



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-73398820-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-73398820-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIAPRESAN D 80 / 12,5 - DIAPRESAN D 160 / 12,5 - DIAPRESAN D 160 / 25 - DIAPRESAN D 320 / 12,5 - DIAPRESAN D 320 / 25 / VALSARTAN – HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DIAPRESAN D 80 / 12,5: VALSARTAN 80 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg, DIAPRESAN D 160 / 12,5: VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg, DIAPRESAN D 160 / 25: VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg, DIAPRESAN D 320 / 12,5: VALSARTAN 320 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg, DIAPRESAN D 320 / 25: VALSARTAN 320 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg, aprobada por Certificado N° 56.713.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIAPRESAN D 80 / 12,5 - DIAPRESAN D 160 / 12,5 - DIAPRESAN D 160 / 25 - DIAPRESAN D 320 / 12,5 - DIAPRESAN D 320 / 25 / VALSARTAN – HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DIAPRESAN D 80 / 12,5: VALSARTAN 80 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg, DIAPRESAN D 160 / 12,5: VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg, DIAPRESAN D 160 / 25: VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg, DIAPRESAN D 320 / 12,5: VALSARTAN 320 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg, DIAPRESAN D 320 / 25: VALSARTAN 320 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-83317797-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-83317907-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.713, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-73398820-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

**PROYECTO DE
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**DIAPRESAN® D 80/12,5
DIAPRESAN® D 160/12,5 - DIAPRESAN® D 160/25
DIAPRESAN® D 320/12,5 - DIAPRESAN® D 320/25
VALSARTÁN/HIDROCLOROTIAZIDA**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar

DIAPRESAN® D.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

COMPOSICIÓN

Diapresan® D 80/12,5: cada comprimido recubierto contiene: valsartán 80 mg; hidroclorotiazida 12,5 mg.

Excipientes: polvo de celulosa 25 mg, crospovidona 10 mg, dióxido de silicio coloidal 1,5 mg, estearato de magnesio 2 mg, celulosa microcristalina c.s.p 200 mg, laca recubrimiento color (HPMC - copovidona - polidextrosa - polietilenglicol - triglicéridos caprílico/cáprico - dióxido de titanio) 6 mg, óxido de hierro amarillo 45 mcg, laca recubrimiento brillo (HPMC - polietilenglicol) 500 mcg, sacarina sódica 10 mcg.

Diapresan® D 160/12,5: cada comprimido recubierto contiene: valsartán 160 mg; hidroclorotiazida 12,5 mg.

Excipientes: polvo de celulosa 50 mg, crospovidona 20 mg, dióxido de silicio coloidal 3 mg, estearato de magnesio 4 mg, celulosa microcristalina c.p.s. 300 mg, laca recubrimiento color (HPMC - copovidona - polidextrosa - polietilenglicol - triglicéridos caprílico/cáprico - dióxido de titanio) 9 mg, óxido de hierro amarillo 68 mcg, laca recubrimiento brillo (HPMC - polietilenglicol) 750 mcg, sacarina sódica 15 mcg.

Diapresan® D 160/25: cada comprimido recubierto contiene: valsartán 160 mg; hidroclorotiazida 25 mg.

Excipientes: polvo de celulosa 50 mg, crospovidona 20 mg, dióxido de silicio coloidal 3 mg, estearato de magnesio 4 mg, celulosa microcristalina c.s.p 300 mg, laca

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ANICYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
APODERADO

recubrimiento color (HPMC - copovidona - povidona - polietilenglicol - triglicéridos caprílico/cáprico - dióxido de titanio) 9 mg, rojo punzó 4R 23 mcg, laca recubrimiento brillo (HPMC - polietilenglicol) 750 mcg, sacarina sódica 15 mcg.

Diapresan® D 320/12,5: cada comprimido recubierto contiene: Valsartán 320 mg; hidroclorotiazida 12,5 mg.

Excipientes: polvo de celulosa 100 mg, crospovidona 40 mg, dióxido de silicio coloidal 6 mg, estearato de magnesio 8 mg, celulosa microcristalina c.s.p 600 mg, laca recubrimiento color (HPMC - copovidona - povidona - polietilenglicol - triglicéridos caprílico/cáprico - dióxido de titanio) 18 mg, óxido de hierro amarillo 135 mcg, laca recubrimiento brillo (HPMC - polietilenglicol) 1,5 mg, sacarina sódica 30 mcg.

Diapresan® D 320/25: cada comprimido recubierto contiene: valsartán 320 mg; hidroclorotiazida 25 mg.

Excipientes: polvo de celulosa 100 mg, crospovidona 40 mg, dióxido de silicio coloidal 6 mg, estearato de magnesio 8 mg, celulosa microcristalina c.s.p 600 mg, laca recubrimiento color (HPMC - copovidona - povidona - polietilenglicol - triglicéridos caprílico/cáprico - dióxido de titanio) 18 mg, rojo punzó 4R 45 mcg, laca recubrimiento brillo (HPMC - polietilenglicol) 1,5 mg, sacarina sódica 30 mcg.

1. ¿QUÉ ES DIAPRESAN® D Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Diapresan® D es un medicamento que contiene dos componentes; el valsartán y la hidroclorotiazida.

El valsartán pertenece a un grupo de fármacos llamados "antagonistas del receptor de la angiotensina II" y actúa bloqueando el efecto de la angiotensina II, lo que previene el estrechamiento de los vasos sanguíneos.

La hidroclorotiazida pertenece a un grupo de fármacos llamados "diuréticos tiazídicos" y actúa aumentando la producción de orina.

Diapresan® D se utiliza para tratar la presión arterial elevada (hipertensión) que no se controla adecuadamente con el uso de un único componente.

2. ANTES DE USAR DIAPRESAN® D

No tome Diapresan® D:

- Si es alérgico al valsartán, a la hidroclorotiazida, derivados de las sulfonamidas (sustancias químicamente relacionadas con la hidroclorotiazida) o a cualquiera de los excipientes.

- Si está embarazada de más de 3 meses. Sin embargo, se recomienda evitar también al inicio del embarazo.
- Si tiene alguna enfermedad grave en el hígado y/o en los riñones.
- Si no puede producir orina (anuria).
- Si está siendo sometido a diálisis.
- Si tiene niveles disminuidos de potasio o sodio en la sangre, o si el nivel de calcio en la sangre se encuentra elevado.
- Si tiene una enfermedad llamada "gota".
- Si tiene diabetes o insuficiencia renal y lo están tratando con un medicamento para disminuir la presión arterial que contiene aliskirén.

Tenga especial cuidado con Diapresan® D e infórmele a su médico:

- Si está utilizando medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en la sangre, como la heparina.
- Si tiene una disminución del nivel de potasio en la sangre.
- Si experimenta diarrea o vómitos.
- Si está tomando dosis elevadas de un diurético.
- Si tiene alguna enfermedad grave en el corazón.
- Si tiene insuficiencia cardíaca o ha tenido algún problema en el corazón.
- Si tiene un estrechamiento de la arteria del riñón.
- Si se ha sometido a un trasplante de riñón.
- Si tiene hiperaldosteronismo (una enfermedad de las glándulas suprarrenales).
- Si tiene alguna enfermedad en los riñones o en el hígado.
- Si ha experimentado inflamación de la lengua y/o en el rostro al tomar otros medicamentos (incluidos los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina [IECAs]).
- Si tiene fiebre, erupción cutánea y dolor en las articulaciones.
- Si tiene diabetes, gota, niveles elevados de colesterol o triglicéridos en la sangre.
- Si ha sufrido previamente una reacción alérgica con el uso de otro medicamento de esta clase para disminuir la presión arterial (por ej.: otros antagonistas del receptor de la angiotensina II), o si sufre algún tipo de alergia o asma.
- Si experimenta una pérdida de visión o dolor ocular. Estos podrían ser los síntomas de acumulación de líquido en la capa vascular del ojo (derrame coroideo) o un aumento de la presión en el ojo.
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la hipertensión: un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina ([IECA] por

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
APODERADO

ejemplo, enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes, aliskirén.

- Si ha tenido cáncer de piel o si le aparece una lesión de la piel inesperada durante el tratamiento. La hidroclorotiazida y el uso a largo plazo a altas dosis, puede aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma). Por lo tanto, se recomienda proteger la piel de la exposición al sol y a los rayos UV.
- Diapresan® D puede ocasionar un aumento de la sensibilidad de la piel al sol.
- Test antidopaje: este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en estos tests.

Toma o uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos

- Litio (utilizado para tratar enfermedades psiquiátricas).
- Medicamentos o sustancias que pueden aumentar la cantidad de potasio en la sangre. Estos incluyen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina
- Medicamentos que pueden disminuir la cantidad de potasio en la sangre, como los diuréticos, corticosteroides, laxantes, carbenoxolona, anfotericina o penicilina G, ácido salicílico y derivados, hormona adenocorticotrofina (ACTH).
- Algunos antibióticos (por ej.: rifampicina), ciclosporina, (utilizado para evitar el rechazo de órganos trasplantados) o ritonavir, (utilizado para tratar la infección por VIH/SIDA).
- Medicamentos que pueden inducir "torsades de pointes" (latidos irregulares del corazón), tales como antiarrítmicos (utilizados para tratar problemas de corazón) y algunos antipsicóticos.
- Medicamentos que pueden disminuir la cantidad de sodio en la sangre, tales como los antidepresivos, antipsicóticos y antiepilépticos
- Medicamentos utilizados para tratar la gota, como el alopurinol, probenecid y sulfinpirazona.
- Vitamina D y suplementos de calcio.

- Medicamentos utilizados para tratar la diabetes (antidiabéticos orales como la metformina o insulina).
- Otros medicamentos utilizados para disminuir la presión arterial, incluyendo metildopa, IECAs (tales como lisinopril, enalapril, etc.) o aliskirén.
- Medicamentos que aumentan la presión arterial, como la noradrenalina o la adrenalina.
- Digoxina u otros glucósidos digitálicos (utilizados para tratar problemas de corazón).
- Medicamentos que pueden aumentar el nivel de azúcar en la sangre, como la diazóxido o los betabloqueantes.
- Medicamentos citotóxicos (utilizados para tratar el cáncer), como el metotrexato o la ciclofosfamida.
- Medicamentos utilizados para tratar el dolor, como los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX 2) y el ácido acetilsalicílico en dosis superiores a 3 g.
- Relajantes musculares, como la tubocurarina.
- Medicamentos anticolinérgicos (utilizados para tratar una gran variedad de trastornos como los calambres gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, mareos, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y para la anestesia).
- Amantadina (utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson y/o prevenir determinadas enfermedades causadas por virus).
- Colestiramina y colestipol (utilizados para disminuir los lípidos en la sangre).
- Medios de contraste yodados (utilizados para los exámenes de diagnóstico por imagen).
- Medicamentos utilizados para tratar el insomnio y anestésicos.

Niños y adolescentes:

No se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años.

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que puede estar embarazada o está planeando quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

No se recomienda el uso del valsartán/hidroclorotiazida al inicio del embarazo (3 primeros meses) y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo dado que puede causar daños graves a su bebé.

Pacientes con problemas en los riñones:

Es posible que su médico modifique la dosis en caso de insuficiencia renal.

Pacientes con problemas en el hígado:

Es posible que su médico modifique la dosis en caso de insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario modificar la dosis.

Conducción y uso de máquinas:

Diapresan® D puede causar, en raras ocasiones, mareo o fatiga.

3. ¿CÓMO TOMAR DIAPRESAN® D?

Tome siempre este medicamento exactamente como le indique su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico le indicará exactamente la dosis y cuántos comprimidos debe tomar.

La dosis recomendada es de 1 comprimido al día.

No cambie la dosis ni interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico.

Este medicamento se debe tomar a la misma hora todos los días, normalmente por las mañanas.

Trague el comprimido entero con un vaso de agua.

Toma de Diapresan® D con los alimentos y bebidas:

Diapresan® D puede tomarse con o sin alimentos.

Evite tomar alcohol hasta que no lo haya consultado a su médico. El alcohol puede disminuir aún más su presión arterial y/o aumentar la posibilidad de mareos y provocar sensación de debilidad.

Si toma más Diapresan® D del que debiera:

Consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente.

Si usted ha tomado más Diapresan® D del que debiera, puede tener un fuerte mareo o desmayo.

Si olvidó tomar Diapresan® D:

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No obstante, si es casi la hora de la dosis siguiente, omita la dosis olvidada y reanude el esquema habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si deja de tomar Diapresan® D:

La suspensión de su tratamiento podría causar el agravamiento de la enfermedad. No suspenda la toma a menos que se lo indique su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, los pacientes tratados con Diapresan® D pueden experimentar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

- Deberá visitar a su médico inmediatamente si nota síntomas de angioedema, tales como: inflamación en la cara, lengua o faringe, dificultad para tragar, urticaria y dificultad para respirar.
- Enfermedad grave de la piel: erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (necrólisis tóxica de la piel).
- Disminución de la visión o dolor en los ojos debido a un aumento de la presión intraocular (posibles signos de acumulación de líquido en la capa vascular del ojo (derrame coroideo) o glaucoma de ángulo cerrado agudo).
- Fiebre, dolor de garganta, mayor frecuencia de infecciones (agranulocitosis).

Estos efectos adversos son muy raros o de frecuencia no conocida.

Otros efectos adversos incluyen:

- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): tos, disminución de la presión arterial, mareo, deshidratación (con síntomas de sed, boca y lengua secas, reducción de la frecuencia de micción, orina de color oscuro, piel seca), dolor muscular, cansancio, hormigueo, entumecimiento, visión borrosa, zumbido en los oídos.
- Muy raros (pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas): diarrea, dolor en las articulaciones.
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): dificultad al respirar, edema pulmonar, disminución severa de la diuresis, disminución del nivel de sodio en la sangre (puede provocar cansancio, confusión, fasciculación muscular y/o convulsiones), disminución del nivel de potasio en la sangre (a veces con debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal), disminución del nivel de los glóbulos blancos en la sangre (con

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
APODERADO

síntomas como fiebre, infecciones en la piel, dolor de garganta o úlceras en la boca), aumento del nivel de bilirrubina en la sangre (puede provocar que la piel y los ojos se pongan amarillos), aumento del nivel de nitrógeno ureico y creatinina en la sangre (funcionamiento anormal de los riñones), aumento del nivel de ácido úrico en la sangre (puede desencadenar un ataque de gota), síncope (desmayo).

Los siguientes efectos adversos se han observado con medicamentos que contienen valsartán o hidroclorotiazida por separado:

Valsartán:

- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): dolor abdominal, vértigo.
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): ampollas en la piel, erupción cutánea con o sin picazón junto con alguno de los siguientes signos o síntomas: fiebre, dolor en las articulaciones, dolor muscular, inflamación de los nódulos linfáticos y/o síntomas similares a los de la gripe, disminución del número de las plaquetas (a veces con sangrado o hematomas), elevación de los valores de la función hepática, disminución del nivel de hemoglobina y de glóbulos rojos en la sangre (anemia), insuficiencia renal.

Hidroclorotiazida:

- Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): disminución del nivel de potasio en la sangre, aumento de los lípidos en la sangre.
- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): disminución del nivel de magnesio en la sangre, aumento del nivel de ácido úrico en la sangre, disminución del apetito, vómitos y náuseas,, mareo al levantarse, incapacidad de alcanzar o mantener una erección.
- Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): inflamación y ampollas en la piel, aumento del nivel de calcio en la sangre, aumento del nivel de azúcar en la sangre, presencia de azúcar en la orina, empeoramiento del estado metabólico diabético, estreñimiento, molestias en el estómago o intestinos, latido irregular del corazón, dolor de cabeza, alteraciones del sueño, tristeza (depresión).
- Muy raros (pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas): inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis), urticaria, dificultad al respirar o tragar, lupus eritematoso, dolor en la parte superior del estómago (pancreatitis), dificultad para respirar con fiebre, tos, neumonitis y edema pulmonar, piel pálida, fatiga,

- orina de color oscuro (anemia hemolítica), fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (leucopenia, agranulocitosis), confusión, fatiga, espasmos musculares, respiración rápida (alcalosis hipoclorémica).
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): debilidad, contusiones e infecciones frecuentes (anemia aplásica), disminución importante de la producción de orina, erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (posibles signos de eritema multiforme), espasmos musculares, fiebre (pirexia), debilidad (astenia), cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma).

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

O concurrir al Hospital más cercano

5. CONSERVACIÓN DE DIAPRESAN® D

Conservar a temperatura ambiente.

Variación admitida entre 15 - 30°C.

No retirar del envase hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

6. PRESENTACIÓN

Diapresan® D 80/12,5: envase conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Diapresan® D 160/12,5: envase conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Diapresan® D 160/25: envase conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Diapresan® D 320/12,5: envase conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Diapresan® D 320/25: envase conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

"Ante cualquier problema con el medicamento o reacción no deseada el paciente puede llenar el formulario que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

Certificado N°: 56.713

Fecha de última revisión: / /

QUÍMICA MONTPPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

QUÍMICA MONTPPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARMANDO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTPPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-73398820- QUIMICA MONTPELLIER - inf pacientes - Certificado N56713.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.06 20:46:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.06 20:46:17 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DIAPRESAN® D 80/12,5

DIAPRESAN® D 160/12,5 - DIAPRESAN® D 160/25

DIAPRESAN® D 320/12,5 - DIAPRESAN® D 320/25

VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Diapresan® D 80/12,5: cada comprimido recubierto contiene: valsartán 80 mg; hidroclorotiazida 12,5 mg.

Excipientes: polvo de celulosa 25 mg, crospovidona 10 mg, dióxido de silicio coloidal 1,5 mg, estearato de magnesio 2 mg, celulosa microcristalina c.s.p 200 mg, laca recubrimiento color (HPMC - copovidona - polidextrosa - polietilenglicol - triglicéridos caprílico/cáprico - dióxido de titanio) 6 mg, óxido de hierro amarillo 45 mcg, laca recubrimiento brillo (HPMC - polietilenglicol) 500 mcg, sacarina sódica 10 mcg.

Diapresan® D 160/12,5: cada comprimido recubierto contiene: valsartán 160 mg; hidroclorotiazida 12,5 mg.

Excipientes: polvo de celulosa 50 mg, crospovidona 20 mg, dióxido de silicio coloidal 3 mg, estearato de magnesio 4 mg, celulosa microcristalina c.p.s. 300 mg, laca recubrimiento color (HPMC - copovidona - polidextrosa - polietilenglicol - triglicéridos caprílico/cáprico - dióxido de titanio) 9 mg, óxido de hierro amarillo 68 mcg, laca recubrimiento brillo (HPMC - polietilenglicol) 750 mcg, sacarina sódica 15 mcg.

Diapresan® D 160/25: cada comprimido recubierto contiene: valsartán 160 mg; hidroclorotiazida 25 mg.

Excipientes: polvo de celulosa 50 mg, crospovidona 20 mg, dióxido de silicio coloidal 3 mg, estearato de magnesio 4 mg, celulosa microcristalina c.s.p 300 mg, laca recubrimiento color (HPMC - copovidona - polidextrosa - polietilenglicol - triglicéridos caprílico/cáprico - dióxido de titanio) 9 mg, rojo punzó 4R 23 mcg, laca recubrimiento brillo (HPMC - polietilenglicol) 750 mcg, sacarina sódica 15 mcg.

Diapresan® D 320/12,5: Cada comprimido recubierto contiene: valsartán 320 mg; hidroclorotiazida 12,5 mg.

Excipientes: polvo de celulosa 100 mg, crospovidona 40 mg, dióxido de silicio coloidal 6 mg, estearato de magnesio 8 mg, celulosa microcristalina c.s.p 600 mg, laca recubrimiento color (HPMC - copovidona - polidextrosa - polietilenglicol - triglicéridos caprílico/cáprico - dióxido de titanio) 18 mg, óxido de hierro amarillo 135 mcg, laca recubrimiento brillo (HPMC - polietilenglicol) 1,5 mg, sacarina sódica 30 mcg.

Diapresan® D 320/25: cada comprimido recubierto contiene: valsartán 320 mg; hidroclorotiazida 25 mg.

Excipientes: polvo de celulosa 100 mg, crospovidona 40 mg, dióxido de silicio coloidal 6 mg, estearato de magnesio 8 mg, celulosa microcristalina c.s.p 600 mg, laca recubrimiento color (HPMC - copovidona - polidextrosa - polietilenglicol - triglicéridos caprílico/cáprico - dióxido de titanio) 18 mg, rojo punzó 4R 45 mcg, laca recubrimiento brillo (HPMC - polietilenglicol) 1,5 mg, sacarina sódica 30 mcg.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Antihipertensivo. Código ATC C09D A 03.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica

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.

El valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular. 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 que compararon valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($P < 0,05$) en pacientes tratados con valsartán 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 valsartán 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 valsartán a pacientes 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 2da-4ta 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 del 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. El estudio *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan* (MARVAL) evaluó la reducción de la excreción urinaria de albúmina (EUA) con valsartán (80-160 mg/una vez al día) frente a amlodipina (5-10 mg/una vez al día), en 332 pacientes con diabetes tipo 2 (edad media: 58 años; 265 hombres) con microalbuminuria (valsartán: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipina: 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 valsartán y

aproximadamente en un 3% (-1,7 µg/min; IC del 95%: -5,6 al 14,9) con amlodipina 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 del valsartán para reducir la EUA en 391 pacientes hipertensos (PA = 150/88 mmHg) con diabetes 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 valsartán (160, 320 y 640 mg/una vez al día) y tratados durante 30 semanas. El objeto del estudio era determinar la dosis óptima de valsartán 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 valsartán 160 mg (IC del 95%: 22 al 47%), y en un 44% con valsartán 320 mg (IC del 95%: 31 al 54%). Se concluyó que 160-320 mg de valsartán producían reducciones clínicamente relevantes de la EUA en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2.

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

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) y The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes (VA NEPHRON-D) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

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 ARA II.

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

Aliskirén Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints (ALTITUDE) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los

receptores de angiotensina II 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, y los acontecimientos adversos y adversos graves (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) fueron más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo.

Hidroclorotiazida: el sitio 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 sitio de unión principal para la acción del diurético tiazídico. 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, e indirectamente, reduciendo el volumen plasmático, 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.

Cáncer de piel no-melanoma (CPNM): 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 carcinoma basocelular y 8.629 casos de carcinoma de células escamosas 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 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 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:

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

Absorción: tras la administración oral en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 2-4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. La comida reduce la exposición (medida por el Área Bajo la Curva (AUC)) 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 son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Además, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por lo tanto el valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

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

Biotransformación: no se biotransforma en gran medida, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxil en el plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC del valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación: la cinética de eliminación es multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente 9 hs). 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 es de 6 horas.

Hidroclorotiazida:

Absorción: es rápida (Tmax de aproximadamente 2 horas) después de una dosis oral. El aumento del AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

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

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. También se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Eliminación: se elimina predominantemente como producto inalterado del plasma con una vida media de entre 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética 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:** algunos muestran una exposición sistémica al valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes, sin embargo, esta diferencia no ha mostrado tener importancia clínica.

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

- **Insuficiencia renal:** no se requiere ajuste de dosis en pacientes con una aclaración de creatinina de 30-70 ml/min.

No se dispone de datos del valsartán/hidroclorotiazida administrado en pacientes con insuficiencia renal grave (Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) < 30 ml/min) ni en pacientes sometidos a diálisis.

El 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 del 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 una 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 (n=6) a moderada (n=5), la exposición al valsartán ha demostrado un aumento de aproximadamente el doble en comparación con voluntarios sanos.

No se dispone de datos sobre el uso del valsartán en pacientes con disfunción hepática grave. La enfermedad hepática no afecta de forma significativa la farmacocinética de la hidroclorotiazida.

Datos preclínicos sobre seguridad:

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

Los cambios producidos por la combinación en los estudios de toxicidad crónica parecen causados probablemente por el valsartán.

El órgano diana toxicológico fue el riñón, siendo la reacción más marcada en monos Tití 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 valsartán + 9 mg/kg/día de hidroclorotiazida en ratas y 10 + 3 mg/kg/día en monos Tití), 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) del valsartán y la hidroclorotiazida sobre la base de mg/m².

En monos Tití, estas dosis representan, respectivamente, 0,3 y 1,2 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) del valsartán y la hidroclorotiazida sobre la base de mg/m² (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Dosis altas de la combinación de valsartán/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 Tití). Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 3,0 y 12 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) del valsartán y la hidroclorotiazida sobre la base de mg/m².

En monos Tití, estas dosis representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la MRHD del valsartán y la hidroclorotiazida sobre la base de mg/m² (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

En monos Tití, 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 Tití). Estas dosis en monos Tití representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la MRHD del valsartán y la hidroclorotiazida en base a mg/m². Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 18 y 73 veces la MRHD del valsartán y la hidroclorotiazida sobre la base de mg/m² (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día del valsartán en combinación con 25 mg/día de la hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Los efectos mencionados parecen ser debidos a los efectos farmacológicos de las dosis elevadas del valsartán (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 del valsartán en el humano.

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 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 maternal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Diapresan® D es de un comprimido al día.

Es recomendable el ajuste individual de la dosis de los monocomponentes. En cada caso, debe realizarse hasta la siguiente dosis a fin de reducir el riesgo de hipotensión y de otras reacciones adversas.

Cuando se considere clínicamente necesario, se puede tener en cuenta 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 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 (valsartán/hidroclorotiazida).

El efecto antihipertensivo se manifiesta de manera sustancial al cabo de 2 semanas.

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

Forma de administración: puede administrarse con o sin alimentos y debe tomarse con agua.

Poblaciones especiales:

- Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere ajuste posológico en casos leves a moderados ($\text{TFG} \geq 30$ ml/min). Debido al componente hidroclorotiazida, este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TFG} < 30$ ml/min) y anuria.
- Pacientes con insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis del valsartán no debe superar los 80 mg. No se requiere ajuste de la dosis de la hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Debido al componente valsartán, este medicamento 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 estos pacientes.
- Pacientes pediátricos: no se recomienda la administración del valsartán/hidroclorotiazida a menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al valsartán, a la hidroclorotiazida, a otros medicamentos derivados de la sulfonamida o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre 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.
- Uso concomitante con medicamentos que contengan aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).

ADVERTENCIAS

- Alteraciones de las concentraciones séricas de electrolitos.

Valsartán: 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 del mismo (por ej.: heparina). 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. Estos pacientes, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con valsartán/hidroclorotiazida. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con valsartán/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 de este sistema, el tratamiento con inhibidores de la ECA 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 del valsartán/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 esta combinación también pueda estar asociada a la alteración de la función renal. El valsartán/hidroclorotiazida no debe utilizarse en estos pacientes.
- Estenosis de la arteria renal: el valsartán/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: estos pacientes no deben ser tratados con valsartán/hidroclorotiazida ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.
- Trasplante renal: actualmente no existe experiencia sobre la seguridad del uso de valsartán/hidroclorotiazida en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.
- Antecedentes de angioedema: en pacientes tratados con el 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 del valsartán/hidroclorotiazida debe interrumpirse inmediatamente en aquellos que lo desarrollen y no se les debe volver a administrar.
- 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 la 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 mismo. 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: se han notificado casos de estas reacciones. Si durante el tratamiento aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpirlo. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.
- Embarazo: no se debe iniciar ningún tratamiento con ARAII durante el mismo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento, las pacientes que estén planeando quedar 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 uno alternativo.
- Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma de ángulo estrecho agudo: la hidroclorotiazida es una sulfonamida que se ha asociado con una reacción idiosincrásica que resulta en un derrame coroideo con defecto del campo visual, 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 estrecho agudo no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión.
El tratamiento principal consiste en la interrupción inmediata del diurético. 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 estrecho agudo se pueden incluir los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.
- Bloqueo dual del SRAA: existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARA II o aliskirén aumentan 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, ARAII y/o aliskirén.

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

Los inhibidores de la ECA y los ARAII no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

- Cáncer de piel no-melanoma: se ha observado un aumento del riesgo de CPNM, CBC y CEC 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 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.

- Test antidopaje: este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en estos tests.

PRECAUCIONES

- Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO): como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con 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 el valsartán/hidroclorotiazida se utiliza en pacientes con insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática: en casos leves a moderados sin colestasis, el valsartán/hidroclorotiazida 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 electrofítico podrían precipitar un coma hepático.

- General: se deberá tener precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros ARAII. Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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 inhibidores de la ECA, ARAII o tiazidas. Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con la asociación valsartán/hidroclorotiazida. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante que requiere precaución:

- Otros agentes antihipertensivos: puede aumentar los efectos de estos agentes (por ej.: guanetidina, metildopa, vasodilatadores, inhibidores de la ECA, ARAII, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio e inhibidores de la recaptación de la dopamina).
- Aminas presoras (por ej.: noradrenalina, adrenalina): posible disminución de la respuesta a las mismas. La relevancia clínica de este efecto es incierta y no es suficiente para descartar su uso.
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos: los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los antagonistas de la angiotensina II y de la hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante 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 el valsartán.

- Bloqueo dual del SRAA con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskirén: los datos de los estudios clínicos han demostrado que este bloqueo dual 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.

- Transportadores: datos de estudios in vitro indican que el 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 (por ej.: rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (por ej.: ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica al valsartán. Proceder con el debido cuidado al iniciar o finalizar un tratamiento concomitante con estos fármacos.

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 concomitante, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de este electrolito.
- En estudios de interacción farmacológica del valsartán, no se han hallado interacciones clínicamente significativas con ninguna de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida. La digoxina e indometacina pueden interactuar con el componente hidroclorotiazida del Diapresan® 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, hormona adenocorticotrofina (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido salicílico y sus derivados. Se recomienda controlar los niveles séricos de este electrolito si estos medicamentos han de prescribirse concomitantemente.
- Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes: debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocie con estos medicamentos, 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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE PARDO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
APODERADO

como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, 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 hidroclorotiazida puede potenciar el aumento de los niveles séricos del calcio, causando hipercalcemia en pacientes predispuestos (por 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; por lo que 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 la hidroclorotiazida.
- Betabloqueantes y diazóxido: el uso concomitante puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.
- Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona 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. La administración concomitante puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.
- Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que pueden alterar la motilidad gástrica: la biodisponibilidad de las tiazídico puede aumentar con los agentes anticolinérgicos (por ej.: atropina, biperideno), aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado gástrico. Por el contrario, se prevé que medicamentos procinéticos como la cisaprida puedan disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos del tipo tiazídico.
- Amantadina: las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.
- Resinas de intercambio iónico: la absorción de la hidroclorotiazida disminuye con el uso concomitante de colestiramina y colestipol. Esto podría llevar a un efecto subterapéutico de los mismos. Sin embargo, espaciando la dosis de ambas, administrando la

- hidroclorotiazida como mínimo 4 horas antes o entre 4 y 6 horas después de la administración de las resinas, potencialmente se podría minimizar esta interacción.
- Agentes citotóxicos (por ej.: ciclofosfamida, metotrexato): la hidroclorotiazida puede reducir la excreción renal de estos agentes y potenciar sus efectos mielosupresores.
 - Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (por ej.: tubocuramina): la hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes musculoesqueléticos, tales como los derivados del curare.
 - Ciclosporina: el tratamiento concomitante puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.
 - Barbitúricos y narcóticos: la administración concomitante de los diuréticos tiazídicos con sustancias que disminuyen la presión arterial, reduciendo la actividad del sistema nervioso simpático o por 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.
 - Contrastes yodados: en caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

Alcohol: la ingesta concomitante puede potenciar la hipotensión postural.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo:

Valsartán: no se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Su uso esta contraindicado durante el segundo y tercer trimestre.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del 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 ARAII durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un

embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

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

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

Hidroclorotiazida: hay limitada experiencia sobre el uso de la 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 la 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 del valsartán durante la lactancia. La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, se recomienda no administrar valsartán/hidroclorotiazida durante este período. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: no se han realizado estudios de los efectos del valsartán/hidroclorotiazida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo o fatiga.

REACCIONES ADVERSAS

A continuación, se presentan las reacciones adversas 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 pueden aparecer reacciones adversas debidas a la administración de solamente uno de sus componentes, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Reacciones adversas al medicamento: se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 - Reacciones adversas a la asociación de valsartán / hidroclorotiazida

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
- Muy raras	Mareos
- Poco frecuentes	Parestesia
- Frecuencia no conocida	Síncope
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Acúfenos
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
• Poco frecuentes	Tos
• Frecuencia no conocida	Edema pulmonar no cardiogénico
Trastornos gastrointestinales	
Muy raras	Diarrea
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
• Poco frecuentes	Mialgia
• Muy raras	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	

• Frecuencia no conocida	Disfunción renal
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
• Poco frecuentes	Cansancio
Pruebas complementarias	
• Frecuencia no conocida	Elevaciones de las concentraciones séricas de ácido úrico, bilirrubina y creatinina; hipopotasemia, hiponatremia, elevaciones de las concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, neutropenia.

Información adicional sobre los componentes individuales

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales constituyen efectos indeseables potenciales del valsartán/hidroclorotiazida, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos ni durante la farmacovigilancia.

Tabla 2 - Reacciones adversas al valsartán

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
• Frecuencia no conocida	Disminuciones de la hemoglobina y del hematocrito, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
• Frecuencia no conocida	Otras reacciones de hipersensibilidad / alergia, incluida la enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
• Frecuencia no conocida	Elevaciones del potasio sérico
Trastornos del oído y del laberinto	
• Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	

• Frecuencia no conocida	Vasculitis
Trastornos gastrointestinales	
• Poco frecuentes	Dolor abdominal
Trastornos hepato biliares	
• Frecuencia no conocida	Elevación de los parámetros de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
• Frecuencia no conocida	Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, exantema, prurito
Trastornos renales y urinarios	
• Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal

Tabla 3 - Reacciones adversas a la hidroclorotiazida

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
• Muy frecuentes	Sobre todo, con dosis elevadas: Aumento de los lípidos sanguíneos.
• Frecuentes	Hipomagnesemia, hiponatremia e hiperuricemia.
• Raras	Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y Deterioro del estado metabólico diabético.
• Muy raras	Alcalosis hipoclorémica.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
• Frecuentes	Urticaria y otras formas de exantema.
• Raras	Reacción de fotosensibilidad.
• Muy raras	Vasculitis necrosante y necrólisis epidérmica tóxica, reacciones de tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo.
• Frecuencia no conocida	Eritema multiforme.

Trastornos gastrointestinales	
<ul style="list-style-type: none"> • Frecuentes • Raras • Muy raras 	Disminución del apetito, náuseas y vómito. Malestar abdominal, estreñimiento y diarrea. Pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	
<ul style="list-style-type: none"> • Raros 	Colestasis intrahepática e ictericia.
Trastornos vasculares	
<ul style="list-style-type: none"> • Frecuentes 	Hipotensión ortostática.
Trastornos cardíacos	
<ul style="list-style-type: none"> • Raras 	Arritmias
Trastornos del sistema nervioso	
<ul style="list-style-type: none"> • Raras 	Cefalea, mareos, trastornos del sueño, depresión y parestesia.
Trastornos oculares	
<ul style="list-style-type: none"> • Raras • Frecuencia no conocida 	Alteraciones. Glaucoma agudo de ángulo estrecho, derrame coroideo.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<ul style="list-style-type: none"> • Raras • Muy raras • Frecuencia no conocida 	Trombocitopenia, a veces con púrpura. Agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea. Anemia aplásica.
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	
<ul style="list-style-type: none"> • Frecuentes 	Impotencia.
Trastornos del sistema inmunitario	
<ul style="list-style-type: none"> • Muy raras 	Reacciones de hipersensibilidad.
Trastornos renales y urinarios	
<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia no conocida 	Insuficiencia renal aguda, trastornos renales.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia no conocida 	Pirexia, astenia.

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
• Frecuencia no conocida	Espasmos musculares.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
• Frecuencia no conocida	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Descripción de determinadas reacciones adversas.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas: la sobredosis por valsartán puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de conciencia, colapso circulatorio y/o shock. Además, los siguientes signos y síntomas pueden presentarse debido a una sobredosis por el componente hidroclorotiazida: náuseas, somnolencia, hipovolemia, 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.

El valsartán no puede eliminarse por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, pero la hidroclorotiazida sí.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

O concurrir al hospital más cercano

PRESENTACIONES

Diapresan® D 80/12,5: envase conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.
Diapresan® D 160/12,5: envase conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.
Diapresan® D 160/25: envase conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.
Diapresan® D 320/12,5: envase conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.
Diapresan® D 320/25: envase conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, variación admitida entre 15°C y 30°C. no retirar del envase hasta el momento de su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUIMICA MONTPPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°: 56.713

Fecha de última revisión:/.../....

QUIMICA MONTPPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPPELLIER S.A.

GERMÁN PERNÁNDEZ OTERO
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-73398820- QUIMICA MONTPELLIER - Prospectos - Certificado N56713

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.06 20:45:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.06 20:45:52 -03:00