

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Folleto de información al Profesional

VALKEM D 80/12,5 ~~mg~~ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
VALKEM D 160/12,5 ~~mg~~ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
VALKEM D 160/25 ~~mg~~ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

❖ **Composición del producto**• **Valkem D 80/12,5 ~~mg~~ comprimidos recubiertos**

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartan 80 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, Crospovidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Talco, Óxido de hierro, rojo; Óxido de hierro, amarillo.

• **Valkem D 160/12,5 ~~mg~~ comprimidos recubiertos**

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartan 160 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, Crospovidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Talco, Óxido de hierro, rojo; ~~Óxido de hierro, amarillo; Óxido de hierro, negro.~~

• **Valkem D 160/25 ~~mg~~ comprimidos recubiertos**

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartan 160 mg

Hidroclorotiazida 25 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, Crospovidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Talco, Óxido de hierro, rojo; Óxido de hierro, amarillo; Óxido de hierro, negro.

❖ **Clasificación terapéutica**

Código ATC: C09DA03

❖ **Forma farmacéutica**

Comprimidos recubiertos

❖ **Indicaciones**

Tratamiento de la hipertensión arterial ~~esencial~~ en adultos mayores de 18 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Valkem D está indicado para el tratamiento de la hipertensión cuando no se ha logrado un control satisfactorio de la tensión arterial con la monoterapia.

~~La combinación de dosis fija Valsartán/ Hidroclorotiazida está indicada en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con valsartan o hidroclorotiazida en monoterapia.~~

❖ **Farmacología Clínica**

- **Propiedades Farmacológicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de angiotensina II con diuréticos, valsartan y diuréticos.

- **Farmacodinamia**

- **Valsartan/hidroclorotiazida**

80 mg/12,5 mg únicamente:

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 12,5 mg de hidroclorotiazida, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 80/12,5 mg de valsartan/hidroclorotiazida (14,9/11,3 mmHg) en comparación con 12,5 mg de hidroclorotiazida (5,2/2,9 mmHg) y 25 mg de hidroclorotiazida (6,8/5,7 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron al tratamiento (PA diastólica <90 mmHg o reducción =10 mmHg) con 80/12,5 mg de valsartan/hidroclorotiazida (60%) en comparación con 12,5 mg de hidroclorotiazida (25%) y 25 mg de hidroclorotiazida (27%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 80 mg de valsartan, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 80/12,5 mg de valsartan/ hidroclorotiazida (9,8/8,2 mmHg) en comparación con 80 mg de valsartan (3,9/5,1 mmHg) y 160 mg de valsartan (6,5/6,2 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción =10 mmHg) con 80/12,5 mg de valsartan/ hidroclorotiazida (51%) en comparación con 80 mg de valsartan (36%) y 160 mg de valsartan (37%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartan/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 80/12,5 mg de valsartan hidroclorotiazida (16,5/11,8 mmHg) en comparación con placebo (1,9/4,1 mmHg) y con 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg) y 80 mg de valsartan (8,8/8,6 mmHg). Además, un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción =10 mmHg) con 80/12,5 mg de valsartan/ hidroclorotiazida (64%) en comparación con placebo (29%) e hidroclorotiazida (41%).

160 mg/12,5 mg y 160 mg/25 mg únicamente:

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 12,5 mg de hidroclorotiazida, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/12,5 mg de valsartan/ hidroclorotiazida (12,4/7,5 mmHg) en comparación con 25 mg de hidroclorotiazida (5,6/2,1 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA <140/90 mmHg o reducción de la PAS =20 mmHg o reducción de la PAD =10 mmHg) con 160/12,5 mg de valsartan/ hidroclorotiazida (50%) en comparación con 25 mg de hidroclorotiazida (25%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 160 mg de valsartan, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/25 mg de valsartan/ hidroclorotiazida (14,6/11,9 mmHg) y 160/12,5 mg de valsartan/ hidroclorotiazida (12,4/10,4 mmHg) en comparación con 160 mg de valsartan (8,7/8,8 mmHg). La diferencia en las reducciones de la PA entre las dosis de 160/25 mg y 160/12,5 mg también alcanzó significancia estadística. Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción =10 mmHg) con 160/25 mg (68%) y 160/12,5 mg (62%) de valsartan/hidroclorotiazida en comparación con 160 mg de valsartan (49%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartan/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) y 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) de valsartan/hidroclorotiazida en comparación a placebo (1,9/4,1 mmHg) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg de hidroclorotiazida (12,7/9,3 mmHg) y 160 mg de valsartan (12,1/9,4 mmHg).

Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción =10 mmHg) con 160/25 mg de valsartan/hidroclorotiazida (81%) y 160/12,5 mg de valsartan/hidroclorotiazida (76%) en comparación con placebo (29%) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (41%), 25 mg de hidroclorotiazida (54%), y 160 mg de valsartan (59%).

Actualmente se desconocen los efectos beneficiosos de valsartan en combinación con hidroclorotiazida sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Los estudios epidemiológicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Valsartan

Valsartan es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT1 con valsartan pueden estimular al receptor AT2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT1. Valsartan no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT1 y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT1 que por el receptor AT2. Valsartan no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

Valsartan no inhibe la ECA (también conocida como quininasa II) que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En los ensayos clínicos en que se comparó valsartan con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($P < 0,05$) en pacientes tratados con valsartan que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9% respectivamente). En un ensayo clínico, en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartan y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de los tratados con el inhibidor de la ECA ($P < 0,05$).

La administración de valsartan a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca. En la mayoría de pacientes, tras la administración de una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial suele ocurrir entre la 2-4 semana con todas las dosis y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Si se añade hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial. La interrupción brusca de valsartan no se ha asociado a fenómenos de hipertensión de rebote ni a otros acontecimientos clínicos adversos.

En pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2 y microalbuminuria, valsartan ha demostrado reducir la excreción urinaria de albúmina. El estudio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) evaluó la reducción de la excreción urinaria de albúmina (EUA) con valsartan (80-160 mg/una vez al día) frente a amlodipino (5-10 mg/una vez al día), en 332 pacientes con diabetes de tipo 2 (edad media: 58 años; 265 hombres) con microalbuminuria (valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipino: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), presión arterial normal o elevada y función renal conservada (creatinina en sangre $<120 \mu\text{mol}/\text{l}$). A las 24 semanas, la EUA se redujo ($p < 0,001$) en un 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; IC del 95%: -40,4 al -19,1) con valsartan y aproximadamente en un 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; IC del 95%: -5,6

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

al 14,9) con amlodipino a pesar de las tasas similares de reducción de la presión arterial en ambos grupos. El estudio Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) examinó además la eficacia de valsartan para reducir la EUA en 391 pacientes hipertensos (PA = 150/88 mmHg) con diabetes de tipo 2, albuminuria (media = 102 µg/min; 20-700 µg/min) y función renal conservada (creatinina sérica media = 80 µmol/l). Los pacientes fueron randomizados a una de las 3 posologías de valsartan (160, 320 y 640 mg/una vez al día) y tratados durante 30 semanas. El objeto del estudio era determinar la dosis óptima de valsartan para reducir la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2. A las 30 semanas, el cambio porcentual de la EUA se redujo significativamente en un 36% desde la situación basal con valsartan 160 mg (IC del 95%: 22 al 47%), y en un 44% con valsartan 320 mg (IC del 95%: 31 al 54%). Se concluyó que 160-320 mg de valsartan producían reducciones clínicamente relevantes de la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2.

Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.

En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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^+Cl^- , tal vez compitiendo por el lugar del Cl^- , 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. El enlace reninaaldosterona está mediado por la Angiotensina II, de manera que con la administración concomitante de valsartan, la reducción de potasio sérico es menos marcada que la observado con la monoterapia con hidroclorotiazida.

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 hidroclorotiazida 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 hidroclorotiazida (= 50.000 mg acumulados) se asoció a una Odds Ratio (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 hidroclorotiazida: 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%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg).

- **Farmacocinética**
- **Valsartan/hidroclorotiazida**

La disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida disminuye en aproximadamente un 30% al administrarse concomitantemente con valsartan. La cinética de valsartan no se modifica de manera marcada con la administración concomitante de hidroclorotiazida. Esta interacción no afecta el uso combinado de valsartan e hidroclorotiazida, ya que los ensayos clínicos controlados han demostrado un evidente efecto antihipertensivo, superior al que se obtiene con cada principio activo solo o con la administración de placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- **Valsartan**

Absorción

Tras la administración oral de valsartan en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartan en 2–4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartan en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartan son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por tanto valsartan puede administrarse con o sin comida.

Distribución

El volumen de distribución de valsartan en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que valsartan no se distribuye ampliamente a los tejidos. Valsartan presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94–97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación

Valsartan no se biotransforma mucho, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilado en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartan). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación

La cinética de eliminación de valsartan es multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente 9 h). Valsartan se elimina principalmente en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis), en su mayor parte como compuesto inalterado. Tras su administración intravenosa, el aclaramiento plasmático es de 2 l/h aproximadamente, y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartan es de 6 horas.

- **Hidroclorotiazida**

Absorción

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (t_{max} 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.

El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si existe, tiene una importancia clínica mínima. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 70%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Distribución

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 3 veces el nivel plasmático.

Eliminación

La hidroclorotiazida se elimina predominantemente como producto inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media de entre 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de la hidroclorotiazida a dosis repetidas, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. 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 activa en el túbulo renal.

- **Datos de seguridad pre-clínica**

Se investigó la toxicidad potencial de la combinación de valsartan - hidroclorotiazida tras la administración oral en ratas y monos titís en estudios de hasta seis meses de duración. No surgieron hallazgos que excluyeran su uso a dosis terapéuticas en el hombre.

Los cambios producidos por la combinación en los estudios de toxicidad crónica parecen causados probablemente por valsartan. El órgano diana toxicológico era el riñón, siendo la reacción más marcada en monos titís que en ratas. La combinación dio lugar a una lesión renal (nefropatía con basofilia tubular, aumentos de la urea plasmática, la creatinina plasmática y el potasio sérico, aumentos del volumen de orina y de electrolitos urinarios desde 30 mg/kg/día de valsartan + 9 mg/kg/día de hidroclorotiazida en ratas y 10 + 3 mg/kg/día en monos titís), probablemente debido a una hemodinamia renal alterada. Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de

valsartan e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². En monos titís, estas dosis representan,

respectivamente, 0,3 y 1,2 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartan en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Dosis altas de la combinación valsartan – hidroclorotiazida causaron disminuciones en los índices eritrocitarios (recuento de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, a partir de 100 + 31 mg/kg/día en ratas y 30 + 9 mg/kg/día en monos titís). Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 3,0 y 12 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². En monos titís, estas dosis representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartan en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En monos títis, se observó daño en la mucosa gástrica (a partir de 30 + 9 mg/kg/d). La combinación también dio lugar a hiperplasia de las arteriolas aferentes renales (con 600 + 188 mg/kg/d en ratas y a partir de 30 + 9 mg/kg/d en monos títis). Estas dosis en monos títis representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida en base a mg/m².

Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 18 y 73 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartan en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Los efectos mencionados parecen ser debidos a los efectos farmacológicos de las dosis elevadas de valsartan (bloqueo de la angiotensina II-inhibición inducida de la liberación de renina, con estimulación de las células productoras de renina), pero también se presentan con los inhibidores de la ECA. Parece que estos hallazgos carecen de relevancia para el uso de dosis terapéuticas de valsartan en el hombre.

La combinación valsartan - hidroclorotiazida no se estudió en cuanto a mutagenicidad, rotura cromosómica o carcinogénesis, puesto que no existe evidencia de interacción entre las dos sustancias. No obstante, estas pruebas se realizaron de forma separada con valsartan e hidroclorotiazida y no mostraron evidencia de mutagenicidad, rotura cromosómica ni carcinogénesis.

En ratas, unas dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) en la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m² (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). Hallazgos similares se observaron con valsartan/hidroclorotiazida en ratas y en conejos. En estudios sobre el desarrollo embrio-fetal (segmento II) con valsartan/hidroclorotiazida en ratas y conejos, no hubo evidencia de teratogénesis; sin embargo, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad maternal.

❖ Posología

La dosis recomendada de Valstartán/ Hidroclorotiazida es un comprimido recubierto con película una vez al día. Es recomendable el ajuste individual de la dosis de los monocomponentes. En cada caso, debe realizarse el ajuste individual de los monocomponentes hasta la siguiente dosis a fin de reducir el riesgo de hipotensión y de otras reacciones adversas.

Cuando se considere clínicamente adecuado puede considerarse un cambio directo de la monoterapia a la combinación fija en aquellos pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con valsartan o hidroclorotiazida en monoterapia, siempre y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

cuando se siga la secuencia recomendada para ajustar la dosis individual de los monocomponentes.

La respuesta clínica a Valstartán/ Hidroclorotiazida debe evaluarse tras el inicio del tratamiento y si la presión arterial permanece sin controlar, la dosis puede aumentarse mediante el incremento de alguno de los componentes hasta la dosis máxima de 320 mg/25 mg de Valstartán/Hidroclorotiazida.

El efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas.

En la mayoría de los pacientes, los efectos máximos se observan en 4 semanas. Sin embargo, en algunos pacientes pueden necesitarse 4-8 semanas de tratamiento. Esto debe tenerse en cuenta durante el ajuste de la dosis.

❖ Administración

- **Consejo de cómo administrarlo**

Valstartán/ Hidroclorotiazida puede tomarse con o sin comida y debe administrarse con agua.

- **Poblaciones especiales**

*Poblaciones especiales**Pacientes con insuficiencia renal*

No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Tasa de Filtración Glomerular (TFG) $\geq$ 30 ml/min). Debido al componente hidroclorotiazida, Valstartán/ Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30ml/min) y anuria.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartan no debe superar los 80 mg (~~ver sección 4.4~~). No se requiere ajuste de la dosis de hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Debido al componente valsartan, Valstartán/ Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o con cirrosis biliar y colestasis.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes pediátricos

No se recomienda la administración de Valstartán/ Hidroclorotiazida a menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

❖ Interacciones medicamentosas

Interacciones relacionadas con valsartán e hidroclorotiazidaUso concomitante no recomendadoLitio

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida. Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con Co-Diován. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante que requiere precauciónOtros agentes antihipertensivos

Co-Diován puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p. ej. guanetidina, metildopa, vasodilatadores, inhibidor de la ECA, ARAll, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio e inhibidores de la recaptación de dopamina).

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina)

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras. La relevancia clínica de este efecto es incierta y no es suficiente para descartar su uso.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (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 antagonistas de la angiotensina II y de la hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de Co-Diován 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 valsartánBloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARAll, inhibidores de la ECA o aliskirén

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Uso concomitante no recomendado

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 a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

Transportadores

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

No interacción

En estudios de interacción farmacológica con valsartán, no se han hallado interacciones clínicamente significativas con valsartán ni con ninguna de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida. Digoxina e indometacina pueden interactuar con el componente hidroclorotiazida de Co-Diován (ver interacciones relacionadas con hidroclorotiazida).

Interacciones relacionadas con hidroclorotiazida

Uso concomitante que requiere precaución

Medicamentos que afectan los niveles séricos de potasio

El efecto hipopotasémico de la hidroclorotiazida puede verse aumentado con la administración concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido salicílico y sus derivados.

Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de hidroclorotiazida-valsartán.

Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes

Debido al riesgo de hipopotasemia, hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocie con medicamentos que pueden inducir torsades de pointes, en particular con antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y con algunos antipsicóticos.

Medicamentos que afectan los niveles séricos de sodio

El efecto hiponatrémico de los diuréticos podría verse intensificado con la administración concomitante de medicamentos como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en la administración prolongada de estos medicamentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Glucósidos digitálicos

La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como reacciones adversas, 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. El uso concomitante de diuréticos del tipo de las tiazidas con sales de calcio puede causar hipercalcemia en pacientes predispuestos a sufrir hipercalcemias (p.ej. hiperparatiroidismo, tumores o procesos mediados por la vitamina D) incrementando la reabsorción tubular de calcio.

Agentes antidiabéticos (agentes orales e insulina)

Las tiazidas pueden alterar 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.

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.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de la medicación uricosúrica, 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.

Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que pueden alterar la motilidad gástrica

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.

Por el contrario, se prevee que medicamentos procinéticos como la cisaprida puedan disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos del tipo tiazidas.

Amantadina

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Resinas de intercambio iónico

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, disminuye con colestiramina y colestipol. Esto podría llevar a un efecto subterapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, espaciando las dosis de hidroclorotiazida y resinas administrando la hidroclorotiazida como mínimo 4 horas antes o entre 4 y 6 horas después de la administración de resinas, potencialmente se podría minimizar esta interacción.

Agentes citotóxicos

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

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

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes musculoesqueléticos, tales como los derivados del curare.

Ciclosporina

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

Alcohol, barbitúricos o narcóticos

La administración concomitante de los diuréticos tiazídicos con sustancias que disminuyen también la presión arterial (p.ej. reduciendo la actividad del sistema nervioso simpático o con una actividad de vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión postural.

Metildopa

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

Contrastes yodados

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

❖ Reacciones Adversas

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes (= 1/10); frecuentes (= 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100); raras (= 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Las reacciones adversas al medicamento se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

- Frecuencia de reacciones adversas con valsartan/hidroclorotiazida

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: Mareo

Poco frecuentes: Parestesia,

Frecuencia no conocida, Síncope

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Tinnitus

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Tos

Frecuencia no conocida: Edema pulmonar de origen no cardiogénico

Trastornos gastrointestinales

Muy raras: Diarrea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Mialgia

Muy raras: Artralgia

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Deterioro de la función renal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Fatiga

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: Aumento de los niveles séricos de ácido úrico, aumento de la creatinina y de la bilirrubina en suero, hipopotasemia, hiponatremia, elevación de los niveles del nitrógeno ureico en sangre, neutropenia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Frecuencia de reacciones adversas con valsartan

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Disminución de los niveles de hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Otras reacciones de hipersensibilidad/alérgicas incluyendo enfermedad del suero

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Aumento de los niveles séricos de potasio, hiponatremia

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Vasculitis

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Elevación de los valores de la función hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Angioedema, dermatitis bullosa, rash, prurito

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Insuficiencia renal

- Frecuencia de reacciones adversas con hidroclorotiazida

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)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Trombocitopenia, a veces con púrpura

Muy raras: Agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea

Frecuencia no conocida: Anemia aplásica

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hipopotasemia aumento de lípidos en sangre (principalmente a dosis altas)

Frecuentes: Hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia

Raras: Hipercalcemia, hiperglucemia, glicosuria y empeoramiento del estado metabólico diabético

Muy raras: Alcalosis hipoclorémica

Trastornos psiquiátricos

Raras: Depresión, alteraciones del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Dolor de cabeza, mareos, parestesia

Trastornos oculares

Raras: Deterioro visual

Frecuencia no conocida: Glaucoma de ángulo cerrado agudo

Trastornos cardíacos

Raras: Arritmias cardíacas

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión postural

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Pérdida de apetito, ligeras náuseas y vómitos

Raras: Estreñimiento, molestias gastrointestinales, diarrea

Muy raras: Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Raras: Colestasis intrahepática o ictericia

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Disfunción renal, insuficiencia renal aguda

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Urticaria y otras formas de erupción cutánea

Raras: Fotosensibilización

Muy raras: Vasculitis necrotizante y necrosis tóxica, epidérmica, reacciones similares al lupus, eritematoso cutáneo, reactivación de lupus, eritematoso cutáneo

Frecuencia no conocida: Eritema multiforme

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Pirexia, astenia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Espasmo muscular

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Impotencia

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 hidroclorotiazida y el CPNM.

❖ Advertencias y Precauciones

Alteraciones de las concentraciones séricas de electrolitos

Valsartan

No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes 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. Se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de potasio.

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.

Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados en aquellos pacientes sometidos a un tratamiento con diuréticos.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

En los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, debe observarse si aparecen signos clínicos de desequilibrio de líquidos o electrolitos.

Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con Valstartán/ Hidroclorotiazida. La depleción de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con Valstartán/ Hidroclorotiazida.

Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave u otras situaciones clínicas con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio debe incluir siempre una valoración de la función renal.

No se ha establecido el uso de Valstartán/ Hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia cardíaca grave crónica. Por tanto, no puede excluirse que debido a la inhibición del sistema renina-angiotensina aldosterona la administración de Valstartán/ Hidroclorotiazida también pueda estar asociada a la alteración de la función renal.

Estenosis de la arteria renal

Valstartán/ Hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria en pacientes con un único riñón puesto que en estos pacientes pueden aumentar los niveles de urea en sangre y creatinina en suero.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con Valstartán/ Hidroclorotiazida, ya que, su sistema renina-angiotensina no está activado.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

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

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina 30 ml/min. Se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico, creatinina y ácido úrico cuando Valstartán/ Hidroclorotiazida se utiliza en pacientes con insuficiencia renal.

Transplante renal

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de Valstartán/ Hidroclorotiazida en pacientes que hayan sufrido recientemente un transplante renal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, Valstartán/ Hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución. Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con la función hepática alterada o enfermedad hepática

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los fluidos y del balance electrolítico podrían precipitar un coma hepático.

Antecedentes de angioedema

En pacientes tratados con valsartan 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 fármacos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de Valstartán/ Hidroclorotiazida debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y Valstartán/ Hidroclorotiazida no debe volver a administrarse en estos pacientes.

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.

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad. Si durante el tratamiento 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 a los rayos UVA.

Embarazo

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

General

Deberá 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.

Glaucoma de ángulo cerrado agudo

La hidroclorotiazida es una sulfonamida que se ha asociado con una reacción idiosincrásica que resulta en una miopía aguda transitoria y un glaucoma de ángulo cerrado agudo. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o un dolor ocular y, de forma característica, sucede durante un período de tiempo que oscila entre varias horas y una semana tras el inicio de la administración del fármaco. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión.

El tratamiento principal consiste en la interrupción inmediata de la hidroclorotiazida. Si no se logra controlar la presión intraocular podría ser necesario considerar sin demora un tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo de aparición de un glaucoma de ángulo cerrado agudo se pueden incluir los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

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 (CCE)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer.

Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

❖ **Embarazo, Fertilidad y Lactancia**• **Embarazo****Valsartan**

No se recomienda el uso de los ARAll durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de ARAll 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 ARAll durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAll, 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 ARAll y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAll durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ARAll 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 ARAll 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.

• **Lactancia**

No existe información relativa a la utilización de valsartan durante la lactancia. Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, se recomienda no administrar Valstartán/ Hidroclorotiazida durante este periodo. Es preferible cambiar a un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

❖ Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otros medicamentos derivados de la sulfonamida o a alguno de los excipientes
- Segundo y tercer trimestres del embarazo
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), anuria.
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- El uso concomitante de Valstartán/ Hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73m)

❖ Efecto sobre la habilidad para conducir o manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios de los efectos de Valstartán/ Hidroclorotiazida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo o fatiga.

❖ Sobredosis*Síntomas*

La sobredosis por valsartan puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de conocimiento, colapso circulatorio y/o shock. Además, los siguientes signos y síntomas pueden presentarse debido a una sobredosis por el componente hidroclorotiazida: náuseas, somnolencia, hipovolemia, y alteraciones electrolíticas asociadas con arritmias cardíacas y espasmos musculares.

Tratamiento

Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas; siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y deben administrarse rápidamente suplementos de sal y de volumen.

Valsartan no puede eliminarse por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, pero la hidroclorotiazida sí puede depurarse por diálisis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALKEM D 160/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

❖ **Precauciones de almacenamiento**

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad. Almacenar a no más de 30°C.

MANTENGA FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado por Macleods Pharmaceuticals Limited. Plot No. 25-27, Survey No. 366, Premier Industrial Estate, India. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.