FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa 320 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa 320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa 320 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 320 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa 320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 320 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa 320 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color rosa pálido, oblongos y convexos.

Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa 320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color amarillo pálido, oblongos y convexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos.
La combinación fija de Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa 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 Pensa 320 mg/12,5 mg es un comprimido recubierto con película una vez al día.

La dosis recomendada de Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa 320 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

valsartán o hidroclorotiazida en monoterapia, siempre y cuando se siga la secuencia recomendada para ajustar la dosis individual de los monocomponentes.

La respuesta clínica a Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa 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.

Si tras 8 semanas de tratamiento con Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa 320 mg/25 mg no se observa un efecto adicional relevante, debe considerarse el tratamiento con un medicamento antihipertensivo adicional o alternativo (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥30 ml/min). Debido al componente hidroclorotiazida, Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (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). Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

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

Pacientes pediátricos
No se recomienda la administración de valsartán / hidroclorotiazida a menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a valsartán, hidroclorotiazida, a otros medicamentos derivados de la sulfonamida o a alguno de los excipientes.
- 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 Valsartan/Hidroclorotiazida Pensa con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 Pensa. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa.

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

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensinaaldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda. No se ha establecido el uso de Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa en pacientes con insuficiencia cardiaca grave crónica. Por tanto, no puede excluirse que debido a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona la administración de valsartán / hidroclorotiazida también pueda estar asociada a la alteración de la función renal. Valsartán / hidroclorotiazida no debe utilizarse en estos pacientes.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

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 e 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

Estenosis de la arteria renal

Valsartán / hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

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

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa debe utilizarse con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2).

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.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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).

Embarazo
No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) 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 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.

Análisis antidopaje
Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del 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 sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida. Debido a la ausencia de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda esta combinación. 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. IECA, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio).

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina)
Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras que 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 Pensa 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

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskirén

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
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 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.

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 Pensa (ver interacciones relacionadas con hidroclorotiazida).

Interacciones relacionadas con hidroclorotiazida

Uso concomitante que requiere precaución
Medicamentos asociados con pérdida de potasio e hipopotasemia (p.ej. diuréticos caliuréticos, corticosteriodes, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido acetilsalicílico y sus derivados).

Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de hidroclorotiazida-valsartán. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de la hidroclorotiazida sobre el potasio sérico (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, sultopride, amisulprida, tiaprida, pimozide, haloperidol, droperidol)
- Otros (p. ej. bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacino, 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.

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.

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.

Agentes antidiabéticos (agentes orales e insulina)
El tratamiento con una tiazida puede influir en 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (p. ej. atropina, biperideno)
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.

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

Resinas de colestiramina y colestipol
La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, disminuye en presencia de resinas de intercambio aniónico.

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. tubocuranina) Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.

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

Alcohol, anestésicos y sedantes
Puede potenciarse la hipotensión postural.

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 se advertidos respecto a la posibilidad de reacciones hiponatrémicas, y, por consiguiente, deben ser monitorizados.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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). Está contraindicado el uso de ARAII durante el segundo y tercer trimestre 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. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Inhibidores de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para esta clase 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 ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestres 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 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. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placental del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictus, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

Lactancia

No existe información acerca del uso de valsartán durante la lactancia. Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa durante la lactancia. Son preferibles otros tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos, especialmente cuando se amamanta a un recién nacido o prematuro.

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 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 debidas a la administración de solamente uno de sus

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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), 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 reacciones adversas con valsartán/hidroclorotiazida

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raras	Mareo
Poco frecuentes	Parestesia
Frecuencia no conocida	Síncope
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	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

Información adicional sobre los componentes por separado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 con esta combinación fija.

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
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	
Frecuencia no conocida	Vasculitis
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida	Angioedema, 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:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Trombocitopenia, a veces con púrpura
Muy raras	Agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	
Raras	Depresión, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Raras	Dolor de cabeza
Trastornos cardiacos	
Raras	Arritmias cardiacas
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión postural
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raras	Distrés respiratorio incluyendo neumonitis y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Pérdida de apetito, ligeras náuseas y vómitos
Raras	Estreñimiento, molestias gastrointestinales
Muy raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Raras	Colestasis intrahepática o ictericia
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
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
No conocida	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
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 las 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: 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 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de angiotensina II con 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 320 mg de valsartán, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 320/25 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (15,4/10,4 mmHg) y 320/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (13,6/9,7 mmHg) en comparación con 320 mg de valsartán (6,1/5,8 mmHg).

La diferencia en las reducciones de la PA entre las dosis de 320/25 mg y 320/12,5 mg también alcanzó significancia estadística. Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥10 mmHg) con 320/25 mg (75%) y 320/12,5 mg (69%) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación 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 en comparación con placebo (7,0/5,9 mmHg) y las respectivas monoterapias, p.ej., 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 respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥10 mmHg) con 320/25 mg (85%) y 320/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (83%) en comparación con placebo (45%) y las respectivas monoterapias, p.ej., 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 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 de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT1 con valsartán pueden estimular al receptor AT2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT1. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT1 y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT1 que por el receptor AT2. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 Valsartán)* 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 *Diovan 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.

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 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,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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
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 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 la 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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
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 ($t_{½α}$ <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) después de una dosis oral, presentando las formulaciones en suspensión y en comprimidos características de absorción similares. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 60 al 80%. Se ha observado que la administración concomitante con comida puede tanto aumentar como disminuir la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. La magnitud de estos efectos es pequeña y su importancia clínica es mínima. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. La cinética de hidroclorotiazida no se modifica por la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día.

Distribución
La cinética de distribución y de eliminación ha sido generalmente descrita mediante una función biexponencial. El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg.

La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 1,8 veces el nivel plasmático.

Eliminación
Respecto a hidroclorotiazida, >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. La vida media terminal es de 6-15 h.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

disminuye tanto en personas de edad avanzada sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

Insuficiencia renal
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30–70 ml/min con la dosis recomendada de Valsartán-Hidroclorotiazida.

No se dispone de datos de Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa administrado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <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.

El aclaramiento renal de la hidroclorotiazida consiste en una filtración pasiva y una secreción activa en el túbulo renal. Como es de esperar para un compuesto cuyo aclaramiento se efectúa casi exclusivamente por vía renal, la función renal posee un marcado efecto 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 ha demostrado un aumento de aproximadamente el doble en comparación con voluntarios sanos. No se dispone de datos sobre el uso de valsartán en pacientes con disfunción hepática grave (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/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).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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/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).

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. 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

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

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina (E-460)
Crospovidona
Estearato de magnesio

Recubrimiento:
Hipromelosa (E-464)
Dióxido de titanio (E-171)
Talco
Macrogol 8000
Óxido de hierro rojo (E-172)

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

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina (E-460)
Crospovidona
Estearato de magnesio

Recubrimiento:
Hipromelosa (E-464)
Dióxido de titanio (E-171)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Talco
Macrogol 8000
Óxido de hierro amarillo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa se presentan en envases de blister transparente PCTFE / vinilo LHD / Aluminio de 7, 14, 28, 56, 98 ó 280 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.
La eliminación de medicamentos no utilizados 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

Pensa Pharma, S.A.
c/ Jorge Comín (médico pediatra), 3
46015 Valencia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa 320 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 75.231
Valsartán / Hidroclorotiazida Pensa 320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 75.232

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

Enero 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2018

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios