

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VERALPRES-D****160/25****COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****COMPOSICIÓN****80/12.5**

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán ..... 80 mg

Hidroclorotiazida ..... 12.5 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Crospovidona, Dióxido de silicio, Estearato de magnesio, Macrogol, Alcohol polivinílico, Copovidona, Caolín, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de titanio y Óxido de Hierro negro c.s.

**160/12.5**

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán .....160 mg

Hidroclorotiazida ..... 12.5 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Crospovidona, Dióxido de silicio, Estearato de magnesio, Macrogol, Alcohol polivinílico, Copovidona, Caolín, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de titanio y Óxido de Hierro negro c.s.

**160/25**

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán .....160 mg

Hidroclorotiazida ..... 25 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Crospovidona, Dióxido de silicio, Estearato de magnesio, Macrogol, Alcohol polivinílico, Copovidona, Caolín, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de titanio y Óxido de Hierro Amarillo c.s.

### **320/12.5**

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán .....320 mg

Hidroclorotiazida ..... 12.5 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Crospovidona, Dióxido de silicio, Estearato de magnesio, Macrogol, Alcohol polivinílico, Copovidona, Caolín, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de titanio y Óxido de Hierro amarillo c.s.

### **320/25**

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán .....320 mg

Hidroclorotiazida ..... 25 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Crospovidona, Dióxido de silicio, Estearato de magnesio, Macrogol, Alcohol polivinílico, Copovidona, Caolín, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de titanio, Carmín y Óxido de Hierro negro c.s.

### **VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

Uso Oral – Uso Adulto

**CLASIFICACIÓN:** Agente Antihipertensivo.

### **INDICACIONES**

Este medicamento está indicado para el tratamiento de la hipertensión en adultos de 18 años o más.

Está indicado para el tratamiento de la hipertensión, cuando no se ha logrado un control satisfactorio de la tensión arterial con la monoterapia. Estas asociaciones de dosis fijas deben utilizarse como tratamientos de segunda línea.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Farmacodinámica

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos y antagonistas de la angiotensina II.

Código ATC: C09D A03

La hormona activa del sistema renina – angiotensina – aldosterona (RAAS) es la angiotensina II, formada a partir de la angiotensina I por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). La angiotensina II se conecta a receptores específicos localizados en la membrana de las células de varios tejidos, ejerciendo diversos efectos fisiológicos, directa e indirectamente, en la regulación de la presión arterial. Por ser un potente vasoconstrictor, la angiotensina II ejerce una respuesta presora directa y además promueve retención de Sodio y estimula la secreción de Aldosterona. Valsartán es un antagonista de los receptores de angiotensina II (Ang II) potente y específico, activo por Vía Oral. Actúa selectivamente en el receptor subtipo AT<sub>1</sub>, responsable por las conocidas acciones de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de la Ang II después del bloque de la AT<sub>1</sub> con Valsartán pueden estimular el receptor AT<sub>2</sub> no bloqueado, que aparentemente contrabalancearía el efecto del receptor AT<sub>1</sub>. Valsartán no presenta actividad agonista parcial sobre los receptores AT<sub>1</sub> y presenta afinidad mucho mayor (cerca de 20.000 veces) para con los receptores AT<sub>1</sub>, si comparada con receptores AT<sub>2</sub>.

Valsartán no inhibe la ECA, también conocida como cininasa II, que convierte la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. Ninguna potencialización de efectos colaterales relacionados a la bradiginina es esperada. En estudios clínicos en que Valsartán fue comparada con inhibidores de ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor (P<0,05) en pacientes tratados con Valsartán que de aquellos tratados con inhibidores de la ECA (2,6% contra 7,9%, respectivamente). En un estudio clínico en pacientes con historia de tos seca durante terapéutica con inhibidores de la ECA, 19,5% de los pacientes que recibían Valsartán y 19% de los que recibían un diurético tiazido presentaron episodios de tos, comparativamente a 68,5% de aquellos tratados con inhibidores de la ECA (p<0,05). Valsartán no se conecta o bloquea otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular.

El sitio de acción de los diuréticos tiazídicos es, principalmente, el túbulo contornado distal de los riñones. Está demostrado que existe una alta afinidad por receptores en el córtex renal, siendo los mismos el sitio de conexión principal para la acción de los diuréticos tiazídicos y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contornado distal. El mecanismo de acción de los diuréticos tiazídicos es la promoción de una inhibición acentuada del transporte de los iones Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>, tal vez por competencia por el sitio de conexión para Cl<sup>-</sup>, lo que afecta los mecanismos de re-absorción de electrolitos. Así se obtienen directamente una excreción aumento de Sodio y Cloro en cantidades aproximadamente iguales. Indirectamente, la acción diurética reduce el volumen plasmático, con el consecuente aumento de la pérdida urinaria de Potasio y reducción del Potasio Sérico. La conexión renina – aldosterona es mediada por la angiotensina II y, por lo tanto, la administración concomitante de un antagonista de angiotensina II tiende a revertir el cuadro de pérdida urinaria de Potasio asociada a estos diuréticos.

## Farmacocinética

**Bioequivalencia:** Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

### Valsartán

#### Absorción

Después de la administración oral de Valsartán aisladamente, el pico de concentración plasmática de Valsartán fue alcanzado en 2 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta media de Valsartán es de 23%. Cuando es administrado con las comidas, el área bajo la curva de concentración plasmática (ABC) de Valsartán sufre reducción de 48%, aunque cerca de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de Valsartán sean similares en pacientes que ingirieron el producto en ayunas o con alimentos. La reducción de ABC, sin embargo, no se acompaña de reducción clínicamente significativa en los efectos terapéuticos y Valsartán puede, por lo tanto, ser administrada con o sin alimentos.

#### Distribución

El estado de equilibrio del volumen de distribución de Valsartán después de la administración intravenosa es de aproximadamente 17 litros, indicando que Valsartán no es distribuida extensivamente en los tejidos. Valsartán presenta alta tasa de conexión a las proteínas séricas (94% a 97%), principalmente a la albúmina sérica.

#### Biotransformación/Metabolismo

Valsartán no es biotransformado en gran extensión, una vez que solamente aproximadamente 20% de la dosis es recuperada como metabolitos. Un hidroximetabolito fue identificado en el plasma en concentraciones bajas (menos que 10% de Valsartán en la ABC). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

#### Eliminación

Valsartán presenta un decaimiento cinético multiexponencial ( $t_{1/2}$  alfa < 1 h y  $t_{1/2}$  beta cerca de 9 h).

Valsartán es primeramente eliminado en las heces (aproximadamente 83% de la dosis) y en la orina (aproximadamente 13% de la dosis) principalmente como fármaco inalterado. Después de la administración intravenosa, el *clearance* (depuración) plasmático de Valsartán es de aproximadamente 2 L/H y el *clearance* (depuración) renal es de 0,62 L/H (aproximadamente 30% del *clearance* – Depuración – Total). La vida media de Valsartán es de 6 horas.

La farmacocinética de Valsartán es lineal en el intervalo de la dosis probada. No ocurren alteraciones en la cinética de Valsartán en administraciones repetidas y hay poca acumulación, cuando es administrada una vez al día. Las concentraciones plasmáticas observadas fueron similares en hombres y mujeres.

## **Hidroclorotiazida**

### **Absorción**

La absorción de la Hidroclorotiazida después de dosis oral es rápida ( $T_{max}$  en torno de 2 horas). El aumento del ABC es la media es lineal y proporcional a la dosis en el rango terapéutico. Ha sido relatado que la administración concomitante con alimentos puede tanto disminuir como aumentar la disponibilidad sistemática de la Hidroclorotiazida comparándose con la administración en ayunas. La magnitud de estos efectos es pequeña y tiene poca importancia clínica. La biodisponibilidad absoluta de la Hidroclorotiazida es de 70% después de la administración oral.

### **Distribución**

Las cinéticas de distribución y de eliminación han sido generalmente descritas como una función de decaimiento biexponencial. El volumen aparente de distribución es de 4 a 8 L/Kg. La hidroclorotiazida circulante se conecta a las proteínas plasmáticas (40% a 70%) principalmente a la albúmina sérica. La Hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos aproximadamente 3 veces más que el nivel plasmático.

### **Biotransformación**

La Hidroclorotiazida es eliminada predominantemente como fármaco inalterado.

### **Eliminación**

La Hidroclorotiazida es eliminada del plasma con una vida media de 6 a 15 horas en la fase final de eliminación. No hubo ninguna alteración en la cinética de la Hidroclorotiazida en dosis repetidas y la acumulación es mínima cuando es administrada una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida es excretada como componente inalterado en la orina.

## **Valsartán/Hidroclorotiazida**

La disponibilidad sistémica de la Hidroclorotiazida es reducida en cerca de 30% cuando la droga es coadministrada con Valsartán. La cinética de Valsartán no es acentuadamente afectada por la coadministración con Hidroclorotiazida.

Esta interacción observada no tiene impacto en el uso combinado de Valsartán e Hidroclorotiazida, una vez que los estudios clínicos han demostrado claramente un efecto antihipertensivo mayor del obtenido con el medicamento aislado o con placebo.

## **Poblaciones de pacientes especiales**

### **Pacientes Mayores**

Se observó una exposición sistémica a Valsartán un poco mayor en individuos mayores que en individuos jóvenes, sin embargo, esto demostró no tener significado clínico.

Datos limitados sugieren que el *clearance* (depuración) sistémico de la Hidroclorotiazida está reducido tanto en adultos mayores sanos como en adultos mayores hipertensos, comparándose con voluntarios jóvenes sanos.

### **Pacientes con insuficiencia renal**

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con Tasa de Filtración Glomerular (TFG) entre 30 a 70 mL/min. No existen datos disponibles sobre el uso de Valsartán/Hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min) o en pacientes bajo diálisis. Valsartán posee alta tasa de unión a las proteínas plasmáticas y no es removida por diálisis, mientras que el *clearance* de la Hidroclorotiazida puede ser obtenida por diálisis.

En presencia de insuficiencia renal, el pico medio de las concentraciones plasmáticas y valores de ABC de Hidroclorotiazida son aumentados y la tasa de excreción urinaria es reducida. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la vida media de eliminación es casi el doble. El *clearance* renal de Hidroclorotiazida también es reducido en gran escala cuando es comparado con el *clearance* (depuración renal de 300 mL/min de pacientes con función renal normal. Por lo tanto, Valsartán/Hidroclorotiazida deberá ser utilizado con cautela en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 mL/min) véase “Advertencia y Precauciones Especiales”).

### **Pacientes con Insuficiencia Hepática**

En un estudio farmacocinético realizado en pacientes portadores de disturbios hepáticos leves (n=6) a moderados (n=5), la exposición a Valsartán aumentó en aproximadamente dos veces, cuando es comparada a las personas sanas. No existen datos sobre el uso de Valsartán en pacientes con disturbios graves de la función hepática (véase “Advertencias y Precauciones Especiales”).

Disturbios hepáticos no afectan significativamente a la farmacocinética de la Hidroclorotiazida, no siendo necesario ajuste de la dosis. Sin embargo, Valsartán/Hidroclorotiazida deberá ser utilizado con cautela especial en pacientes con disturbios biliares obstructivos e insuficiencia hepática grave (véase “Contraindicaciones” y “Advertencias y Precauciones Especiales”).

## **DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICOS**

### **Valsartán/Hidroclorotiazida**

En diversos estudios pre-clínicos de seguridad, realizados con varias especies de animales, no hubo hechos que excluyan el uso de dosis terapéuticas de Valsartán e Hidroclorotiazida en humanos. Altas dosis de Valsartán/Hidroclorotiazida (100:31.25 a 600:187.5 mg/Kg de peso corpóreo) causaron, en

ratas, reducción en los parámetros de las células rojas de la sangre (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) y demostraron evidencias de alteraciones en la hemodinámica renal (aumento moderado a grave de la urea plasmática, aumento del Potasio y del Magnesio plasmático, aumento leve del volumen urinario de los electrolitos, basofilia tubular de mínima a discreta e hipertrofia de la arteriola aferente con la mayor dosis).

En monos titis (dosis de 30:9, 375 a 400:125 mg/Kg) las alteraciones fueron similares, pero más acentuadas, particularmente con la mayor dosis y principalmente en los riñones, donde las alteraciones evolucionaron a una nefropatía con urea y creatinina elevadas. Monos titis también tuvieron alteraciones en la mucosa gastrointestinal en 30:9, 373 a 400:125 mg/Kg.

También se observó, en ratas y monos titis, hipertrofia de las células granulares renales. Se consideró que todas las alteraciones fueron causadas por la acción farmacológica de la asociación que es sinérgica (potencialización del efecto cerca de 10 veces, cuando es comparado con la de Valsartán aislada) y no por la acción aditiva productora de hipotensión prolongada, particularmente en monos titis. Para dosis terapéuticas de dosis de Valsartán/Hidroclorotiazida, en seres humanos, la hipertrofia de las células granulares no parece tener cualquier relevancia clínica. Los principales descubrimientos pre-clínicos de seguridad son atribuidos a la acción farmacológica de los compuestos que parecen actuar sinérgicamente, sin cualquier evidencia de interacción entre los mismos compuestos. En la práctica clínica, la acción de los compuestos es aditiva y los descubrimientos pre-clínicos no demuestran tener cualquier significado clínico.

La combinación Valsartán/Hidroclorotiazida no fue probada para mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad, una vez que no hay evidencia de interacción entre estos componentes.

#### Valsartán

Fue probada para mutagenicidad, clastogenicidad, desempeño reproductivo y carcinogenicidad, con resultados negativos.

En diversos estudios de seguridad pre-clínicos, conducidos en varias especies de animales, no hubo hechos que excluyesen el uso de dosis terapéuticas de Valsartán en humanos. En estudios de seguridad pre-clínicos, altas dosis de Valsartán (200 a 600 mg/Kg de peso corpóreo) causaron una reducción de los parámetros de células rojas (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) en ratas y evidencia de alteraciones en la hemodinámica renal (levemente aumentada por la urea plasmática, e hiperplasia tubular renal y basofilia en machos). Estas dosis en ratas (200 y 600 mg/Kg/día) son aproximadamente 6 a 18 veces la dosis máxima recomendada para humanos en una base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/Kg en un paciente de 60Kg).

En los monos titis, en dosis similares, las alteraciones fueron parecidas, aunque más graves, particularmente en los riñones, donde las alteraciones evolucionaron para nefropatía, que incluyó aumento de urea y creatinina. La hipertrofia de las células granulares renales también fue observada en ambas especies. Todas las alteraciones fueron consideradas como siendo causadas por la acción farmacológica de Valsartán, que produce hipotensión prolongada, particularmente en mono titis. Para dosis terapéuticas de Valsartán en humanos, la hipertrofia de las células granulares renales no

parece tener ninguna relevancia. En estudios de desarrollo embrio-fetal (segmento II) en ratas y conejos, fue observada fetotoxicidad en asociación con toxicidad materna en ratas con dosis de Valsartán  $\leq 10$  mg/Kg/día.

En un estudio en desarrollo de toxicidad pre y post natal (segmento III), la prole de las ratas que recibieron 600 mg/Kg durante el último trimestre y durante la lactancia mostraron una tasa de sobrevivencia levemente reducida y un ligero atraso en el desarrollo.

### **Hidroclorotiazida**

Fue probada para mutagenicidad, clastogenicidad, desempeño reproductivo y carcinogenicidad, con resultados negativos.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida a Valsartán/Hidroclorotiazida, otros derivados de las sulfamidas o a cualquiera de los excipientes de Valsartán/Hidroclorotiazida.

Embarazo (Véase “Embarazo y Lactancia”).

Por causa de la Hidroclorotiazida, Valsartán/Hidroclorotiazida es contraindicado para pacientes con anuria.

Pacientes con cirrosis biliar y colestasis.

El uso concomitante de bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA – incluyendo Valsartán o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con aliskiren en pacientes con diabetes tipo 2 (Véase “Interacciones Medicamentosas”).

Este medicamento pertenece a la categoría de riesgo en el embarazo D. **Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas. Informe inmediatamente a su médico en caso de sospecha de embarazo.**

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES**

Cáncer de piel no-melanoma. Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de Hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Los pacientes tratados con HCTZ deben ser informados del riesgo de CPNM, indicándoles 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 HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

### **Alteraciones de los electrolitos séricos**

El uso concomitante con diuréticos ahorradores de Potasio, suplementos de Potasio, sustitutos de sal que contengan Potasio u otros medicamentos que aumenten el nivel sérico de Potasio (Heparina, etc.) debe ser realizado con cautela.

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar un nuevo inicio de hipocalcemia o exacerbar la hipocalcemia pre-existente. Los diuréticos tiazídicos deben ser administrados con cautela en pacientes con condiciones que envuelven pérdida de Potasio elevada, por ejemplo, nefropatía, depletores de sal e insuficiencia pre-renal (cardiogénica) de la función renal. Si la hipocalcemia es acompañada por señales clínicas (por ejemplo: debilidad muscular, parestesia o alteraciones en el EEG), Valsartán/Hidroclorotiazida deberá ser discontinuado. La corrección de la hipocalcemia y cualquier hipomagnesemia coexistente es recomendada antes de iniciar con los tiazídicos. Las concentraciones séricas del Potasio y Magnesio deben ser verificadas periódicamente. Todos los pacientes recibiendo diuréticos tiazídicos deben ser monitorizados para desequilibrios de los electrolitos, particularmente el Potasio.

Diuréticos tiazídicos pueden precipitar un nuevo inicio de hiponatremia y alcalosis hipoclorémica o exacerbar la hiponatremia pre-existente. La hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía) fue observada en casos aislados. La monitorización regular de las concentraciones séricas de Sodio es recomendada.

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

En pacientes con depleción grave de Sodio y/o hipovolemia, como en los que estén recibiendo altas dosis de diuréticos, pueden ocurrir, en casos raros, hipotensión sintomática después del inicio de la terapia con Valsartán/Hidroclorotiazida. Este medicamento deberá ser utilizado apenas después de la corrección de cualquier depleción pre-existente de Sodio y/o hipovolemia, caso contrario, el tratamiento deberá ser iniciado bajo supervisión médica.

Si ocurre hipotensión, mantener al paciente en posición supina y, si es necesario, administrar infusión de Solución Salina Fisiológica por Vía Intravenosa. El tratamiento con Valsartán/Hidroclorotiazida puede ser reintroducido así que la presión arterial esté estabilizada.

### **Pacientes con estenosis arteria renal**

Este medicamento debe ser utilizado con cautela para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis de arteria renal unilateral o bilateral o estenosis en riñón único, una vez que la urea y la creatinina séricas pueden aumentar en estos pacientes.

### **Pacientes con Insuficiencia Renal**

Ningún ajuste de dosis es necesario en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFG  $\geq$  mL/min). Debido al componente Hidroclorotiazida, utilizar Valsartán/Hidroclorotiazida con cautela en insuficiencia renal grave (TFG < 30mL/min).

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar azotemia en pacientes con enfermedad crónica de los riñones. Ellos son ineficientes como monoterapia en insuficiencia renal grave (TFG < 30mL/min) pero pueden ser útiles cuando son utilizados con cautela en combinación con diuréticos de alza hasta en pacientes con TFG < 30mL/min (Véase “Posología y Farmacocinética”). El uso de bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA), incluyendo Valsartán o inhibidores de la ECA junto con aliskiren debe ser evitado en pacientes con disfunción renal grave (TFG < 30mL/min) (Véase “Interacciones Medicamentosas”).

### **Pacientes con Insuficiencia Hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no es necesario ajuste de dosis.

Este medicamento deberá ser utilizado con cautela especial en pacientes con disturbios biliares obstructivos y en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### **Lupus Eritematoso Sistémico**

Ha sido relatado que los diuréticos tiazidos, incluyendo Hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

### **Otros disturbios metabólicos**

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la Glucosa y pueden elevar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

Como otros diuréticos, la Hidroclorotiazida puede elevar los niveles séricos de Ácido Úrico debido al clearance reducido de Ácido Úrico y puede causar o exacerbar la hiperuricemia y precipitar gota en pacientes susceptibles.

Los diuréticos tiazídicos disminuyen la excreción urinaria de Calcio y puede causar leve elevación del Calcio Sérico en la ausencia de disturbios conocidos del metabolismo del Calcio. Una vez que la Hidroclorotiazida puede elevar las concentraciones séricas de Calcio, esta debe ser utilizada con cautela en pacientes con hipercalcemia. Hipercalcemia marcada no responsiva a la retirada de tiazídicos o  $\geq 12$  mg/dL puede ser evidencia de un proceso hipercalcémico subyacente independiente de tiazídicos.

Alteraciones patológicas de la glándula de la paratiroides de pacientes con hipercalcemia e hipofostatemia fueron observadas en algunos pacientes bajo terapia prolongada con tiazídicos. Si la hipercalcemia ocurre, diagnóstico de aclaración serán necesarios.

### **General**

Reacciones de hipersensibilidad a la Hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

### **Glaucoma agudo de ángulo cerrado**

La Hidroclorotiazida, una sulfamida, fue asociada con una reacción idiosincrática resultado en miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado transitorio. Los síntomas incluyen inicio agudo de la reducción de la acuidad visual o dolor ocular y típicamente ocurren dentro de horas a semanas después del inicio de la terapia. Si no es tratado, el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede llevar a la pérdida permanente de la visión.

El tratamiento primario es discontinuar la Hidroclorotiazida lo más rápido posible. Tratamiento médico o quirúrgico inmediatos pueden precisar ser considerados si la presión intraocular permanece descontrolada. Factores de riesgo para desarrollar el glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir historial de alergia a Sulfonamida o a la Penicilina.

### **Pacientes con falla cardíaca/post-infarto del miocardio**

En pacientes en los cuales la función renal puede depender de la actividad del sistema de la renina – angiotensina – aldosterona (por ejemplo: pacientes con falla cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonista de los receptores de angiotensina fue asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y, en casos raros, con falla renal aguda y/o muerte. En la evaluación de pacientes con falla renal o post-infarto del miocardio, debe ser siempre incluida la evaluación de la función renal.

### **Doble Bloqueo del Sistema Renina Angiotensina (RAS)**

Es necesario precaución en la coadministración de BRAs, incluyendo Valsartán con otros agentes inhibidores de la SRA como IECAs o aliskiren (Véase “Interacciones Medicamentosas”).

### **Embarazo y Lactancia**

#### **Mujeres con potencial para embarazarse:**

Así como para cualquier medicamento que actúa directamente en RAAS, Valsartán/Hidroclorotiazida no deberá ser utilizado en mujeres que están planificando embarazarse. Los profesionales de la salud prescribiendo cualquier agente que actúe en el RAAS deben orientar a las mujeres con potencial para embarazarse sobre los potenciales riesgos de estos agentes durante el embarazo.

### **Embarazo**

Así como para cualquier medicamento que actúa directamente en RAAS, Valsartán/Hidroclorotiazida no deberá ser utilizado en mujeres embarazadas (Véase “Contraindicaciones”).

Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de angiotensina II, el riesgo para el feto no debe ser excluido. En exposición del útero a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (Una clase específica de medicamentos que actúan en el sistema renina – angiotensina – aldosterona – RAAS) administrados a las gestantes durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, hubo lesiones y muerte del feto en desarrollo. Además, en los datos retrospectivos, el uso de inhibidores de la ECA en el primer trimestre fue asociado a un riesgo potencial de anomalías congénitas. Hubo relatos de aborto espontáneo, oligodramnio y disfunción renal en el recién nacido cuando la mujer embarazada tomó Valsartán inadvertidamente. Los médicos que prescriben cualquier agente que actúe en el RAAS deben orientar a las mujeres con potencial para embarazarse sobre los potenciales riesgos de estos agentes durante el embarazo.

La exposición intrauterina a diuréticos tiazídico, incluyendo Hidroclorotiazida, está asociada con ictericia o trombocitopenia fetal o neonatal y puede estar asociada con otras reacciones adversas que ocurrieron en adultos. Si ocurre embarazo durante el tratamiento, Valsartán/Hidroclorotiazida debe ser discontinuado lo antes posible (Véase “Datos de Seguridad Pre-Clínica”).

### **Lactancia**

No se sabe si Valsartán es excretada en la leche humana. Valsartán fue excretada en la leche de ratas lactantes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta y es excretada en la leche humana. Por lo tanto, se desaconseja el uso de Valsartán/Hidroclorotiazida en lactantes.

### **Fertilidad**

No hay ninguna información sobre los efectos de Valsartán/Hidroclorotiazida en la fertilidad humana.

Estudios en ratas no demuestran efectos de Valsartán o Hidroclorotiazida en la fertilidad (Véase “Datos de Seguridad Pre-Clínica”).

### Efectos sobre la habilidad de conducir vehículos y operar máquinas

Así como con otros agentes antihipertensivos, se recomienda cautela al operar máquinas o dirigir vehículos.

**Este medicamento puede causar dopaje.**

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- **Valsartán/Hidroclorotiazida:** Las siguientes interacciones medicamentosas pueden ocurrir debido a los componentes (Valsartán/Hidroclorotiazida) de este medicamento:
- **Litio:** Fueron relatados aumentos reversibles en las concentraciones séricas de Litio y toxicidad durante la administración concomitante de Litio e inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II o tiazidas. Una vez que el clearance renal del Litio es reducido por las tiazidas, el riesgo de toxicidad por Litio puede, presumiblemente, ser aumento aún más con Valsartán/Hidroclorotiazida. Por lo tanto, se recomienda monitorización cuidadosa de las concentraciones séricas de Litio durante el uso concomitante.
- **Valsartán:** Las siguientes potenciales interacciones medicamentosas puede ocurrir debido al componente Valsartán de Valsartán/Hidroclorotiazida.
- **Bloqueo doble del Sistema Renina – Angiotensina (SRA) con BRAs, IECAs o aliskiren:** El uso concomitante de bloqueadores del receptor de angiotensina (BRAs) incluyendo Valsartán, con otros medicamentos que actúan en el SRA es asociado con el aumento de la incidencia de hipotensión, hipercalemia y alteraciones en la función renal en comparación con la monoterapia. Es recomendable la monitorización de la presión arterial, función renal y electrolitos en pacientes en tratamiento con Valsartán/Hidroclorotiazida y otros inhibidores de SRA.  
El uso concomitante de BRAs, incluyendo Valsartán o IECAs con aliskiren debe ser evitado en pacientes con insuficiencia renal grave/TFG < 30 mL/min.  
El uso concomitante de BRAs incluyendo Valsartán o IECAs con aliskiren es contraindicado en pacientes con diabetes tipo 2.
- **Potasio:** El uso concomitante de Valsartán/Hidroclorotiazida con suplementos de Potasio, diuréticos ahorradores de Potasio, sustitutos de la sal que contengan Potasio u otros medicamentos que puedan alterar los niveles de Potasio (Heparina, etc.), debe ser hecho con cautela y los niveles de Potasio deben ser frecuentemente monitorizados.
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2):** Cuando antagonistas de la angiotensina II son

administrados simultáneamente con AINEs, la atenuación de los efectos antihipertensivos pueden ocurrir. Además, en pacientes adultos mayores con hipovolemia (incluyendo aquellos bajo terapia diurética) o que tengan la función renal comprometida, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede llevar a un aumento del riesgo de empeorar la función renal. Por lo tanto, la monitorización de la función renal es recomendada cuando en el inicio o alteración del tratamiento de los pacientes tomando Valsartán que estén tomando AINEs concomitantemente.

- **Transportadores:** Los resultados de un estudio *in vitro* con tejido de hígado humano indicaron que Valsartán es un sustrato del transportador de captación hepático OATP1B1 y del transportador del eflujo hepático MRP2. La coadministración de inhibidores de los transportadores de captación (rifampicina, ciclosporina) o de los transportadores de eflujo (ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica a Valsartán.  
Durante monoterapia con Valsartán, no fueron observadas interacciones de significancia clínica con los siguientes fármacos: Cimetidina, Warfarina, Furosemida, Digoxina, Atenolol, Indometacina, Hidroclorotiazida, Amlodipino y Glibenclamida.
- **Hidroclorotiazida:** Las siguientes interacciones medicamentosas potenciales pueden ocurrir en función del componente tiazídico de Valsartán/Hidroclorotiazida.
- **Otros Medicamentos Antihipertensivos:** Los diuréticos tiazídicos potencializan la acción de los antihipertensivos y de otros medicamentos antihipertensivos (por ejemplo: guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, bloqueadores de los canales de Calcio, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina (BRA) e inhibidores directos de la renina (IDR).
- **Relajantes Musco-esqueléticos:** Los diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, potencializan la acción de relajantes músculo – esqueléticos tales como los derivados del curare.
- **Medicamentos que afectan los niveles séricos de Potasio:** El efecto hipocalémico de los diuréticos puede ser aumentado por la administración concomitante de diuréticos depletors de Potasio, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carenoxolona, Penicilina G, derivados del Ácido Salicílico o antiarrítmicos.
- **Medicamentos que afectan los niveles séricos de Sodio:** El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede ser intensificado por la administración concomitante de medicamentos como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda cautela en la administración de largo plazo de estos medicamentos.

- **Agentes Antidiabéticos:** Los diuréticos tiazídicos pueden alterar la tolerancia a la Glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de antidiabéticos orales.
- **Glucósidos Digitálicos:** La hipocalemia o la hipomagnesemia inducidas por diuréticos tiazídicos pueden ocurrir como efecto indeseado, lo que favorece la incidencia de la arritmia cardíaca inducida por digitálicos.
- **AINEs e Inhibidores selectivos de la COX-2:** La administración concomitante de antiinflamatorios no-esteroides (por ejemplo: derivados del Ácido Salicílico y de Indometacina) puede debilitar la actividad diurética y antihipertensiva del componente tiazídico de Valsartán/Hidroclorotiazida. La hipovolemia concomitante puede inducir insuficiencia renal aguda.
- **Alopurinol:** La coadministración de diuréticos tiazídicos (incluyendo Hidroclorotiazida) puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al Alopurinol.
- **Amantadina:** La coadministración de diuréticos tiazídicos (incluyendo Hidroclorotiazida) puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por Amantadina.
- **Agentes Antineoplásicos (por ejemplo: Ciclofosfamida, Metotrexato):** La coadministración de diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de agentes citotóxicos y elevar sus efectos mielo-supresores.
- **Agentes Anticolinérgicos:** La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede ser aumentada por agentes anticolinérgicos (por ejemplo: Atropina, Biperideno) aparentemente en función de la disminución de la motilidad gastrointestinal y de la tasa de vaciamiento gástrico. Sin embargo, los medicamentos procinéticos, como Cisaprida, pueden reducir la biodisponibilidad de los diuréticos de tipo tiazídicos.
- **Resinas de Intercambio Iónicos:** La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la Hidroclorotiazida, es disminuida por la colestiramina o colestipol. Sin embargo, el escalamiento de la dosis de Hidroclorotiazida y resina probablemente minimizarían la interacción, desde que la Hidroclorotiazida haya sido administrada como mínimo 4 horas antes o de 4 a 6 horas después de la administración de resinas.
- **Vitamina D:** La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo la Hidroclorotiazida, con Vitamina D o Sales de Calcio puede potencializar el aumento de Calcio Sérico.
- **Ciclosporina:** El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones de la gota.

- **Sales de Calcio:** La administración concomitante de diuréticos del tipo tiazídicos puede llevar a hipercalcemia debido al aumento de la re-absorción tubular de Calcio.
- **Diazóxido:** Diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto hiperglucémico del Diazóxido.
- **Metildopa:** Ha sido relatada en la literatura la ocurrencia de anemia hemolítica cuando el uso concomitante de Hidroclorotiazida y Metildopa.
- **Alcohol, Barbitúricos o Narcóticos:** La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con alcohol, barbitúricos o narcóticos puede potencializar la hipotensión ortostática.
- **Aminas Presoras:** La Hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras, como la Noradrenalina. La significancia clínica de este efecto es incierta e insuficiente para excluir su uso.

### **CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C). Proteger de la humedad.

Todo medicamento debe ser mantenido fuera del alcance de los niños.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE USO**

La dosis recomendada de Valsartán/Hidroclorotiazida es de 1 comprimido una vez al día. Cuando sea clínicamente apropiado puede ser usado 80 mg de Valsartán y 12.5 mg de Hidroclorotiazida o 160 mg de Valsartán y 12.5 mg de Hidroclorotiazida o 320 mg de Valsartán y 12.5 mg de Hidroclorotiazida.

Cuando sea necesario, 160 mg de Valsartán y 25 mg de Hidroclorotiazida o 320 mg de Valsartán y 25 mg de Hidroclorotiazida puede ser usado. El efecto antihipertensivo máximo se manifiesta dentro de 2 a 4 semanas.

**La dosis diaria máxima es de Valsartán/Hidroclorotiazida 320/25.**

### **Insuficiencia Renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Tasa de Filtración Glomerular (TFG)  $\geq$  mL/min. Debido al componente Hidroclorotiazida, Valsartán/Hidroclorotiazida es contraindicado en pacientes con anuria (Véase “Contraindicaciones”) y debe ser utilizado con cautela en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30mL/min) (Véase



“Advertencias y Precauciones Especiales” y “Farmacocinética”). Diuréticos tiazídicos son ineficientes como monoterapia en la insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min), pero pueden ser útiles en estos pacientes cuando son utilizados con la debida cautela y en combinación con un diurético de asa, hasta en pacientes con TFG < 30 mL/min.

### **Insuficiencia Hepática**

Ningún ajuste de dosis es necesario en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Debido al componente Hidroclorotiazida, Valsartán/Hidroclorotiazida debe ser utilizado con cautela especial en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debido al componente Valsartán, Valsartán/Hidroclorotiazida debe ser utilizado con cautela especial en pacientes con disturbios biliares obstructivos.

### **Niños (por debajo de 18 años)**

No es necesario ajuste de dosis.

### **Pacientes mayores**

No es necesario ajuste de dosis.

**Este medicamento no debe partirse, abrirse ni masticarse.**

## **REACCIONES ADVERSAS**

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos).

Frecuencia “no conocida”: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

### Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente.

El uso de dosis altas de HCTZ (> 50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1.29 (IC del 95%: 1.23 - 1.35) para el CBC y de 3.98 (IC del 95%: 3.68 - 4.31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2.1 (IC del 95%: 1.70 - 2.6) que aumentó hasta una OR de 3.9 (3.0 – 4.9) con el uso de dosis altas (-25000 mg) y una OR de 7.7 (5.7 – 10.5) con la dosis acumulada más alta (-100000 mg).

Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos y en resultados de laboratorio ocurriendo más frecuentemente con Valsartán/Hidroclorotiazida versus placebo y relatos individuales post-comercialización son presentados a seguir de acuerdo con el sistema de clase de órganos. Las reacciones adversas conocidas por ocurrir con cada componente individualmente, pero que no fueron vistas en estudios clínicos, pueden ocurrir durante el tratamiento de Valsartán/Hidroclorotiazida.

Reacciones adversas al medicamento están listadas por frecuencia, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: Muy Común (> 1/10); Común (> 1/100, < 1/10); Inusual (> 1/1000, < 1/100); rara (> 1/10000, < 1/1000); Muy Rara (< 1/10000), desconocida (no puede ser estimada por los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas están listadas en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1. Frecuencia de las Reacciones Adversas al medicamento con Valsartán/Hidroclorotiazida**

Disturbios del Metabolismo y Nutrición	
Inusual	Deshidratación
Disturbios del Sistema Nervioso	
Muy Rara	Mareo
Inusual	Parestesia
Desconocida	Síncope
Disturbio de los ojos	
Inusual	Visión Borrosa
Disturbios del oído y del laberinto	
Inusual	Zumbido
Disturbios Vasculares	
Inusual	Hipotensión
Disturbios Respiratorios Torácicos y Mediastínicos	
Inusual	Tos
Desconocida	Edema Pulmonar no Cardiogénico
Disturbios Gastrointestinales	

Muy Rara	Diarrea
Disturbios Musco-Esqueléticos y de Tejidos Conectivos	
Inusual	Mialgia
Muy Rara	Artralgia
Disturbios Renales y Urinarios	
Desconocida	Comprometimiento de la función renal
Disturbios generales y del Local de Administración	
Inusual	Fatiga
Laboratorio	
Desconocida	Aumento del Ácido Úrico Sérico, Bilirrubina Sérica y Creatinina Sérica, Hipocalemia, Hiponatremia, Elevación de Urea Sanguínea, Neutropenia

Los eventos a seguir también fueron observados durante los estudios clínicos en pacientes hipertensos independiente de la relación causal con el medicamento del estudio: Dolor abdominal, dolor en el abdomen superior, ansiedad, artritis, astenia, dolor en la espalda, bronquitis, bronquitis aguda, dolor en el pecho, mareo postural, dispepsia, disnea, boca seca, epistaxis, disfunción eréctil, gastroenteritis, dolor de cabeza, hiperhidrosis, hipoestesia, gripe, insomnio, estiramiento del ligamento, espasmo muscular, tensión muscular, congestión nasal, nasofaringitis, náuseas, dolor en el cuello, edema, edema periférico, otitis media, dolor en las extremidades, palpitaciones, dolor faringo-laríngea, polaquiuria, pirexia, sinusitis, congestión sinusal, somnolencia, taquicardia, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, vértigo, infecciones virales, disturbios visuales.

### Informaciones adicionales sobre los componentes individualmente

Las reacciones adversas previamente reportadas con los componentes individualmente, también pueden tener efectos indeseables con Valsartán/Hidroclorotiazida que no hayan sido observadas en los estudios clínicos o durante el período de post-comercialización.

**Tabla 2. Frecuencia de las Reacciones Adversas al Medicamento con Valsartán**

Disturbios en la Sangre y Sistema Linfático	
Desconocida	Disminución de la hemoglobina, disminución de hematocrito, trombocitopenia
Disturbios del Sistema Inmunológico	
Desconocida	Otras reacciones de hipersensibilidad/reacciones alérgicas, incluyendo enfermedad del suero

Disturbios del Metabolismo y Nutrición	
Desconocida	Aumento de Potasio Sérico
Disturbios del oído y del laberinto	
Inusual	Vértigo
Disturbios Vasculares	
Desconocida	Vasculitis
Disturbios Gastrointestinales	
Inusual	Dolor abdominal
Disturbios Hepatobiliares	
Desconocida	Aumento de los valores de la función hepática
Disturbios de la piel y tejidos subcutáneos	
Desconocida	Angioedema, eflorescencia, dermatitis herpetiforme, prurito
Disturbios Renales y Urinarios	
Desconocida	Falla renal

Los eventos a seguir también fueron observados durante los estudios clínicos en pacientes hipertensos independientes de la relación causal con el medicamento del estudio: artralgia, astenia, dolor en la espalda, diarrea, dolor de cabeza, insomnio, disminución de la libido, náuseas, faringitis, rinitis, sinusitis, infección en el tracto respiratorio superior, infección viral.

**Tabla 3. Frecuencia de las Reacciones Adversas con Hidroclorotiazida**

Disturbios del Metabolismo y Nutrición	
Muy común	Principalmente en altas dosis, aumento de los lípidos en la sangre
Común	Hipomagnesemia e hiperuricemia
Rara	Hipercalcemia, hiperglucemia, glicosuria y empeoramiento del estado metabólico diabético.
Muy Rara	Alcalosis Hipoclorémica
Disturbios de la piel y tejidos subcutáneos	
Común	Urticaria y otras formas de eflorescencia
Rara	Reacción de Fotosensibilidad
Muy Rara	Vasculitis necrotizante y Necrosis Epidérmica Tóxica, reacciones parecidas con lupus
Desconocida	Eritema Multiforme

Disturbios Gastrointestinales	
Común	Disminución del apetito, náuseas y vómitos leves
Rara	Molestia Abdominal, Constipación y Diarrea
Muy Rara	Pancreatitis
Disturbios Hepatobiliares	
Rara	Colestasis o Ictericia
Disturbios Vasculares	
Común	Hipotensión Ortostática que puede ser agravada por el alcohol, anestésicos o sedativos.
Rara	Arritmia
Disturbios del Sistema Nervioso	
Rara	Dolor de cabeza, mareo, disturbios del sueño, depresión y parestesia
Disturbio de los Ojos	
Rara	Comprometimiento Visual, particularmente en las primeras semanas de tratamiento
Desconocida	Glaucoma Agudo de Ángulo Cerrado
Disturbios en la Sangre y Sistema Linfático	
Rara	Trombocitopenia, algunas veces con púrpura
Muy Rara	Leucopenia, Agranulocitosis, Falla de la Médula Ósea y Anemia Hemolítica
Desconocida	Anemia Aplásica
Disturbios del Sistema Reproductivo y de las Mamas	
Común	Impotencia
Disturbios del Sistema Inmunológico	
Muy Rara	Reacciones de Hipersensibilidad, Dificultad Respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar.
Disturbios Renales y Urinarios	
Desconocida	Falla Renal Aguda, Disturbios Renales
Disturbios Generales y Condiciones en el Local de Administración	
Desconocida	Pirexia, Astenia
Disturbios Músculo-Esqueléticos y de los Tejidos Conectivos	
Desconocida	Espasmo Muscular

### **SOBREDOSIS**

La sobredosis con Valsartán puede resultar en acentuada hipotensión que puede llevar a una depresión del nivel de conciencia, colapso del sistema circulatorio y/o shock. Si la ingestión es reciente, se debe inducir vómito, de lo contrario, el tratamiento usual sería la infusión intravenosa de Solución Salina Fisiológica.

Valsartán no puede ser removido por hemodiálisis, por su fuerte conexión con las proteínas plasmáticas, sin embargo, el *clearance* (depuración) de la Hidroclorotiazida será alcanzado por diálisis.