

**Valsartán****Antihipertensivo**

- 80mg. Caja x 30 comp. rec.
- 160mg. Caja x 30 comp. rec.
- 320mg. Caja x 30 comp. rec.

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán 160 mg.

**INDICACIONES**

Hipertensión arterial: ndicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Puede ser utilizado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

**Insuficiencia Cardíaca:** Tratamiento de la insuficiencia cardíaca estadios II-IV (clasificación de la New York Heart Association), en pacientes que reciben un tratamiento habitual, por ejemplo con diuréticos, digítálicos o betabloquadores. La presencia de la totalidad de estos tratamientos convencionales no es obligatoria.

**Post Infarto de Miocardio:** Valsartán está indicado para mejorar la supervivencia después de un infarto de miocardio en pacientes con un cuadro clínico estable y signos y síntomas o indicios radiológicos de insuficiencia del ventrículo izquierdo o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

**POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual:

**Hipertensión:** La dosis inicial recomendada de valsartán es de 80 mg o 160 mg una vez al día. Valsartán puede ser usado en un rango de dosis que va de 80 a 320 mg/día, administrado en una sola toma al día.

El efecto antihipertensivo se manifiesta sustancialmente dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento y la reducción máxima de la presión se obtiene generalmente después de 4 semanas. Si se requiere un efecto antihipertensivo adicional, la dosis puede ser aumentada a un máximo de 320 mg o bien es posible agregar un diurético. No se requiere ajuste de dosis inicial para pacientes de edad avanzada, o en pacientes con alteración renal o hepática leve a moderada.

Se debe tener precaución al establecer la dosis de Valsartán en pacientes con alteración hepática o renal severa.

Valsartán puede administrarse junto con otros agentes antihipertensivos, con o sin alimentos.

**Insuficiencia Cardíaca:** La dosis inicial recomendada de valsartán es de 40 mg dos veces al día. Esta dosis se debe aumentar a 80 mg y 160 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente.

**Post-infarto al miocardio:** El tratamiento con valsartán puede iniciarse 12 horas después de un infarto al miocardio. La dosis inicial recomendada de valsartán es de 20 mg dos veces al día. La dosis debe incrementarse en un plazo de 7 días a 40 mg dos veces al día, y pueden realizarse sucesivos incrementos hasta una dosis máxima de 160 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente. Si se produce hipotensión sintomática o disfunción renal, se debe considerar una reducción de la dosis.

**CONTRAINDICACIONES**

No administrar a pacientes con hipersensibilidad a valsartán o a cualquier otro componente de la fórmula.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

**Morbilidad y mortalidad fetal neonatal:** Valsartán puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, se le debe advertir sobre el potencial daño para el feto. Los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal cuando se usan durante el embarazo. El uso de los inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo se asoció con daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte.

Hipotensión en pacientes con depleción de volumen y/o de sal: La reducción excesiva de la presión arterial se ha reportado raramente en pacientes con hipertensión no complicada tratados con valsartán. En pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben altas dosis de diuréticos, puede aparecer hipotensión sintomática. Esta situación debe corregirse antes de administrar valsartán o bien iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica. Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca o pacientes post-infarto al miocardio. Este tipo de pacientes suelen experimentar cierta reducción en la presión arterial, sin embargo la

interrupción del tratamiento debido a la hipotensión sintomática generalmente no es necesaria. Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa de solución salina. Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para el tratamiento pues generalmente se puede continuar sin dificultad una vez que la presión arterial se ha estabilizado.

**Insuficiencia hepática:** Como gran parte de la dosis de valsartán se elimina por la bilis, los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, incluyendo pacientes con trastornos obstructivos biliares, mostraron una menor eliminación de valsartán (mayor área bajo la curva). Se recomienda precaución en la administración de valsartán en estos pacientes.

**Insuficiencia renal:** En los pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o la muerte. La administración de IECA a pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, se han asociado con aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre. En un ensayo de 4 días con valsartán en 12 pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, no se evidenció aumento significativo de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en la sangre. No se ha reportado ningún caso de aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico producto del uso a largo plazo de valsartán en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, pero un efecto similar al observado con los IECA podría producirse.

Algunos pacientes con insuficiencia cardíaca pueden desarrollar aumentos del nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica y Potasio sérico. Estos efectos son generalmente leves y transitorios, y es más probable que ocurran en pacientes con insuficiencia renal preexistente. En estos casos se puede requerir una reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y/o valsartán.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas descritas tras la administración de val-

sartán han sido generalmente leves y transitorias y sólo en raras ocasiones han requerido la interrupción del tratamiento.

Las razones más comunes para la interrupción del tratamiento con valsartán fueron cefalea, tos, hipotensión, aumento de la creatinina, prurito y mareos.

Las reacciones adversas que se presentaron en al menos el 1% de los pacientes tratados con valsartán son infección viral, fatiga dolor abdominal, vértigo, hipotensión, diarrea, artralgia, dolor de espalda, hiperkalemia.

Cefalea, vértigo, infección respiratoria, tos, rinitis, sinusitis, náuseas, faringitis, edema, y artralgia se han reportado como reacción adversa tras la administración de valsartán. Efectos ortostáticos relacionados con la dosis se observaron en menos del 1% de los pacientes.

Otras reacciones adversas que se produjeron tras la administración de valsartán se enumeran a continuación.

General: reacciones alérgicas, dolor de pecho, síncope y ashtenia

Cardiovascular: palpitaciones

Dermatológicas: prurito y erupciones cutáneas.

Digestivos: constipación, vómitos, sequedad bucal, dispepsia, flatulencia

Musculoesqueléticos: dorsalgia, calambres musculares, mialgias. Neurológicos y psiquiátricos: anorexia, ansiedad, insomnio, parestesias y somnolencia

Respiratorio: disnea

Sentidos: vértigo

Urogenital-Renal: disfunción eréctil – deterioro de la función renal

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han reportado en la experiencia post-comercialización:

Hipersensibilidad: raramente se han comunicado casos de angioedema.

Digestivo: enzimas hepáticas elevadas e informes muy raros de hepatitis.

Renal: insuficiencia renal.

Pruebas de laboratorio clínico: hiperkalemia.

Dermatológicas: alopecia.

Sangre y del sistema linfático: existen reportes muy raros de trombocitopenia.

Vascular: vasculitis.

Musculo-esqueléticos: casos raros de rabiomiólisis.

Resultados de laboratorio:

Cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio rara vez se han asociado a la administración de valsartán.

Creatinina: se han reportado elevaciones de creatinina en pa-

cientes tratados con valsartán; esta elevación puede ser más probable en pacientes con insuficiencia cardíaca o en post-infarto miocárdico.

Hemoglobina y hematocrito: disminución del 20% en la hemoglobina y el hematocrito se ha observado en algunos pacientes tratados con valsartán.

Pruebas de función hepática: elevaciones ocasionales (más de 150%) de la bioquímica hepática se han producido en algunos pacientes tratados con valsartán.

Neutropenia: neutropenia se ha observado en pacientes tratados con valsartán

Potasio sérico: en pacientes hipertensos, aumentos de más del 20% en el Potasio sérico se han observado; el aumento del Potasio puede ser más probable en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Nitrógeno ureico en sangre (BUN): en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, hubo aumentos de más del 50% en el nitrógeno ureico en sangre.

#### INTERACCIONES LITIO

Se han descrito aumentos reversibles en la concentración sérica de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de algún inhibidor de la ECA. Debido a la falta de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda su concomitancia. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una exhaustiva monitorización de los niveles séricos de litio.

#### OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS:

La administración de valsartán puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p. ej. IECA, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio).

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina)

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras que no es suficiente para descartar su uso.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX- 2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos. Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los ARAlI cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de valsartán y un AINEs puede dar lugar a un deterioro de la función renal y a un aumento de los niveles séricos de Potasio. Por ello, se re-

comienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

Diuréticos ahorradores de Potasio, suplementos de Potasio, sustitutos de la sal que contengan Potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de Potasio

Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte los niveles de Potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de Potasio.

#### RIFAMPICINA

Valsartán es un sustrato del transportador hepático OATP1B1. La administración concomitante con un inhibidor del transportador OATP1B1, como rifampicina, puede aumentar los niveles sistémicos de valsartán. Se debe tener precaución si valsartán se administra con rifampicina, pues puede aumentar la ocurrencia de eventos adversos (por ejemplo, mareos, hipotensión, dolor abdominal) tras la administración concomitante.

#### RITONAVIR

Valsartán es un sustrato del transportador hepático MRP2. La administración concomitante con un inhibidor del transportador MRP2, como ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de valsartán. Tenga cuidado si valsartán se administra junto con ritonavir. Se puede producir un aumento en la ocurrencia de eventos adversos (por ejemplo, mareos, hipotensión, dolor abdominal).

#### SOBREDOSIFICACIONES

Existen datos limitados relacionados a la sobredosis en seres humanos. Las manifestaciones más probables de una sobredosis serían hipotensión y taquicardia, aunque también podría aparecer bradicardia por estimulación vagal. Depresión del nivel de conciencia, colapso circulatorio y shock han sido reportados como manifestaciones de la sobredosis con valsartán.

El tratamiento es de soporte. Valsartán no se elimina del plasma mediante hemodiálisis.

#### ALMACENAJE

Almacenar a no más de 30°C . Protegido de la luz y la humedad .

#### PRESENTACIÓN

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

## EUROPRES AM DISFAR

### Amlodipino, Valsartan

#### Antihipertensivos

- 80/5mg x 30 comp. rec.
- 160/5mg x 30 comp. rec.
- 160/10mg x 30 comp. rec.

## EUROPRES AM-D DISFAR

### Amlodipino Besilato, Valsartan

#### Antihipertensivos

- 160/5/12,5mg Caja x 30 comp. rec.
- 160/10/12,5mg Caja x 30 comp. rec.
- 160/5/25mg Caja x 30 comp. rec.
- 160/10/25mg Caja x 30 comp. rec.
- 320/10/25mg Caja x 30 comp. rec.

## EUROPRES D SAVAL

### Valsartan, hidroclorotiazida

#### Antihipertensivo diurético

- 80/12,5mg. Caja x 30 comp. rec.
- 160/12,5mg. Caja x 30 comp. rec.
- 160/25mg. Caja x 30 comp. rec.

## COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Europres D 160/12,5 mg contiene:

Valsartan 160 mg.  
Hidroclorotiazida 12,5 mg.

Cada comprimido recubierto de Europres D 160/25 mg contiene:  
Valsartan 160 mg.  
Hidroclorotiazida 25 mg.

## INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con monoterapia.

## POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:

La dosis recomendada de EUROPRES D es de un comprimido recubierto una vez al día.

El efecto antihipertensivo es claramente apreciable luego de 2 semanas. En la mayoría de los pacientes los efectos máximos se observan en 4 semanas. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar 4-8 semanas de tratamiento para alcanzar el máximo efecto del medicamento. EUROPRES D puede tomarse con o sin comidas y debe administrarse con agua.

Dosificación en Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve a modera-

da (clearance de creatinina  $\geq 30$  mL/min). Debido a que no se dispone de datos sobre la administración de la combinación valsartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave, evite la administración de EUROPRES D en estos pacientes

Dosificación en Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg.

Dosificación en Pacientes de edad avanzada

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

Dosificación en Pacientes pediátricos

No se recomienda la administración de EUROPRES D a menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia en este grupo etario.

## CONTRAINDICACIONES

No administrar a pacientes con hipersensibilidad a valsartán, a hidroclorotiazida o a cualquier otro componente de la fórmula; las reacciones de hipersensibilidad tienen mayor probabilidad de ocurrir en aquellos pacientes con antecedentes de alergia o asma bronquial.

Contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Debido al componente hidroclorotiazida, no administrar a pacientes con anuria o con antecedentes de hipersensibilidad a otras drogas derivadas de las sulfonamidas.

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Morbilidad y mortalidad fetal neonatal

La combinación valsartán/hidroclorotiazida puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, se le debe advertir sobre el potencial daño para el feto.

Los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal cuando se usan durante el embarazo. El uso de los inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo se asoció con daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y

muerte.

La exposición intrauterina a los diuréticos tiazídicos se ha asociado con ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y posiblemente a otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos.

Hipotensión en pacientes con depleción de volumen y/o de sal  
La reducción excesiva de la presión arterial se ha reportado raramente (0,7%) en pacientes con hipertensión no complicada tratados con la combinación valsartán/hidroclorotiazida. En los pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben altas dosis de diuréticos, puede aparecer hipotensión sintomática. Esta situación debe corregirse antes de administrar la combinación valsartán/hidroclorotiazida o bien iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa de solución salina. Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para el tratamiento, que generalmente se puede continuar sin dificultad una vez que la presión arterial se haya estabilizado.

Insuficiencia hepática

Hidroclorotiazida: Los diuréticos tiazídicos deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones en los electrolitos o en el volumen plasmático pueden precipitar un coma hepático.

Valsartán: Como gran parte de la dosis de valsartán se elimina por la bilis, los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, incluyendo pacientes con trastornos obstructivos biliares, mostraron una menor eliminación de valsartán (mayor área bajo la curva). Se recomienda precaución en la administración de valsartán en estos pacientes.

Reacción de Hipersensibilidad  
Hidroclorotiazida: las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con estos antecedentes.

Lupus eritematoso sistémico

Hidroclorotiazida: Los diuréticos tiazídicos han sido descritos como causantes de la exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

#### Interacción con litio

Hidroclorotiazida: Las sales de litio por lo general no se deben administrar con tiazidas.

#### Electrolitos séricos

Valsartán - Hidroclorotiazida: En los ensayos controlados con la combinación de valsartán e hidroclorotiazida la incidencia de pacientes hipertensos que desarrollaron hipokalemia (Potasio sérico <3,5 mEq/L) fue de 3,0%, la incidencia de hiperpotasemia (Potasio sérico > 5,7 mEq / L) fue de 0,4%.

En estudios sobre la combinación de valsartán e hidroclorotiazida, la variación media en el Potasio sérico fue cercana a cero en sujetos que recibieron 160/12.5 mg de valsartán/hidroclorotiazida, pero sujetos que recibieron 160/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida experimentaron una ligera reducción en los niveles séricos de Potasio.

Los efectos opuestos de valsartán (160mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg) sobre el Potasio sérico se equilibran entre sí en muchos pacientes. En otros pacientes, uno u otro efecto puede ser dominante. Determinaciones periódicas de electrolitos séricos para detectar posibles desequilibrios electrolíticos deben realizarse durante el tratamiento.

Hidroclorotiazida: Todos los pacientes que reciben tratamiento con tiazidas deben controlar los signos clínicos de cualquier desequilibrio hídrico o electrolítico (hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e hipokalemia). Las determinaciones plasmáticas y en orina de los electrolitos son particularmente importantes cuando el paciente está vomitando excesivamente o está recibiendo líquidos por vía parenteral. Las señales de advertencia o síntomas del desequilibrio electrolítico, independientemente de su causa, incluyen sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, confusión, convulsiones, mialgias o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

La hipokalemia se puede desarrollar especialmente en pacientes con abundante diuresis, con cirrosis hepática, o después de un tratamiento prolongado.

La ingesta inadecuada de electrolitos puede contribuir al desarrollo de una potencial hipokalemia. La hipokalemia puede cau-

sar arritmia cardíaca y sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los medicamentos digitálicos.

Aunque el déficit de cloro es leve y habitualmente no requiere tratamiento específico, excepto en circunstancias extraordinarias (como en la enfermedad hepática o renal), la reposición de cloro puede ser necesaria en el tratamiento de la alcalosis metabólica.

La hiponatremia dilucional puede aparecer en pacientes edematosos en climas cálidos. La terapia apropiada es la restricción de agua, en lugar de la administración de Sodio, excepto en casos raros en que la hiponatremia es potencialmente mortal.

Se puede producir hiperuricemia o precipitar los síntomas de gota en ciertos pacientes que reciben tratamiento con tiazidas.

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa en los pacientes diabéticos, y puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales.

Los efectos antihipertensivos de la droga pueden aumentar en el paciente postsimpatectomía.

Si la insuficiencia renal progresa, tenga en cuenta la interrupción del tratamiento con el diurético.

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio. Las tiazidas pueden causar elevaciones intermitentes y leves del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Hipercalemia marcada puede ser indicio de hiperparatiroidismo encubierto. Las tiazidas deben interrumpirse antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

El aumento de niveles de colesterol y triglicéridos puede estar asociado con el tratamiento con un diurético tiazídico.

#### Insuficiencia renal

Valsartán: En los pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con

inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o la muerte.

La administración de IECA a pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, se han asociado con aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre. En un ensayo de 4 días con valsartán en 12 pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, no se evidenció aumento significativo de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en la sangre. No se ha reportado ningún caso de aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico producto del uso a largo plazo de valsartán en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, pero un efecto similar al observado con los IECA podría producirse.

Hidroclorotiazida: debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal grave. En los pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden precipitar la azoemia.

#### Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con la combinación de valsartán e hidroclorotiazida, ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

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

#### Trasplante renal

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de la combinación de valsartán e hidroclorotiazida en pacientes recientemente trasplantados de riñón.

#### Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado reacciones de fotosensibilidad. Si durante el tratamiento aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el medicamento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

#### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas no estuvieron relacionadas ni con la dosis, ni con el género, ni con

la edad ni con la raza. La interrupción del tratamiento debido a la aparición efectos secundarios sólo se registró en el 2,3% de los pacientes que recibieron la combinación hidroclorotiazida-valsartán en comparación con el 3,1% de los pacientes tratados con placebo. Las razones más comunes para la interrupción del tratamiento fueron cefalea y mareos.

La única reacción adversa que se produjo en al menos el 2% de los pacientes tratados con la combinación valsartán-hidroclorotiazida y con una incidencia mayor en valsartán/hidroclorotiazida (n = 4372) que el grupo placebo (n = 262) fue la nasofaringitis (2,4% vs 1,9%).

Efectos ortostáticos relacionados con la dosis se observaron en menos del 1% de los pacientes. Se pudo registrar un aumento dosis-dependiente en la incidencia de mareos en los pacientes tratados con la combinación valsartán-hidroclorotiazida.

Otras reacciones adversas que se han comunicado con valsartán/hidroclorotiazida (>0,2%) sin tener en cuenta a la causalidad, se enumeran a continuación:

Cardiovasculares: palpitaciones y taquicardia

Oído y del laberinto: tinitus y vértigo

Gastrointestinales: Dispepsia, diarrea, flatulencia, sequedad bucal, náuseas, dolor abdominal y vómitos.

General: Astenia, dolor en el pecho, fatiga, aumento de urea en sangre, edema periférico y pirexia

Infecciones: bronquitis, gripe, gastroenteritis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto urinario

Musculoesquelético: Artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, mialgia y dolor en las extremidades

Sistema nervioso: Mareo, parestesia y somnolencia

Psiquiátricos: ansiedad e insomnio

Trastornos renales y urinarios: polaquiuria

Sistema reproductivo: Disfunción eréctil

Trastornos respiratorios: disnea, tos, congestión nasal, dolor faringolaríngeo y de los senos paranasales

Piel: erupción cutánea e hiperhidrosis

Vasculares: hipotensión

Otras reacciones menos frecuentes reportadas incluyen visión anormal, anafilaxia,

broncoespasmo, constipación, depresión, deshidratación, disminución de la libido, disuria, epistaxis, sofocos, gota, aumento del apetito, debilidad muscular, faringitis, prurito, quemaduras solares, síncope e infección viral.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas adicionalmente tras la administración de valsartán o valsartán/hidroclorotiazida:

Hipersensibilidad: casos raros de angioedema

Digestivo: enzimas hepáticas elevadas y muy raros casos de hepatitis

Renal: insuficiencia renal

Pruebas de laboratorio clínico: hiperpotasemia

Dermatológicas: alopecia

Vascular: vasculitis

Casos raros de rabdomiólisis han sido reportados en pacientes tratados con bloqueadores del receptor de la angiotensina II.

Siempre es recomendable tener en consideración otras reacciones adversas que se hayan comunicado con la administración individual de los componentes de este medicamento, aunque no se hayan reportado producto de la administración de la combinación valsartán-hidroclorotiazida.

## INTERACCIONES

Interacciones relacionadas con valsartán e hidroclorotiazida

### Litio

Se han descrito aumentos reversibles en la concentración sérica de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de algún inhibidor de la ECA y diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida. Debido a la falta de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda su concomitancia. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una exhaustiva monitorización de los niveles séricos de litio.

Otros agentes antihipertensivos La combinación valsartán-hidroclorotiazida puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p. ej. IECA, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio).

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina)

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras que

no es suficiente para descartar su uso.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos

Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los ARAII y de la hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de la combinación valsartán-hidroclorotiazida y AINEs puede dar lugar a un deterioro de la función renal y a un aumento de los niveles séricos de Potasio. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

Interacciones relacionadas con valsartán

Diuréticos ahorradores de Potasio, suplementos de Potasio, sustitutos de la sal que contengan Potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de Potasio

Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte los niveles de Potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de Potasio.

### Rifampicina

Valsartán es un sustrato del transportador hepático OATP1B1. La administración concomitante con un inhibidor del transportador OATP1B1, como rifampicina, puede aumentar los niveles sistémicos de valsartán. Se debe tener precaución si valsartán se administra con rifampicina, pues puede aumentar la ocurrencia de eventos adversos (por ejemplo, mareos, hipotensión, dolor abdominal) tras la administración concomitante.

### Ritonavir

Valsartán es un sustrato del transportador hepático MRP2. La administración concomitante con un inhibidor del transportador MRP2, como ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de valsartán. Tenga cuidado si valsartán se administra junto con ritonavir. Se puede producir un aumento en la ocurrencia de eventos adversos (por ejemplo, mareos, hipotensión, dolor abdominal).

Interacciones relacionadas con hidroclorotiazida

Medicamentos asociados con pérdida de Potasio e hipokale-

mia (p.ej. diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes)  
Se recomienda controlar los niveles séricos de Potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de hidroclorotiazida-valsartán. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de hidroclorotiazida sobre el Potasio sérico.

Medicamentos que pueden inducir arritmias cardíacas y torsades de pointes

- Antiarrítmicos de Clase Ia (p.ej. quinidina, hidroquinidina, disopirramida)
- Antiarrítmicos de Clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (p. ej. clorpromazina, haloperidol, droperidol)
- Otros (p. ej. bepridilo, cisaprida, eritromicina i.v., terfenadina, vincamina i.v.)

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

Glucósidos digitálicos

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

Sales de calcio y vitamina D

La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio.

Agentes antidiabéticos (agentes orales e insulina)

El tratamiento con un diurético tiazídico puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético. Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida. Beta-bloqueadores  
El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglicemia.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid y alopurinol) Puede ser necesario un ajuste en la dosis de la medicación uricosúrica ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfpirazona. La administración con-

comitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno)

La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Amantadina

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

Resinas de colestiramina y colestipol

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, disminuye en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato)

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocuranina)

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados de la cumarina.

Ciclosporina

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

Alcohol, anestésicos y sedantes  
Puede potenciarse la hipotensión postural.

Metildopa

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

Carbamazepina

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

Corticotropina

Alteraciones electrolíticas se pueden dar tras la administración concomitante de corticotropina y

un diurético.

Memantina

Los niveles plasmáticos de memantina e hidroclorotiazida pueden ser alterados tras la coadministración de los fármacos. La administración concomitante de memantina con hidroclorotiazida disminuye la biodisponibilidad de la hidroclorotiazida en un 20%.

Topiramato

En comparación con topiramato solo, la administración concomitante de hidroclorotiazida con topiramato provocó un incremento del 27% y 29% de la concentración máxima (Cmax) y el área bajo la curva, respectivamente. Además, los niveles séricos de Potasio disminuyeron en mayor medida con la combinación de hidroclorotiazida y topiramato que con cada fármaco por separado. Los pacientes pueden experimentar una mayor ocurrencia de los efectos adversos de topiramato.

## **SOBREDOSIFICACIONES**

Valsartán - Hidroclorotiazida: Existen datos limitados relacionados con la sobredosis por la combinación de valsartán/hidroclorotiazida en seres humanos. Las manifestaciones más probables serían hipotensión y taquicardia; podría ocurrir bradicardia, disminución del nivel de conciencia, colapso circulatorio y shock. Si se produce hipotensión sintomática, se debe instaurar el tratamiento de soporte necesario.

Valsartán no se elimina del plasma mediante diálisis. El grado en que hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis no ha sido establecido.

## **ALMACENAJE**

Almacenar a no más de 30°C. Protegido de la luz y la humedad.

## **PRESENTACIÓN**

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.