

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valsartán Hidroclorotiazida Mylan 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Valsartán Hidroclorotiazida Mylan 160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Valsartán Hidroclorotiazida Mylan 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Valsartán Hidroclorotiazida Mylan 320 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Valsartán Hidroclorotiazida Mylan 320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido contiene 80 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida  
Excipiente con efecto conocido: 51,950 mg de lactosa monohidrato

#### Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan 160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido contiene 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.  
Excipiente con efecto conocido: 103,900 mg de lactosa monohidrato.

#### Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido contiene 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.  
Excipiente con efecto conocido: 103,900 mg de lactosa monohidrato.

#### Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan 320 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido contiene 320 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.  
Excipiente con efecto conocido: 207,800 mg de lactosa monohidrato.

#### Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan 320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido contiene 320 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.  
Excipiente con efecto conocido: 207,800 mg de lactosa monohidrato.

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

### Descripción general

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

#### Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido anaranjado, ovalado, biconvexo, recubierto con película (12,5 x 6,4 mm) marcado con "VH1" en una cara del comprimido y una "M" en la otra cara.

#### Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan 160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido rojizo, ovalado, biconvexo, recubierto con película (16,1 x 7,6 mm) marcado con "VH2" en una cara del comprimido y una "M" en la otra cara.

Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido marrón, ovalado, biconvexo, recubierto con película (16,1 x 7,6 mm) marcado con "VH3" en una cara del comprimido y una "M" en la otra cara.

Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan 320 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido rosa, ovalado, biconvexo, recubierto con película (21,1 x 10,7 mm) marcado con "VH4" en una cara del comprimido y una "M" en la otra cara.

Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan 320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido amarillo, ovalado, biconvexo, recubierto con película (21,1 x 10,7 mm) marcado con "VH5" en una cara del comprimido y una "M" en la otra cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos.

La combinación de Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan en dosis fijas está indicada en pacientes cuya presión arterial no se controla de manera adecuada con valsartán o hidroclorotiazida en monoterapia.

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada de Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan es de un comprimido recubierto con película una vez al día. Se recomienda ajustar la dosis con ambos componentes por separado. En cada caso, se debe aumentar la dosis de cada componente hasta el siguiente nivel para reducir el riesgo de hipotensión y de otras reacciones adversas.

Cuando esté clínicamente indicado, se podrá valorar el cambio directo de la monoterapia a la combinación a dosis fijas en pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente con valsartán o hidroclorotiazida en monoterapia, siempre que se siga la secuencia de ajuste de dosis recomendada para cada componente individual.

La respuesta clínica a Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan debe valorarse después de iniciar el tratamiento y, si la tensión arterial sigue sin controlarse, puede aumentarse la dosis de uno de los componentes hasta la dosis máxima de Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan 320 mg/25 mg.

A las dos semanas se observa un efecto antihipertensivo importante.

En la mayoría de los pacientes, los efectos máximos se observan en un periodo de 4 semanas. Sin embargo, es posible que algunos pacientes necesiten entre 4 y 8 semanas de tratamiento. Este plazo se debe tener en cuenta durante el ajuste de la dosis.

Si no se observa ningún efecto relevante con Valsartán/Hidroclorotiazida Mylan 320 mg/25 mg después de 8 semanas, se debe considerar el tratamiento con un medicamento antihipertensivo adicional o alternativo (ver sección 5.1).

## Forma de administración

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

## Poblaciones especiales

### *Insuficiencia renal*

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (Tasa de Filtración Glomerular (TFG  $\geq$  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 los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe ser mayor de 80 mg (ver sección 4.4). No se requiere ajuste de la dosis de hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Debido al componente valsartán, 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 es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

### *Población pediátrica*

El uso de valsartán/hidroclorotiazida no está recomendado en menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre su seguridad y eficacia.

## **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos, otros medicamentos derivados de la sulfonamida o 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 que contienen aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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.

#### *Hidroclorotiazida*

Se han notificado casos de hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida. Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede conducir a una hipomagnesemia. Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción de

calcio, lo cual podría causar hipercalcemia.

Al igual que cualquier otro paciente que recibe tratamiento con diuréticos, se deben determinar periódicamente las concentraciones de electrolitos séricos a intervalos apropiados.

#### Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

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

Los pacientes con depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar en raras ocasiones hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con valsartán/hidroclorotiazida. La depleción de sodio y/o volumen deben corregirse antes de iniciar el 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 del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio debe incluir siempre una valoración de la función renal. No se ha establecido el uso de 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 valsartán/hidroclorotiazida también puede estar asociada a la alteración de la función renal. No debe usarse valsartán/hidroclorotiazida en estos pacientes.

#### Estenosis de la arteria renal

Valsartán/hidroclorotiazida no debe usarse para el tratamiento de 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, ya 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  $\geq 30$  ml/min (ver sección 4.2). Se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico, creatinina y ácido úrico durante el tratamiento con valsartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal.

#### Trasplante renal

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de valsartán/hidroclorotiazida en pacientes sometidos recientemente a trasplante renal.

#### Insuficiencia hepática

Valsartán/hidroclorotiazida debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis (ver secciones 4.2 y 5.2). Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con la función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los fluidos y del balance electrolítico podrían precipitar un coma hepático.

### Antecedentes de angioedema

En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos, incluyendo inhibidores de la ECA.

La administración de valsartán/hidroclorotiazida debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y valsartán/hidroclorotiazida no debe volver a administrarse en estos pacientes (ver sección 4.8).

### 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 forma 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).

### Lupus eritematoso sistémico

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerbaban 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 los pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la 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 sérico 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 interrumpirse antes de efectuar pruebas de función paratiroidea.

### Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Se recomienda discontinuar el tratamiento si aparece este tipo de reacciones. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, 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 (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (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. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

### Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado 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 semanas tras el inicio de la administración del fármaco. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión.

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

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En 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, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

El uso de aliskirén en combinación con valsartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

#### Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **Uso en deportistas**

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

### **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 toxicidad durante el uso concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II o tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida. Dado que el aclaramiento renal del litio se ve reducido por las tiazidas, el riesgo de toxicidad por litio puede ser presumiblemente incrementado con valsartán/hidroclorotiazida. En caso de que esta combinación resulte 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, IECA, 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 relevancia clínica de este efecto es incierta y no lo suficientemente intensa como para impedir su uso.

### *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, el ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y los AINEs no selectivos*

Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los antagonistas de la angiotensina II y de hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de valsartán/hidroclorotiazida y AINEs podría dar lugar a un empeoramiento de la función renal y a un aumento de los niveles séricos de potasio. Por tanto, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

## Interacciones relacionadas con valsartán

### *Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARAII, IECA o aliskirén*

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la 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 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

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

### No interacción

En estudios de interacción farmacológica con valsartán, no se han hallado interacciones clínicamente significativas con valsartán ni con ninguna de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y 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 los niveles séricos de potasio* El efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida puede verse aumentado con la administración concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido salicílico y sus derivados).

Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de valsartán-hidroclorotiazida. (ver sección 4.4).

### *Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes*

- Antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (p. ej., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Otros (p. ej., bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)

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

### *Medicamentos que afectan los niveles séricos de sodio*

El efecto hiponatémico de los diuréticos podría verse intensificado con la administración concomitante de medicamentos como antidepresivos, antipsicóticos, antiépilépticos, 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 cardíacas causadas por digitálicos (ver sección 4.4).

### *Sales de calcio y vitamina D*

La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de diuréticos del tipo de las tiazidas con sales de calcio puede causar hipercalcemia en pacientes predispuestos a sufrir hipercalcemias (p.ej. hiperparatiroidismo, tumores o procesos mediados por la vitamina D) incrementando la reabsorción tubular de calcio.

### *Agentes antidiabéticos (agentes orales e insulina)*

Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético.

Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

### *Betabloqueantes y diazóxido*

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

### *Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfínpirazona y alopurinol)*

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de la medicación uricosúrica, ya que hidroclorotiazida puede elevar la concentración sérica de ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o



sulfonpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

*Agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno) y otros medicamentos que pueden alterar la motilidad gástrica*

La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se prevee que medicamentos procinéticos como la cisaprida puedan disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos del tipo tiazidas.

*Amantadina*

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

*Resinas de intercambio iónico*

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

*Agentes citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida y metotrexato)*

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

*Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocurarina)*

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

*Ciclosporina*

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

*Alcohol, barbitúricos o narcóticos*

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

*Metildopa*

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

*Carbamazepina*

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

*Contraste yodado*

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

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

#### *Valsartán*

No se recomienda el uso de antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII) durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de ARAII durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los datos epidemiológicos sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no son concluyentes; sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que exista 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 quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a 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 o hiperpotasemia) (ver 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 secciones 4.3 y 4.4).

#### *Hidroclorotiazida*

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Según el mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentaria del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

### Lactancia

No existe información relativa al uso de valsartán durante la lactancia.

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

## 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios del efecto de valsartán/hidroclorotiazida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos o fatiga.

#### 4.8. Reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas al medicamento clasificadas por sistemas de órganos notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos y 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 al medicamento debidas a la administración de solamente uno de sus componentes, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); 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. Frecuencia de las reacciones adversas con valsartán/hidroclorotiazida

	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación			
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia		Mareos	Síncope
Trastornos oculares		Visión borrosa			
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus			
Trastornos vasculares		Hipotensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos			Edema pulmonar no cardiogénico
Trastornos gastrointestinales				Diarrea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia		Artralgia	
Trastornos renales y urinarios					Alteración de la función renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga			

Exploraciones complementarias					Aumento del ácido úrico en suero, aumento de la bilirrubina y la creatinina séricas, hipopotasemia, hiponatremia, aumento del nitrógeno ureico en plasma, neutropenia
-------------------------------	--	--	--	--	---

Información adicional sobre los componentes por separado

Las reacciones adversas notificadas previamente con la administración de uno de los componentes de forma individual también pueden ser reacciones adversas potenciales de valsartán/hidroclorotiazida, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos o durante el período de postcomercialización.

Tabla 2. Frecuencia de las reacciones adversas con valsartán

	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Descenso de la hemoglobina, descenso del hematocrito, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Otras reacciones de hipersensibilidad o alérgicas, incluyendo la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Aumento del potasio sérico, hiponatremia
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo			
Trastornos vasculares					Vasculitis
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal			
Trastornos hepato-biliares					Elevación de los valores de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Angioedema, erupción cutánea, dermatitis con ampollas, prurito
Trastornos renales y urinarios					Insuficiencia renal

Tabla 3. Frecuencia de las reacciones adversas con hidroclorotiazida

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:

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</u>						cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia, en ocasiones con púrpura	Agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico					Reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia, aumento de lípidos en sangre (principalmente a dosis altas)	Hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia		Hipercalcemia, hiperglucemia, glicosuria y empeoramiento del estado metabólico diabético	Alcalosis hipoclorémica	
Trastornos psiquiátricos				Depresión, alteraciones del sueño		
Trastornos del sistema nervioso				Cefalea, mareos, parestesia		
Trastornos oculares				Deterioro visual		Derrame coroideo, glaucoma de ángulo cerrado agudo
Trastornos cardíacos				Arritmias cardíacas		
Trastornos vasculares		Hipotensión postural				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Dificultad respiratoria, incluido neumonitis y edema de pulmón	
Trastornos gastrointestinales		Pérdida del apetito, náuseas y vómitos leves		Estreñimiento, molestias digestivas, diarrea	Pancreatitis	
Trastornos hepato biliares				Colestasis intrahepática o ictericia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria y otras formas de erupción		Fotosensibilización	Vasculitis necrosante y necrólisis epidérmica tóxica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo	<b>Eritema multiforme</b>

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						Espasmo muscular
Trastornos renales y urinarios						Disfunción renal, insuficiencia renal aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						Pirexia, astenia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia				

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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 presentarse debido a una sobredosis por el componente hidroclorotiazida: náuseas, somnolencia, hipovolemia y alteraciones electrolíticas asociadas con arritmias cardíacas y calambres musculares.

#### Tratamiento

Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y la 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 hidroclorotiazida sí puede depurarse por diálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II y diuréticos, valsartán y diuréticos;  
Código ATC: C09D A03

#### Valsartán/Hidroclorotiazida



En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 12,5 mg de hidroclorotiazida, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 80/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (14,9/11,3 mmHg) comparado 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 (PAD <90 mmHg o reducción  $\geq 10$  mmHg) con 80/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (60%) comparado con 12,5 mg de hidroclorotiazida (25%) y 25 mg de hidroclorotiazida (27%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 80 mg de 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) comparado 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 (PAD <90 mmHg o reducción  $\geq 10$  mmHg) con 80/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (51%) comparado con 80 mg de valsartán (36%) y 160 mg de valsartán (37%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de diseño factorial, que comparó varias dosis de combinaciones 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) comparado con placebo (1,9/4,1 mmHg) y tanto 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg) como 80 mg de valsartán (8,8/8,6 mmHg). Además, un porcentaje significativamente mayor de pacientes respondió (PAD <90 mmHg o reducción  $\geq 10$  mmHg) con 80/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (64%) comparado con placebo (29%) e hidroclorotiazida (41%).

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

En un ensayo doble ciego, randomizado, 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 las combinaciones 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) comparado con 160 mg de valsartán (8,7/8,8 mmHg). La diferencia de la reducción de la PA entre las dosis de 160/25 mg y 160/12,5 mg también alcanzó la significación estadística. Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondió (PAD <90 mmHg o reducción  $\geq 10$  mmHg) con 160/25 mg (68%) y 160/12,5 mg (62%) de valsartán/hidroclorotiazida comparado con 160 mg de valsartán (49%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, 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 comparado con placebo (1,9/4,1 mmHg) y los tratamientos respectivos en monoterapia, es decir, 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 respondió (PAD <90 mmHg o reducción  $\geq 10$  mmHg) con 160/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida (81%) y 160/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (76%) comparado con placebo (29%) y los tratamientos respectivos en monoterapia, es decir, 12,5 mg de hidroclorotiazida (41%), 25 mg de hidroclorotiazida (54%) y 160 mg de valsartán (59%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo en pacientes no controlados adecuadamente con 320 mg de valsartán, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica

media con las combinaciones de 320/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida (15,4/10,4 mmHg) y 320/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (13,9/9,7 mmHg) comparado con 320 mg de valsartán (6,1/5,8 mmHg).

La diferencia de la reducción de la PA entre las dosis de 320/25 mg y 320/12,5 mg también alcanzó la significación estadística. Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondió (PAD <90 mmHg o reducción  $\geq 10$  mmHg) con 320/25 mg (75%) y 320/12,5 mg (69%) de valsartán/hidroclorotiazida comparado con 320 mg de valsartán (53%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, 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 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) y 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) de valsartán/hidroclorotiazida comparado con placebo (7,0/5,9 mmHg) y los tratamientos respectivos en monoterapia, es decir, 12,5 mg de hidroclorotiazida (11,1/9,0 mmHg), 25 mg de hidroclorotiazida (14,5/10,8 mmHg) y 320 mg de valsartán (13,7/11,3 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondió (PAD <90 mmHg o reducción  $\geq 10$  mmHg) con 320/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida (85%) y 320/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (83%) comparado con placebo (45%) y los tratamientos respectivos en monoterapia, es decir, 12,5 mg de hidroclorotiazida (60%), 25 mg de hidroclorotiazida (66%) y 320 mg de valsartán (69%).

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 de hidroclorotiazida que en aquellos que recibieron 12,5 mg de hidroclorotiazida. En 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 la mortalidad cardiovascular.

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

## Valsartán

### *Mecanismo de acción*

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 AT<sub>1</sub>, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras el bloqueo del receptor AT<sub>1</sub> con valsartán pueden estimular al receptor AT<sub>2</sub> que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT<sub>1</sub>. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT<sub>1</sub> y presenta una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT<sub>1</sub> que por el receptor AT<sub>2</sub>. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

### *Efecto farmacodinámico*

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 existe 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 ensayos clínicos en los que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor (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 pacientes 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 un inhibidor de la ECA (P <0,05).

### *Eficacia clínica y seguridad*

La administración de valsartán en 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 administración de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial suele ocurrir a las 2-4 semanas 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, se ha observado que 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 tipo 2 (edad media: 58 años; 265 hombres), microalbuminuria (valsartán: 58 µg/min; amlodipino: 55,4 µg/min), presión arterial conservada o elevada y función renal normal (creatinina sérica <120 µmol/l). A las 24 semanas, la EUA se redujo ( $p < 0,001$ ) en un 42% (-24,2 µg/min; IC 95%: -40,4 a -19,1) con valsartán y aproximadamente un 3% (-1,7 µg/min; IC 95%: -5,6 a 14,9) con amlodipino a pesar de que los índices de reducción de la presión arterial fueron similares en ambos grupos. El estudio *Diovan Reduction of Proteinuria* (DROP) evaluó, 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 dosis de valsartán (160, 320 y 640 mg/una vez al día) y recibieron el tratamiento 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 en la EUA se redujo significativamente desde el periodo basal: en un 36% con valsartán 160 mg (IC 95%: 22% a 47%), y en un 44% con valsartán 320 mg (IC 95%: 31% a 54%). Se concluyó que 160-320 mg de valsartán producían reducciones clínicamente relevantes de la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2.

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

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la 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 en 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, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II 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 aliskiren 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 e insuficiencia 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 aliskiren 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 aliskiren que en el de placebo.

### Hidroclorotiazida

#### *Mecanismo de acción*

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha observado 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  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , tal vez compitiendo por el lugar del  $\text{Cl}^-$ , lo cual afecta a los mecanismos de reabsorción de electrolitos: de manera directa mediante el aumento de 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 la 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 hidroclorotiazida en monoterapia.

#### *Eficacia clínica y seguridad*

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 ( $\geq 50.000$  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 (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 ( $\sim 25.000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\sim 100.000$  mg) (ver también sección 4.4).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Valsartán/Hidroclorotiazida

La disponibilidad sistémica de 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 observada 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 administrado por separado, o 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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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, esta reducción 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 fuerte unión a las proteínas séricas (94%-97%), principalmente a la albúmina sérica.

### *Biotransformación*

La biotransformación de valsartán no resulta intensa, ya que solo se recupera alrededor del 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilo 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 ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h y el  $t_{1/2\beta}$  es de 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 sin metabolizar. 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 hidroclorotiazida es rápida ( $t_{m\acute{a}x}$  de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. El efecto de la comida en la absorción de la hidroclorotiazida, si existe, tiene una importancia clínica mínima. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 70%.

### *Distribución*

El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg.

Hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40%-70%), principalmente a la albúmina sérica. Hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

### *Eliminación*

La hidroclorotiazida se elimina predominantemente como producto inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media de entre 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de la hidroclorotiazida a dosis repetidas, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

## 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 hidroclorotiazida es menor en pacientes de edad avanzada, tanto sanos como hipertensos, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

#### *Insuficiencia renal*

Con la dosis recomendada de valsartán/hidroclorotiazida, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular (TFG) de 30-70 ml/min.

No se dispone de datos de Valsartán/Hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min) ni en pacientes sometidos a diálisis. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas plasmáticas y no puede eliminarse por diálisis, mientras que la hidroclorotiazida sí.

En presencia de insuficiencia renal, el pico medio de los niveles en plasma y los valores de AUC de hidroclorotiazida se ven aumentados y la tasa de excreción urinaria se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado una 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 (ver sección 4.3).

El aclaramiento renal de hidroclorotiazida consiste en una filtración pasiva y una secreción activa en el túbulo renal. Como es de esperar para un compuesto que se elimina casi exclusivamente por vía renal, la función renal posee un efecto destacado sobre la cinética de la hidroclorotiazida (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 se ha demostrado un aumento de aproximadamente el doble en comparación con voluntarios sanos (ver sección 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 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 títes 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 por el componente valsartán. El órgano diana toxicológico fue el riñón, y la reacción fue más marcada en monos títes 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 títes), probablemente debido a la alteración de la hemodinámica renal. 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<sup>2</sup>. Estas dosis en monos títes 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<sup>2</sup>. (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.).

Las dosis altas de la combinación valsartán-hidroclorotiazida causaron disminuciones de los índices eritrocitarios (recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, a partir de 100 + 31 mg/kg/día en ratas y 30 + 9 mg/kg/día en monos títes). 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Estas dosis en monos títes representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ . (Los cálculos consideran una dosis oral de 320  $\text{mg}/\text{día}$  de valsartán en combinación con 25  $\text{mg}/\text{día}$  de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg.).

En monos títes se observaron daños en la mucosa gástrica (a partir de 30 + 9  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ ). La combinación también provocó hiperplasia de las arteriolas aferentes renales (con 600 + 188  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  en ratas y a partir de 30 + 9  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  en monos títes). Estas dosis en monos títes representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 18 y 73 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ . (Los cálculos consideran una dosis oral de 320  $\text{mg}/\text{día}$  de valsartán en combinación con 25  $\text{mg}/\text{día}$  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 producen con los inhibidores de la ECA. Estos hallazgos no parecen ser relevantes para el uso de dosis terapéuticas de valsartán en el hombre.

No se ha estudiado la mutagenicidad, rotura cromosómica ni carcinogénesis de la combinación valsartán/hidroclorotiazida, puesto que no existen indicios de interacción entre ambos fármacos. No obstante, estas pruebas se realizaron de forma separada con valsartán e hidroclorotiazida y no mostraron indicios de mutagenicidad, rotura cromosómica o carcinogénesis.

En ratas, las dosis maternas tóxicas (600  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ ) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso del desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) en la descendencia (ver sección 4.6). Estas dosis en ratas (600  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ ) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de  $\text{mg}/\text{m}^2$  (los cálculos suponen una dosis oral de 320  $\text{mg}/\text{día}$  y un paciente de 60 kg). Se observaron resultados similares 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 se observaron indicios de teratogénesis, aunque sí de toxicidad fetal asociada a la toxicidad maternal.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Sílice coloidal anhidra (E-551)

Laurilsulfato sódico (E-487)

Celulosa microcristalina (E-460)

Almidón de maíz pregelatinizado

Lactosa monohidrato

Crospovidona (E-1202)

Povidona (E-1201)

Estearato de magnesio (E-572)

Recubrimiento:

Hipromelosa (E-464)

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol

Talco (E-553b)

Óxido de hierro (E-172):

80 mg / 12,5 mg: Óxido de hierro amarillo y rojo

160 mg / 12,5 mg: Óxido de hierro rojo

160 mg / 25 mg: Óxido de hierro amarillo, rojo y negro

320 mg / 12,5 mg: Óxido de hierro rojo y negro

320 mg / 25 mg: Óxido de hierro amarillo

## 6.2. Incompatibilidades

No procede

## 6.3. Periodo de validez

Blíster: 3 años

Frasco: 3 años sin abrir. Utilizar antes de que transcurran 100 días desde su apertura. Una vez abierto, mantener el frasco perfectamente cerrado.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

La naturaleza y contenido de envase corresponde al siguiente:

Para las dosis de 320 mg/12,5 mg y 320 mg/25 mg:

Frascos de HDPE con tapón de rosca que contienen 56, 98, 100, 200, 250 y 500 comprimidos.

Blísteres de OPA/Al/PVC-Aluminio que contienen 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 y 98 comprimidos

Envases calendario tipo blíster de OPA/Al/PVC-Aluminio que contienen 28 comprimidos.

Para las dosis de 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg y 160 mg/25 mg:

Frascos de HDPE con tapón de rosca que contienen 56, 98, 100, 200, 250 y 500 comprimidos.

Blísteres de OPA/Al/PVC-Aluminio que continen 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 y 98 comprimidos.

Envases calendario tipo blíster de OPA/Al/PVC-Aluminio que contienen 28 comprimidos.

Blísteres de envase múltiple que contienen 98 (2 envases de 49) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna precaución especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom 2-4, 5ª planta

08038- Barcelona

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Valsartán Hidroclorotiazida Mylan 80 mg/12,5 mg: 76580  
Valsartán Hidroclorotiazida Mylan 160 mg/12,5 mg: 76581  
Valsartán Hidroclorotiazida Mylan 160 mg/25 mg: 76582  
Valsartán Hidroclorotiazida Mylan 320 mg/12,5 mg: 77807  
Valsartán Hidroclorotiazida Mylan 320 mg/25 mg: 77808

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

Fecha de la primera autorización: 20/09/2013

Fecha de la última renovación: 30/03/2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

11/2020