuencia no conocida: Púrpura.~~

Valsartán: ~~Poco Frecuentes: Angioedema.~~

Frecuencia no conocida: **Angioedema**, Prurito, Erupción.

Hidroclorotiazida: ~~Poco Frecuentes: Erupción, Urticaria.~~

Raras: Reacciones de fotosensibilidad, Púrpura.

Muy raras: Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrotizante y necrosis epidérmica tóxica.

**Frecuencia no conocida: Eritema multiforme.**

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**

Tri-asociación: Poco Frecuentes: Dolor de espalda, Inflamación de las articulaciones, Espasmos musculares, Debilidad muscular, Mialgia, Dolor de las extremidades.

Amlodipino: **Frecuentes: Hinchazón de tobillos.**

Poco Frecuentes: Artralgia, Dolor de espalda, Espasmos musculares, Mialgia.

Valsartán: ~~Poco Frecuente~~ **Frecuencia no conocida**: Mialgia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Hidroclorotiazida: Espasmos musculares.**

**Trastornos renales y urinarios:**

Tri-asociación: Frecuentes: Polaquiuria.

Poco Frecuentes: Elevación de la creatinina sérica, Insuficiencia renal aguda.

Amlodipino: Poco Frecuentes: Trastornos de la micción, Nicturia, Polaquiuria.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Elevación de la creatinina sérica, Insuficiencia renal y deterioro de la función renal.

Hidroclorotiazida: Raras: Insuficiencia renal y deterioro de la función renal.

**Frecuencia no conocida: Disfunción renal, Insuficiencia renal aguda.**

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

Tri-asociación: Poco Frecuentes: Disfunción eréctil.

Amlodipino: Poco Frecuentes: Disfunción eréctil, Ginecomastia.

Hidroclorotiazida: Poco Frecuentes: Disfunción eréctil.

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

Tri-asociación: Frecuentes: Fatiga, Edema.

Poco Frecuentes: Abasia, Alteraciones de la marcha, Astenia, Molestia, Malestar general, **Dolor en el pecho no cardíaco.**

Amlodipino: Frecuentes: Fatiga, Edema.

Poco Frecuentes: Astenia, Molestia, Malestar en general, Dolor en el pecho no cardíaco, Dolor.

Valsartán: Poco Frecuentes: Fatiga.

**Hidroclorotiazida: Astenia, Fiebre.**

**Exploraciones complementarias:**

Tri-asociación: Poco Frecuentes: Aumento del nitrógeno ureico en sangre, Aumento del ácido úrico en sangre, Disminución del potasio sérico, Aumento de peso.

Amlodipino: Poco Frecuentes: Aumento de peso, Pérdida de peso.



Ref: MT361180/12

Reg. ISP N° F - 19408/12

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Valsartán: Frecuencia no conocida: Aumento del potasio sérico.

Hidroclorotiazida: **Muy** Frecuentes: Aumento de los lípidos.

Raras: Glucosuria.

#### **INTERACCIONES**

No se han realizado estudios de interacción de otros medicamentos con la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida). Por ello, en esta sección sólo se proporciona información sobre interacciones con otros medicamentos que son conocidas para las sustancias activas individuales.

Sin embargo, es importante tener en consideración que la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensores.

#### **No se recomienda el uso concomitante:**

-Valsartán y Hidroclorotiazida (HCT) con 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 combinación resulta necesaria, se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio.

-Valsartán con 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:**

-Amlodipino con Inhibidores CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir): Un estudio en pacientes de edad avanzada ha mostrado que diltiazem inhibe el metabolismo de amlodipino, probablemente vía CYP3A4 (la concentración plasmática aumenta en aproximadamente un 50% y aumenta el efecto de amlodipino). No se puede excluir la posibilidad de que inhibidores más potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) puedan aumentar la concentración plasmática de amlodipino en mayor medida que diltiazem.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

-Amlodipino con Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [p.ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]): La administración conjunta puede dar lugar a concentraciones plasmáticas menores de amlodipino. Está indicado un control clínico, con un posible ajuste posológico de amlodipino durante el tratamiento con el inductor y después de su retirada.

-Valsartán y HCT con 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 VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) 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.

Valsartán y HCT con Medicamentos afectados por las alteraciones de las concentraciones de potasio en suero: Se recomienda la monitorización periódica 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 (p.ej. glucósidos digitálicos, 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 (p.ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos de Clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (p. ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol, metadona)
- Otros (p. ej. bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, moxifloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)

-Hidroclorotiazida(HCT) con Alcohol, anestésicos y sedantes: Puede potenciarse la hipotensión postural.

-Hidroclorotiazida(HCT) con Amantadina: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

-Hidroclorotiazida(HCT) con Medicamentos antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales): Puede resultar necesario reajustar de la dosis de insulina y de los agentes antidiabéticos orales.

-Hidroclorotiazida(HCT) con Metformina: Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

-Hidroclorotiazida(HCT) con 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.

-Hidroclorotiazida(HCT) con 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 hiponatrémicas, y, por consiguiente, deben ser monitorizados.

-Hidroclorotiazida(HCT) con Resinas de colestiramina y colestipol: La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina y otras resinas de intercambio aniónico.

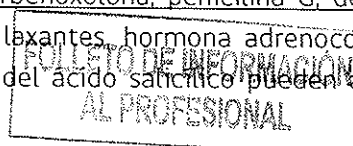
-Hidroclorotiazida(HCT) con Ciclosporina: El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.

-Hidroclorotiazida(HCT) con Agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato): Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

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

-Hidroclorotiazida(HCT) con 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.

-Hidroclorotiazida(HCT) con Medicamentos que afectan las concentraciones de potasio (p.ej. diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico): Los diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocórticotrópica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G y derivados del ácido salicílico pueden aumentar el



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de amlodipino/ valsartán/ hidroclorotiazida.

-Hidroclorotiazida(HCT) con Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona 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 sulfinpirazona.

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

-Hidroclorotiazida(HCT) con Metildopa : Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

-Hidroclorotiazida(HCT) con Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocuranina): Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare

-Hidroclorotiazida(HCT) con Aminas presoras (p. e.j noradrenalina, adrenalina): Puede disminuir el efecto de las aminas presoras.

-Hidroclorotiazida(HCT) con 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.

**No interacción**

-Valsartán con Otros (cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida): No se han hallado interacciones clínicamente significativas durante el tratamiento en monoterapia de valsartán con las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

Alguna de estas sustancias podría interactuar con el componente hidroclorotiazida de VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) (ver interacciones relacionadas con Hidroclorotiazida(HCT).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**SOBREDOSIS - TRATAMIENTO**

No hay experiencia de sobredosis con la tri-asociación (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida). El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Con amlodipino se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.

**Tratamiento general de la sobredosis:**

***Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida***

La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, en el caso que no hubiera contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

***Amlodipino***

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 amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino. Es poco probable que amlodipino se elimine mediante hemodiálisis.

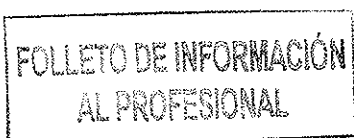
***Valsartán***

Es poco probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

***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 digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****DATOS FARMACEUTICOS****Incompatibilidades****No procede.****Periodo de validez****24 meses desde la fecha de elaboración****Precauciones de almacenamiento.****No conservar a más de 25°C.****VIA DE ADMINISTRACIÓN - POSOLOGÍA****Vía oral****Dosis:** según prescripción médica.**Dosis usual adultos:**

~~La dosis recomendada de VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) es un comprimido al día, administrado preferentemente por la mañana.~~

~~Antes de cambiar a VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administrados concomitantemente.~~

~~Cuando se realice el cambio, la dosis de VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) ha de basarse en la dosis de los componentes individuales de la combinación. Estudios con la tri asociación indican que "La dosis máxima recomendada de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida es 10 mg/320 mg/25 mg respectivamente.~~

**Poblaciones especiales****Insuficiencia renal**

~~Debido al componente hidroclorotiazida, VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver secciones 4.3 y 5.2). No se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.~~

**Insuficiencia hepática**

~~Debido a los componentes hidroclorotiazida y valsartán, VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

Página 27 de 29

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

~~grave (ver sección 4.3). En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán y por lo tanto VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) no es adecuado para este grupo de pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).~~

**Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria**

~~Se dispone de una experiencia limitada de uso de VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida), especialmente con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, en particular con la dosis máxima de recomendada descrita de la tri-asociación Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida de 10 mg/320 mg/25 mg respectivamente.~~

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

~~Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima recomendada de la tri-asociación Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida de 10 mg/320 mg/25 mg respectivamente, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.~~

**Población pediátrica**

~~No existe un uso relevante de VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) para la indicación de hipertensión arterial esencial en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años).~~

**Forma de administración**

~~VALAXAM D (amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida) puede administrarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua, cada día a la misma hora y preferentemente por la mañana.~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**VALAXAM D 5 / 160 / 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Bibliografía**

1.- Folleto profesional y paciente para la tri-asociación de los principios activos (Amlodipino, Valsartán, Hidroclorotiazida) publicado por la EMEA, Noviembre 2009 en el link :

[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001159/WC500035073.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001159/WC500035073.pdf)

2.- Folleto producto original para la tri-asociación de los principios activos (Amlodipino, Valsartán, Hidroclorotiazida), publicado por la FDA en el link:

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022314s005lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022314s005lbl.pdf)

3.- Folleto profesional para la tri-asociación aprobado por el ISP y publicado en la web en el link:

[http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/F\\_17755-09.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/F_17755-09.pdf)

