FECOFAR

Valsarfec D 80/12,5
Valsartan 80 Mg - Hidroclorotiazida 12,5 Mg

Valsarfec D 160/12,5
Valsartan 160 Mg - Hidroclorotiazida 12,5 Mg

Valsarfec D 160/25
Valsartan 160 Mg - Hidroclorotiazida 25,0 Mg

Valsarfec D 320/12,5
Valsartan 320 Mg - Hidroclorotiazida 12,5 Mg

Valsarfec D 320/25
Valsartan 320 Mg - Hidroclorotiazida 25,0 Mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta • Industria Argentina
Fórmulas cualicuantitativa:

VALSARFEC D	80/12,5	160/12,5	160/25	320/12,5	320/25
Cada comprimido recubierto contiene:					
Valsartán	80,00 mg	160,00 mg	160,00 mg	320,00 mg	320,00 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg	12,50 mg	25,00 mg	12,50 mg	25,00 mg
Celulosa microcristalina	31,00 mg	74,50 mg	62,00 mg	161,50 mg	149,00 mg
Crospovidona	20,00 mg	40,00 mg	40,00 mg	80,00 mg	80,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,50 mg	3,00 mg	3,00 mg	6,00 mg	6,00 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg	10,00 mg	10,00 mg	20,00 mg	20,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 cps	1,71 mg	3,42 mg	3,42 mg	7,56 mg	6,85 mg
Polietilenglicol	0,67 mg	1,33 mg	1,33 mg	2,95 mg	2,67 mg
Talco	1,23 mg	2,45 mg	2,45 mg	5,43 mg	4,91 mg
Dióxido de Titanio	0,89 mg	1,79 mg	1,79 mg	3,95 mg	3,57 mg
Oxido de hierro rojo (CI:77491)	0,37 mg	0,78 mg	0,74 mg	0,10 mg	1,55 mg
Oxido de hierro amarillo (CI:77492)	0,13 mg	0,23 mg	0,26 mg		0,45 mg
Oxido de hierro negro (CI:77499)				0,01 mg	

INDICACIONES:
Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos.
VALSARFEC D está indicado en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con Valsartán o Hidroclorotiazida en monoterapia.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antagonistas de angiotensina II con diurético, Valsartán y diurético.
Código ATC: C09DA03

FARMACOLOGÍA
Valsartán
Valsartán 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 Valsartán pueden estimular al receptor AT2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT1. Valsartán 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. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.
Valsartán 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.
La administración de Valsartán a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardiaca. En la mayoría de los 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 arteria 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 Valsartán 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, Valsartán ha demostrado reducir la excreción urinaria de albúmina.

Hidroclorotiazida
El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na+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 renina-aldosterona está mediado por la angiotensina II, de manera que con la administración concomitante de Valsartán, la reducción de potasio sérico es menos marcada que la observada con la monoterapia con Hidroclorotiazida.

FARMACOCINÉTICA:
Valsartán / Hidroclorotiazida
La disponibilidad sistémica de la Hidroclorotiazida disminuye en aproximadamente un 30% al administrarse concomitantemente con Valsartán.
La cinética de Valsartán no se modifica de manera marcada con la administración concomitante de Hidroclorotiazida. Esta interacción no afecta el uso combinado de Valsartán 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.

Valsartán
Tras la administración oral de Valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de Valsartán en 2-4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de Valsartán

en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima (Cmáx) en un 50% aproximadamente. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por tanto Valsartán puede administrarse con o sin comida.
El volumen de distribución de Valsartán en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que Valsartán no se distribuye ampliamente a los tejidos. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteinas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

Valsartán no se biotransforma mucho, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxi en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de Valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.
La cinética de eliminación de Valsartán es multi exponencial ($t^{1/2}\alpha$ <1 hs y $t^{1/2}\beta$ aproximadamente 9 hs). Valsartán 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 Valsartán es de 6 horas.

Hidroclorotiazida
La absorción de la Hidroclorotiazida es rápida (tmáx de aprox. 2 hs) 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%.
El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La Hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La Hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 1,8 veces el nivel plasmático.
La Hidroclorotiazida se elimina predominantemente como producto inalterado, 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.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica a Valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha mostrado tener ninguna importancia clínica.
Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaración sistémico de la Hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.
I
nsuficiencia renal
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) de 30-70 ml/min con la dosis recomendada de VALSARFEC D.
No se dispone de datos de VALSARFEC D administrado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min) ni en pacientes sometidos a diálisis. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas plasmáticas y no puede eliminarse por diálisis, mientras que la Hidroclorotiazida sí.
En presencia de insuficiencia renal, el pico medio de los niveles en plasma y los valores de AUC de Hidroclorotiazida se ven aumentados y la tasa de excreción urinaria se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un AUC de Hidroclorotiazida 3 veces superior.
En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un AUC 8 veces mayor. La Hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática
En un ensayo farmacocinético en pacientes con disfunción hepática leve a moderada, la exposición a Valsartán ha demostrado un aumento de aproximadamente el doble en comparación con voluntarios sanos.
No se dispone de datos sobre el uso de Valsartán en pacientes con disfunción hepática grave.
La enfermedad hepática no afecta de forma significativa la farmacocinética de la Hidroclorotiazida.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Antes de cada toma verifique en el estuche y en su contenido, que el nombre comercial, lote y fecha de vencimiento sean coincidentes.
La dosis recomendada de VALSARFEC D es un comprimido recubierto una vez al día. Es recomendable el ajuste individual de la dosis de cada uno de los componentes. En cada caso, debe realizarse el ajuste individual de los componentes 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 Valsartán o Hidroclorotiazida en monoterapia, siempre y cuando se siga la secuencia recomendada para ajustar la dosis individual de los monocomponentes.
La respuesta clínica a VALSARFEC D 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 VALSARFEC D.
El efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas.
En la mayoría de 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.

VALSARFEC D (320 mg/25 mg únicamente)
Si tras 8 semanas de tratamiento con VALSARFEC D 320 mg/25 mg no se observa un efecto adicional relevante, se debe considerar el tratamiento con un medicamento antihipertensivo adicional o alternativo.

Forma de administración
VALSARFEC D puede tomarse con o sin comida y debe administrarse con agua.

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) ≥30 ml/min). Debido al componente Hidroclorotiazida, VALSARFEC D 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 Valsartán no debe superar los 80 mg. No se requiere ajuste de la dosis de Hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.
Debido al componente Valsartán, VALSARFEC D 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 VALSARFEC D a menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

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 VALSARFEC D y medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min).

ADVERTENCIAS:
Alteraciones de los electrolitos séricos:
No se recomienda el uso concomitante de Valsartán con 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.

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.

Antecedentes de angioedema:
En pacientes tratados con Valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de VALSARFEC D debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y VALSARFEC D no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Estenosis de la arteria renal:
VALSARFEC D 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 y creatinina en sangre.

Hiperaldosteronismo primario:
Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con VALSARFEC D ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

Estenosis valular 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).

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

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 solo a los rayos UVA.

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.

PRECAUCIONES:
Generales:
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.

Pacientes hipovolémicos o hiponatrémicos:
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 VALSARFEC D. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con VALSARFEC D.

Pacientes con insuficiencia cardiaca 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 cardiaca 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 cardiaca o infarto de miocardio debe incluir siempre una valoración de la función renal.
No se ha establecido el uso de VALSARFEC D en pacientes con insuficiencia cardiaca grave crónica. Por tanto, no puede excluirse que debido a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona la administración de VALSARFEC D también pueda estar asociada a la alteración de la función renal.
VALSARFEC D no debe utilizarse en estos pacientes.

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 VALSARFEC D se utiliza en pacientes con insuficiencia renal.

Transplante renal:
Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de VALSARFEC D en pacientes que hayan sufrido recientemente un transplante renal.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, VALSARFEC D debe utilizarse con precaución. Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con la función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los fluidos y del balance electrolítico podrían precipitar un coma hepático.

Otros trastornos metabólicos:
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.

Embarazo:
No se recomienda el uso de los ARA II, como Valsartán, durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de ARA II 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 específicas sobre el riesgo que conlleva la administración de ARA II durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, 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 ARA II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARA II 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 ARA II 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 ARA II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

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 placentaria 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 Valsartán durante la lactancia. Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, se recomienda no administrar VALSARFEC D durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad:
La combinación Valsartán - 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 Valsartán 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 Valsartán/Hidroclorotiazida en ratas y en conejos. En estudios sobre el desarrollo embrio-fetal (segmento II) con Valsartán/Hidroclorotiazida en ratas y conejos, no hubo evidencia de teratogénesis; sin embargo, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad materna.

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

INTERACCIONES:
Interacciones relacionadas con Valsartán e Hidroclorotiazida
Uso concomitante no recomendado:
• Litio: 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 VALSARFEC D. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante que requiere precaución:
• Otros agentes antihipertensivos: VALSARFEC D puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p. ej. guanetidina, metildopa, vasodilatadores, inhibidor de la ECA, ARA II, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio e inhibidores de la recaptación de dopamina).

• Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina): VALSARFEC D podría generar una 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 INEs 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 VALSARFEC D 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 corno una adecuada hidratación del paciente.

Interacciones relacionadas con Valsartán
Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARA II, inhibidores de la ECA o aliskiren: 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.

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 dc 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 flujo 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 flujo (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, Amlodipina, Glibenclamida. Digoxina e Indometacina pueden interaccionar con el componente Hidroclorotiazida de VALSARFEC D.

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 caliuréticos, 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, algunos antipsicóticos y otros fármacos (por ejemplo Cisapride, Eritromicina, Pentamidina y Terfenadina).
• 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 (en especial Carbamazepina), etc. Se recomienda precaución en la administración prolongada de estos medicamentos.
• Glucósidos digitálicos: La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como reacciones adversas, favoreciendo la aparición de arritmias cardiacas 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 hipoglucemiantes (agentes orales e insulina): Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del hipoglucemiante. 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 al 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.
• 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. Tubocurarina): 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 sedantes: 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:
A continuación se presentan las reacciones adversas al medicamento clasificadas por sistemas de órganos notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos o en los hallazgos de laboratorio con Valsartán más Hidroclorotiazida frente a placebo o procedentes de informes de casos individuales post-comercialización. Durante el tratamiento con Valsartán/Hidroclorotiazida pueden aparecer reacciones adversas al medicamento debidas a la administración de solamente uno de sus componentes, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

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

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas con Valsartán/Hidroclorotiazida

Clasificación por órganos sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Mareo Parestesia Síncope
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinitus
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Tos Edema pulmonar de origen no cardiogénico
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Diarrea
Trastornos muscoloesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes Muy raras	Mialgia 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

Información adicional sobre los componentes por separado

Las reacciones adversas previamente notificadas con la administración de uno de los componentes de forma individual también pueden ser reacciones adversas potenciales de VALSARFEC D, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos o durante el periodo post-comercialización.

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas con Valsartán

Clasificación por órganos sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
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	Poco frecuentes	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

Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas con Hidroclorotiazida

Clasificación por órganos sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
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
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 cardiacos	Raras	Arritmias cardiacas
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión postural
Trastornos respiratorios, torácicos	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 necrolisis tóxica epidérmica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo
	Frecuencia no conocida	Eritema multiforme
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

Sobredosis
La sobredosis por Valsartán 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 cardiacas 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.
Valsartán no puede eliminarse por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, pero la Hidroclorotiazida sí puede depurarse por diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4943-1455.

Condiciones de conservación y almacenamiento
Conservar en su envase original, a temperatura ambiente (entre 15ºC y 30ºC)

Presentaciones:
Todas las concentraciones, VALSARFEC D se presentan en envases conteniendo blisters de PVC-PVDC/Aluminio con 14 y 28 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº: 59.137
Fecha de última revisión: 12/2019
Dirección técnica: Carlos Fiorito - Farmacéutico.

Laboratorios Fecofar

41693/00