FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valsartán/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Valsartán/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Valsartán/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 80 mg / 12,5 mg
Cada comprimido contiene 80 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Valsartán/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 160 mg/ 25 mg
Un comprimido contiene 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente con efecto conocido:
Valsartán/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 80 mg/ 12,5 mg
Contiene 0,029 mg de amarillo anaranjado S (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Valsartán/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 80 mg/ 12,5 mg
Comprimidos recubiertos con película, redondos, rosas, grabados con “93” por una cara y con “7428” por la otra cara del comprimido.

Valsartán/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 160 mg/ 25 mg
Comprimidos recubiertos con película, redondos, marrones, grabados con “93” por una cara y con “7430” por la otra cara del comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología
La dosis recomendada de Valsartán/Hidroclorotiazida 80 mg/12,5 mg ó 160 mg/25 mg es un comprimido recubierto con película una vez al día. Es recomendable el ajuste individual de la dosis de los monocomponentes. En cada caso, debe realizarse el ajuste individual de los monocomponentes hasta la siguiente dosis a fin de reducir el riesgo de hipotensión y de otras reacciones adversas.

Cuando se considere clínicamente adecuado puede considerarse un cambio directo de la monoterapia a la combinación fija en aquellos pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con valsartán o hidroclorotiazida en monoterapia, siempre y cuando se siga la secuencia recomendada para ajustar la dosis individual de los monocomponentes.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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.

Poblaciones especiales

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, Valsartán/Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 mL/min) y anuria (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg (ver sección 4.4). No se requiere ajuste de dosis de hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Debido al componente valsartan, Valsartán/Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o con cirrosis biliar y colestasis (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

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

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

Forma de administración
Valsartán/Hidroclorotiazida puede tomarse con o sin comida y debe administrarse con agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros medicamentos derivados de la sulfonamida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- 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 Valsartán/Hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1.73m^2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Hidroclorotiazida
Se han notificado casos de hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida. Se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de potasio.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede conducir a una hipomagnesemia. La excreción de calcio disminuye con los diuréticos tiazídicos, lo que puede dar lugar a hipercalcemia.
Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados en aquellos pacientes sometidos a un tratamiento con diuréticos.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

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

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

Pacientes con insuficiencia cardiaca crónica grave u otras situaciones 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 (ECA) se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. En los pacientes con insuficiencia cardiaca o tras un infarto de miocardio, debería incluirse siempre la evaluación de la función renal. No se ha establecido el uso de valsartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.
Por tanto, no puede excluirse que debido a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona la administración de valsartán/hidroclorotiazida también pueda estar asociada a la alteración de la función renal. Valsartán/Hidroclorotiazida no debe utilizarse en estos pacientes.

Estenosis de la arteria renal

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

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

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

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina ≥30 ml/min (ver sección 4.2). Se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico, creatinina y ácido úrico cuando Valsartán/Hidroclorotiazida se utiliza en pacientes con insuficiencia renal.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, Valsartán/Hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2). Las tiazidas deberían utilizarse con precaución en pacientes con función hepática insuficiente o enfermedad hepática progresiva, ya que mínimas alteraciones de los fluidos y en el balance de los electrolitos puede provocar un coma hepático.

Historia de angioedema

En pacientes tratados con valsartan se han comunicado casos de angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis causando obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes previamente experimentaron angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la ECA.
Valsartán/Hidroclorotiazida debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y Valsartán/Hidroclorotiazida no debe volver a administrarse (ver sección 4.8)

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo valsartán (ver sección 4.8). Estos pacientes presentan dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con Valsartán/Hidroclorotiazida e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Lupus eritematoso sistémico

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

Otras alteraciones metabólicas

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales.
Las tiazidas pueden reducir la excreción del calcio en orina y causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas debe discontinuarse antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

General

Deberá tenerse precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II.
En pacientes con alergia y asma, las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado agudo

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, ha sido asociada con una reacción idiosincrática que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen aparición de dolor agudo ocular y disminución de la agudeza visual y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a semanas tras el comienzo de la medicación. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente.
El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. El tratamiento inmediato médico o quirúrgico puede considerarse necesario si la presión intraocular permanece no controlada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado puede incluir historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de 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 enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).
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 enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.
Se informará a los pacientes tratados con HCTZ 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 for ma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Toxicidad respiratoria aguda

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar se desarrolla típicamente entre minutos y horas después de la ingesta de hidroclorotiazida. Al inicio, los síntomas incluyen disnea, fiebre, deterioro pulmonar e hipotensión. Si se sospecha un diagnóstico de SDRA, se debe retirar este medicamento y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA después de la ingesta de hidroclorotiazida.

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto, es decir esencialmente "exento de sodio".

Valsartán/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm **80 mg/ 12,5 mg**
Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E110).
Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones relacionadas con valsartán e hidroclorotiazida

Uso concomitante no recomendado

Litio:

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida. Debido a que el aclaramiento renal del litio es reducido por las tiazidas, el riesgo de toxicidad de litio puede ser presumiblemente mas aumentado con 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
Valsartán/Hidroclorotiazida puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p. ej. guanetidina, metildopa, vasodilatadores, inhibidores de la ECA, ARAII, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio e inhibidores de la recaptación de dopamina).

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina)
Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras. La significación clínica de este efecto es incierta y no es suficiente para descartar su uso.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos
Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los antagonistas de la angiotensina II y de la hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de Valsartán/Hidroclorotiazida y AINEs puede dar lugar a un deterioro de la función renal y a un aumento de los niveles séricos de potasio. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

Interacciones relacionadas con valsartán

El bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) con ARAs, IECAs o aliskirén

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de 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 (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Uso concomitante no recomendado
Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio
Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

Transportadores
Los datos in vitro indican que valsartan es un substrato del transportador de la captación hepática OATP1B1/OATP1B3 y el transportador de eflujo hepático MRP2. La relevancia clínica de este hecho es desconocida. La co-administración de inhibidores de los transportadores de la captación (por ejemplo rifampicina, ciclosporina) o transportadores de eflujo (por ejemplo ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica de valsartan. Al inicio o a la finalización del tratamiento concomitante con estos medicamentos, se debe tener el cuidado apropiado.

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

Interacciones relacionadas con hidroclorotiazida

Uso concomitante que requiere precaución
Medicamentos que afectan al nivel de potasio sérico.
El efecto de hipopotasemia de la hidroclorotiazida puede ser aumentado por la administración concomitante de diuréticos caliuréticos, corticosteriodes, 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 (ver sección 4.4).

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 antiarritmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.

Medicamentos que afectan al nivel sérico de sodio.
El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede ser intensificado por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se aconseja precaución en la administración a largo plazo de estos medicamentos.

Glucósidos digitálicos
La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos indeseados, favoreciendo la aparición de arritmias cardiacas causadas por digitálicos (ver sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 tiazidas tipo diuréticos con sales de calcio puede causar hipercalcemia en pacientes con predisposición para la hipercalcemia (por ejemplo hiperparatiroidismo, malignidad o enfermedades mediadas con vitamina D) por aumento de la reabsorción tubular del calcio.

Agentes antidiabéticos (agentes orales e insulina)
Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético.
Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido
El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)
Puede ser necesario un ajuste de la dosis de la medicación uricosúrica ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica
La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos (por ejemplo atropina, biperideno), aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. A la inversa, se prevé que los medicamentos procinéticos tales como cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazidas.

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

Resinas de intercambio de iones
La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, disminuyen por la colestiramina o colestipol. Esto podría resultar en un efecto sub-terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, sorpendentemente la dosificación de hidroclorotiazida y resina cuando la hidroclorotiazida se administra al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de resinas podrían potencialmente minimizar la interacción.

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

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocuranina)
Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes esquléticos musculares 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 y narcóticos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La administración concomitante de los diuréticos tiazídicos con sustancias que también disminuyen el efecto de la presión sanguínea (por ejemplo: por reducción de la actividad simpática del sistema nervioso central o vasodilatadores de actividad directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.

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 de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Valsartán

No se recomienda el uso de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de los ARAII está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

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. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados acerca del riesgo con los Inhibidores de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII), pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planificando 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 ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a los ARAII 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) (ver también sección 5.3).

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 (ver también secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida

La experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimeste. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestres de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placental y causar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance electrolítico y trombocitopenia.

Lactancia
No existe información acerca del uso de valsartán durante la lactancia. Hidroclorotiazida se excreta por la la leche materna. Por tanto, no se recomienda el uso de Valsartán/Hidroclorotiazida durante la lactancia.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Son preferibles tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad durante la lactancia, especialmente en el caso de niños recién nacidos o prematuros.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas a medicamentos 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 postcomercialización. Durante el tratamiento con valsartán/hidroclorotiazida pueden aparecer reacciones adversas a medicamentos 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 (≥ 1/1.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), no conocidas (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas a medicamentos se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas con valsartán/hidroclorotiazida

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes	Parestesia
Frecuencia no conocida	Síncope
Muy raras	Mareo
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	Tos
Frecuencia no conocida	Edema pulmonar de origen no cardiogénico
Trastornos gastrointestinales	
Muy raras	Diarrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Poco frecuentes	Mialgia
Muy raras	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Deterioro de la función renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	
Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles séricos de ácido úrico, Aumento de la creatinina y de la bilirrubina en suero, Hipopotasemia, hiponatremia, Elevación de los niveles del nitrógeno ureico en sangre, Neutropenia

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 Valsartán/Hidroclorotiazida a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos o durante el periodo postcomercialización.

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas con valsartán

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
Muy raros	Angioedema intestinal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida	Angioedema, dermatitis bullosa, rash, prurito
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal

Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas con hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida ha sido prescrita ampliamente durante muchos años, frecuentemente a dosis más altas de las administradas con Valsartán/Hidroclorotiazida. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados con diuréticos tiazídicos en monoterapia, incluyendo hidroclorotiazida:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
No conocidas	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Trombocitopenia, a veces con púrpura
Muy raras	Agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, fallo de la médula ósea
No conocidas	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipopotasemia, aumento de los niveles de lípidos en sagre (principalmente a altas dosis)
Frecuentes	Hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia
Raros	Hipercalcemia hiperglucemia, glucosuria y empeoramiento del estado de la diabetes metabólica.
Muy raras	Alcalosis hipoclorémica

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos psiquiátricos	
Raras	Depresión, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Raras	Dolor de cabeza, mareo, parestesia
Trastornos oculares	
Raras	Insuficiencia visual
No conocidas	Derrame coroideo, glaucoma de ángulo cerrado agudo, miopia aguda,
Trastornos cardiacos	
Raras	Arritmias cardiacas
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión postural
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raras	Distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)
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	
No conocidas	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
No conocidas	Eritema multiforme
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
No conocidas	Pirexia, astenia
Trastornos muculares y del tejido conectivo	
No conocidas	Espasmo muscular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Impotencia

Descripción de determinadas reacciones adversas
Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina, Bloqueantes del receptor de angiotensina II (ARAs) y diuréticos, valsartán y diuréticos

Código ATC: C09D A03.

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

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

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 80/12,5 mg de valsartán hidroclorotiazida (16,5/11,8 mmHg) en comparación con placebo (1,9/4,1 mmHg) y ambos 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg) y 80 mg de valsartán (8,8/8,6 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥10 mmHg) con 80/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (64%) en comparación con placebo (29%) e hidroclorotiazida (41%).

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) y 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación a placebo (1,9/4,1 mmHg) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg de hidroclorotiazida (12,7/9,3 mmHg) y 160 mg de valsartán (12,1/9,4 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥10 mmHg) con 160/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida (81%) y 160/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (76%) en comparación con placebo (29%) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (41%), 25 mg de hidroclorotiazida (54%), y 160 mg de valsartán (59%).

En ensayos clínicos controlados con valsartán + hidroclorotiazida se produjeron disminuciones dosis dependientes de los niveles séricos de potasio. La reducción del potasio sérico tuvo lugar con más frecuencia en pacientes que recibieron 25 mg hidroclorotiazida que en aquellos que recibieron 12,5 mg de hidroclorotiazida. En los ensayos clínicos controlados con valsartán/ hidroclorotiazida el efecto reductor de hidroclorotiazida sobre los niveles de potasio fue atenuado por el efecto ahorrador de potasio de valsartán.

Actualmente se desconocen los efectos beneficiosos de valsartán en combinación con hidroclorotiazida sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
Los estudios epidemiológicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Valsartán
Valsartán es un antagonista del los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT_1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT_1 con valsartán pueden estimular al receptor AT_2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT_1. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT_1 y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT_1 que por el receptor AT_2. 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. En los ensayos clínicos en que se comparó 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 enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardiaca. En la mayoría de pacientes, tras la administración de una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial suele ocurrir entre la 2–4 semana

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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. El estudio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) evaluó la reducción de la excreción urinaria de albúmina (EUA) con valsartán (80-160 mg/una vez al día) frente a amlodipino (5-10 mg/una vez al día), en 332 pacientes con diabetes de tipo 2 (edad media: 58 años; 265 hombres) con microalbuminuria (valsartán: 58 µg/min; amlodipino: 55,4 µg/min), presión arterial normal o elevada y función renal conservada (creatinina en sangre <120 µmol/l). A las 24 semanas, la EUA se redujo (p <0,001) en un 42% (–24,2 µg/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 amlodipino a pesar de las tasas similares de reducción de la presión arterial en ambos grupos. El estudio *Valsartan/Hidroclorotiazide Reduction of Proteinuria* (DROP) examinó además la eficacia de valsartán para reducir la EUA en 391 pacientes hipertensos (PA = 150/88 mmHg) con diabetes de tipo 2, albuminuria (media = 102 µg/min; 20-700 µg/min) y función renal conservada (creatinina sérica media = 80 µmol/l). Los pacientes fueron randomizados a una de las 3 posologías de 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 de tipo 2.

Otro: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la 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 enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.
En consecuencia, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la 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 fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Hidroclorotiazida

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥50.000 mg acumulados) se asoció a una *Odds Ratio* (OR) ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) 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) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción
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 ($C_{máx}$) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por tanto valsartán puede administrarse con o sin comida.

Distribución
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 proteínas séricas (94–97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

Eliminación
La cinética de eliminación de valsartán es multiexponencial ($t_{½\alpha}$ <1 h y $t_{½ß}$ aproximadamente 9 h). 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

Absorción
La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (t_{max} de aprox. 2 horas). El incremento medio en el AUC es lineal y proporcional a la dosis en el rango terapéutico.
El efecto de la comida en la absorción de la hidroclorotiazida, si lo tiene, tiene una significación clínica pequeña. La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 70% tras la administración oral.

Distribución
El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg.
La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Eliminación
Hidroclorotiazida, es eliminada predominantemente como un fármaco inalterado. Hidroclorotiazida es eliminado desde el plasma con un promedio de vida media de 6 a 15 horas en la fase terminal de eliminación. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida en dosis repetidas, y la acumulación es mínima cuando la dosis es una vez al día. Mas 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 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 tasa de filtración glomerular (TFG) de 30–70 ml/min con la dosis recomendada de Valsartán/Hidroclorotiazida.

No se dispone de datos de Valsartán/Hidroclorotiazida 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, la media de los niveles plasmáticos y los valores de AUC de hidroclorotiazida están aumentados y el grado de excreción urinaria está reducida. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se ha observado que el AUC de hidrolorotiazida está aumentada 3 veces. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado que el AUC de hidrolorotiazida está

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

aumentada 8 veces. Hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3)

Insuficiencia hepática

En un ensayo farmacocinético en pacientes con disfunción hepática leve (n=6) a moderada (n=5), la exposición a valsartán ha demostrado un aumento de aproximadamente el doble en comparación con voluntarios sanos (ver secciones 4.2 y 4.4).
No se dispone de datos sobre el uso de valsartán en pacientes con disfunción hepática grave (ver sección 4.3). La enfermedad hepática no afecta de forma significativa la farmacocinética de la hidroclorotiazida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los cambios producidos por la combinación en los estudios de toxicidad crónica parecen causados probablemente por valsartán. El órgano diana toxicológico era el riñón, siendo la reacción más marcada en monos titís que en ratas. La combinación dio lugar a una lesión renal (nefropatía con basofilia tubular, aumentos de la urea plasmática, la creatinina plasmática y el potasio sérico, aumentos del volumen de orina y de electrolitos urinarios desde 30 mg/kg/día de valsartán + 9 mg/kg/día de hidroclorotiazida en ratas y 10 + 3 mg/kg/día en monos titís), probablemente debido a una hemodinamia renal alterada. Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m^2. En monos titís, estas dosis representan, respectivamente, 0,3 y 1,2 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m^2. (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 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 titís). Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 3,0 y 12 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m^2. En monos titís, estas dosis representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e 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 titís, se observó daño en la mucosa gástrica (a partir de 30 + 9 mg/kg/día). La combinación también dio lugar a hiperplasia de las arteriolas aferentes renales (a 600 + 188 mg/kg/día en ratas y a partir de 30 + 9 mg/kg/día en titís). Estas dosis en monos títis representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida en base a mg/m^2. Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 18 y 73 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e 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).

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

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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 (ver sección 4.6). Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m^2 (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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo
Sílice coloidal anhidra
Carboximetilalmidón sódico de patata
Crospovidona
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz
Estearato magnésico

Recubrimiento
Valsartán/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 80 mg/12,5 mg
Hipromelosa
Macrogol 8000
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Amarillo anaranjado S (E110)
Óxido de hierro rojo (E172)

Valsartán/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 160 mg/25 mg
Hipromelosa
Macrogol 8000
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase blister de PVC/PE/PVdC transparente- Aluminio.
Tamaños de envase:
1, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Valsartán/Hidroclorotiazida Teva-ratiopharm 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG.- 71150

Valsartán/HIdroclorotiazida Teva-ratiopharm 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG.- 71149

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2025

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS