

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Valsartán/Hidroclorotiazida Apotex 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.
Valsartán/Hidroclorotiazida Apotex 160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.
Valsartán/Hidroclorotiazida Apotex 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.
Valsartán/Hidroclorotiazida Apotex 320 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 320 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.
Valsartán/Hidroclorotiazida Apotex 320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: 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 Apotex 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son: comprimidos recubiertos con película con forma de cápsula, de color naranja, grabados con “APO” en una cara y “80/12.5” en la otra cara.

Valsartán/Hidroclorotiazida Apotex 160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son: comprimidos recubiertos con película con forma de cápsula, de color rojo oscuro, grabados con “APO” en una cara y “160/12.5” en la otra cara.

Valsartán/Hidroclorotiazida Apotex 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película son: comprimidos recubiertos con película con forma de cápsula, de color marrón, grabados con “APO” en una cara y “160/25” en la otra cara.

Valsartán/Hidroclorotiazida Apotex 320 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son: comprimidos recubiertos con película con forma de cápsula, de color rosa, grabados con “APO” en una cara y “320/12.5” en la otra cara.

Valsartán/Hidroclorotiazida Apotex 320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película son: comprimidos recubiertos con película con forma de cápsula, de color amarillo, grabados con “APO” en una cara y “320/25” en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

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

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

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 320 mg/25 mg no se observa un efecto adicional relevante, debe considerarse el tratamiento con un medicamento antihipertensivo adicional o alternativo (ver sección 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes con 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 está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg (ver sección 4.4). No se requiere ajuste de la dosis de hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática de 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 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.

Método de administración

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otros medicamentos derivados de la sulfonamida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Segundo y tercer trimestres 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 productos que contienen aliskiren, está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml / min / 1,73 m²) (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 monitorizar con frecuencia los niveles séricos de potasio.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede conducir a una hipomagnesemia. La excreción de calcio disminuye con los diuréticos tiazídicos, lo que puede dar lugar a hipercalcemia.

Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados en aquellos pacientes sometidos a un tratamiento con diuréticos.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

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

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

Pacientes con insuficiencia cardíaca grave crónica u otras afecciones con estimulación del 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 angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y /o muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o post-

infarto de miocardio siempre debe incluir la evaluación 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 pueda estar asociada a la alteración de la función renal. Valsartán/Hidroclorotiazida no debe utilizarse en estos pacientes.

Estenosis de la arteria renal

Valsartán/Hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria en pacientes con un único riñón puesto que en estos pacientes pueden aumentar los niveles de urea en sangre y creatinina en suero.

Hiperaldosteronismo primario

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

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

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

Insuficiencia renal

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

Trasplante renal

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

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, Valsartán/Hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2). Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático.

Antecedentes de angioedema

Se ha informado en pacientes tratados con valsartán de aparición de angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa obstrucción de las vías respiratorias y / o hinchazón de la cara, los labios, faringe y / o de la lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos, incluyendo inhibidores de la ECA. Valsartán hidroclorotiazida debe suspenderse inmediatamente en pacientes que desarrollan angioedema y Valsartán Hidroclorotiazida no debe administrarse de nuevo (ver 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 pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales.

Las tiazidas pueden reducir la excreción del calcio en orina y causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas debe discontinuarse antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

Fotosensibilidad

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

Embarazo

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

Glaucoma agudo de ángulo cerrado

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica resultante en la miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición de una disminución de la agudeza visual o dolor ocular agudo y suelen ocurrir en cuestión de horas o semanas tras el inicio de la toma del medicamento. El glaucoma de ángulo agudo no tratado, puede conducir a la pérdida permanente de la visión.

El tratamiento primario es dejar de tomar hidroclorotiazida lo más rápidamente posible. Puede necesitar tratamiento médico o quirúrgico si la presión intraocular permanece sin controlar. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado, puede incluir un historial de alergias 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 angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver las secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse 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 enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

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 guanidina, metildopa, vasodilatadores, IECA bloqueantes de la angiotensina (ARAs), betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio inhibidores directos de la renina (IDRs),).

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina)

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras. La importancia clínica de este efecto es incierto y no es suficiente para impedir su uso.

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

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

Interacciones relacionadas con valsartán

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARA II, IECA o aliskiren

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Uso concomitante no recomendado

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio

Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

Transportadores

Los datos in vitro indica que valsartán es un sustrato de la captación hepática transportador OATP1B1 / OATP1B3 y el transportador de eflujo hepática MRP2. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida. La administración conjunta de inhibidores del transportador de captación (por ejemplo. Rifampicina, ciclosporina) o transportador de eflujo (por ejemplo. Ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica a valsartán. Tenga cuidado cuando inicie o finalice el tratamiento concomitante con estos medicamentos.

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 interactuar con el componente hidroclorotiazida de Valsartán/Hidroclorotiazida (ver interacciones relacionadas con hidroclorotiazida).

Interacciones relacionadas con hidroclorotiazida

Uso concomitante que requiere precaución

Medicamentos que afectan a los niveles de potasio en suero

El efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida puede aumentarse mediante la administración concomitante de kaliurético diuréticos, corticosteroides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido salicílico y sus derivados.

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

Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes

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

Medicamentos que afectan a los niveles de sodio

El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en la administración a largo plazo de estos fármacos.

Glucósidos digitálicos

La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos indeseados, 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 tipo tiazida con sales de calcio puede causar hipercalcemia en pacientes predispuestos a padecer hipercalcemia (por ejemplo, hiperparatiroidismo, malignidad o condiciones de vitamina D mediada) por el aumento de la reabsorción de calcio tubular.

Agentes antidiabéticos (agentes orales e insulina)

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.

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, sulfipirazona y alopurinol)

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de la medicación uricosúrica ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la movilidad gástrica

La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos (por ejemplo: atropina, biperideno, aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se prevé que los fármacos procinéticos como cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.

Amantadina

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

Resinas de intercambio iónico

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, disminuye en presencia de resinas de intercambio aniónico como colestiramina o colestipol. Esto podría resultar en efectos sub-terapéuticos de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de tal manera que la hidroclorotiazida se administra por lo menos 4 h antes o 4-6 h después de la administración de resinas potencialmente minimizar la interacción.

Agentes citotóxicos

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

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

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes musculares como 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

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen una presión arterial efecto (por ejemplo, mediante la reducción de la actividad simpática del sistema nervioso central o actividad vasodilatación directa) la reducción puede potenciar la hipotensión ortostática.

Metildopa

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

Contrastes yodados

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Valsartán

No se recomienda el uso de los 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 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, 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. 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 placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

Lactancia

No existe información relativa a la utilización de valsartán durante la lactancia.

Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en. Por lo tanto, se recomienda no 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 en recién nacidos o prematuros.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas clasificadas por sistemas de órganos notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos o en los hallazgos de laboratorio con valsartán más hidroclorotiazida frente a placebo o procedentes de informes de casos individuales postcomercialización. Durante el tratamiento con valsartán/ hidroclorotiazida pueden aparecer reacciones adversas 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 ($\geq 1/1.000$ 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	Poco frecuentes:	Parestesia
	Muy raras:	Mareo
	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: Muy raras:	Mialgia Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida:	Deterioro de la función renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes:	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida:	Aumento de los niveles séricos de ácido úrico, aumento de la creatinina y de la bilirrubina en suero, hipopotasemia, hiponatremia, elevación de los niveles del nitrógeno ureico en sangre, neutropenia

Información adicional sobre los componentes por separado

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

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas con valsartán

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida:	Disminución de los niveles de hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida:	Otras reacciones de hipersensibilidad/alérgicas incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida:	Aumento de los niveles séricos de potasio, hiponatremia
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes:	Vértigo
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida:	Vasculitis
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes:	Dolor abdominal
Trastornos hepato biliares	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
	Frecuencia no conocida	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras:	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos metabólicos de nutrición	Muy frecuentes:	Hipopotasemia, lípidos en sangre

		aumentaron (principalmente en dosis más altas)
	Frecuentes:	Hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia
	Raras	Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y empeoramiento de estado metabólico diabético
	Muy raras	alcalosis hipoclorémica
Trastornos psiquiátricos	Raras:	Depresión, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Raras:	Dolor de cabeza, mareos, parestesia
Trastornos Oculares	Raras	Discapacidad visual
	Frecuencia no conocida	Glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	Raras:	Arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	Frecuentes:	Hipotensión postural
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras:	Distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes:	Pérdida de apetito, ligeras náuseas y vómitos
	Raras:	Estreñimiento, molestias gastrointestinales, diarrea
	Muy raras:	Pancreatitis
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida	Disfunción renal, insuficiencia renal aguda
Trastornos hepato biliares	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 necrosis tóxica epidérmica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo
	Frecuencia no conocida	Eritema multiforme
Trastornos generales y del lugar de administración	Frecuencia no conocida	Pirexia, astenia
Trastornos del tejido musculoesquelético y del tejido conectivo	Frecuencia no conocida	Espasmos musculares
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes:	Impotencia

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: 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 espasmos musculares.

Tratamiento

Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas; siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y deben administrarse rápidamente suplementos de sal y de volumen.

Valsartán no puede eliminarse por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, pero la hidroclorotiazida sí puede depurarse por diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de angiotensina II con diuréticos, valsartán y diuréticos; código ATC: C09D A03.

Valsartán/hidroclorotiazida

80mg/12,5mg comprimidos, solamente

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) en comparación con 12,5 mg de hidroclorotiazida (5,2/2,9 mmHg) y 25 mg de hidroclorotiazida (6,8/5,7 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron al tratamiento (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 80/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (60%) en comparación con 12,5 mg de hidroclorotiazida (25%) y 25 mg de hidroclorotiazida (27%).

En un ensayo doble ciego, 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) en comparación con 80 mg de valsartán (3,9/5,1 mmHg) y 160 mg de valsartán (6,5/6,2 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 80/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (51%) en comparación con 80 mg de valsartán (36%) y 160 mg de valsartán (37%).

En un ensayo doble ciego, 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 80/12,5 mg de valsartán hidroclorotiazida (16,5/11,8 mmHg) en comparación con placebo (1,9/4,1 mmHg) y con 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg) y 80 mg de valsartán (8,8/8,6 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 80/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (64%) en comparación con placebo (29%) e hidroclorotiazida (41%).

160mg/12,5mg y 160mg/25mg comprimidos, solamente:

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) en comparación con 25 mg de hidroclorotiazida (5,6/2,1 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA <140/90 mmHg o reducción de la PAS ≥ 20 mmHg o

reducción de la PAD ≥ 10 mmHg) con 160/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (50%) en comparación con 25 mg de hidroclorotiazida (25%).

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 la combinación de 160/25 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (14,6/11,9 mmHg) y 160/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (12,4/10,4 mmHg) en comparación con 160 mg de valsartán (8,7/8,8 mmHg). La diferencia en las reducciones de la PA entre las dosis de 160/25 mg y 160/12,5 mg también alcanzó significancia estadística. Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica < 90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 160/25 mg (68%) y 160/12,5 mg (62%) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación con 160 mg de valsartán (49%).

En un ensayo doble ciego, 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 en comparación a placebo (1,9/4,1 mmHg) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg de hidroclorotiazida (12,7/9,3 mmHg) y 160 mg de valsartán (12,1/9,4 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica < 90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 160/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida (81%) y 160/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (76%) en comparación con placebo (29%) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (41%), 25 mg de hidroclorotiazida (54%), y 160 mg de valsartán (59%).

80 mg/12.5 mg, 160 mg/12.5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12.5 mg y 320 mg/25 mg

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 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.

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 Valsartan*) evaluó la reducción de la excreción urinaria de albúmina (EUA) con valsartán (80-160 mg/una vez al día) frente a amlodipino (5-10 mg/una vez al día), en 332 pacientes con diabetes de tipo 2 (edad media: 58 años; 265 hombres) con microalbuminuria (valsartán: 58 µg/min; amlodipino: 55,4 µg/min), presión arterial normal o elevada y función renal conservada (creatinina en sangre <120 µmol/l). A las 24 semanas, la EUA se redujo ($p < 0,001$) en un 42% (-24,2 µg/min; IC del 95%: -40,4 al -19,1) con valsartán y aproximadamente en un 3% (-1,7 µg/min; IC del 95%: -5,6 al 14,9) con amlodipino a pesar de las tasas similares de reducción de la presión arterial en ambos grupos. El estudio *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.

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, lesión renal aguda 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, 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 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

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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Valsartán/hidroclorotiazida

La disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida disminuye en aproximadamente un 30% al administrarse concomitantemente con valsartán. La cinética de valsartán no se modifica de manera marcada con la administración concomitante de hidroclorotiazida. Esta interacción no afecta el uso combinado de valsartán e hidroclorotiazida, ya que los ensayos clínicos controlados han demostrado un evidente efecto antihipertensivo, superior al que se obtiene con cada principio activo solo o con la administración de placebo.

Valsartán

Absorción

Tras la administración oral de valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán en 2–4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) 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 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 $t_{1/2\beta}$ 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 hidroclorotiazida, después de una dosis oral, es rápida (t_{max} de aproximadamente 2 h). El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis en el rango terapéutico.

El efecto de los alimentos sobre la absorción de hidroclorotiazida, en su caso, tiene poca importancia clínica. La biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70% después de la administración oral.

Distribución

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

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

Eliminación

La hidroclorotiazida se elimina mayoritariamente como fármaco inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay ningún cambio en la cinética de hidroclorotiazida en dosis repetidas, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Hay más de 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado en la orina. El aclaramiento renal se compone de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica a valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha mostrado tener ninguna importancia clínica.

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

Insuficiencia renal

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

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

Con insuficiencia renal, los niveles del pico medio en plasma y los valores de AUC de hidroclorotiazida aumentaron y la tasa de excreción urinaria se redujo. En los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de la hidroclorotiazida. Se ha observado un aumento de 8 veces del AUC en los pacientes con insuficiencia renal grave. Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

En un ensayo farmacocinético en pacientes con disfunción hepática leve (n=6) a moderada (n=5), la exposición a valsartán ha demostrado un aumento de aproximadamente el doble en comparación con voluntarios sanos.(ver 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 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 títis 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 títis 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 títis), 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/m². En monos títis, 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/m². (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Dosis altas de la combinación 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 títis). 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/m². En monos títis, estas dosis representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

En monos títis, 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 mg/m². Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 18 y 73 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Los efectos mencionados parecen ser debidos a los efectos farmacológicos de las dosis elevadas de valsartán (bloqueo de la angiotensina II-inhibición inducida de la liberación de renina, con estimulación de las células productoras de renina), pero también se presentan con los inhibidores de la ECA. Parece que estos hallazgos carecen de relevancia para el uso de dosis terapéuticas de valsartán en el hombre.

La combinación valsartán - hidroclorotiazida no se estudió en cuanto a mutagenicidad, rotura cromosómica o carcinogénesis, puesto que no existe evidencia de interacción entre las dos sustancias. 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/m² (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). Hallazgos similares se observaron con valsartán/hidroclorotiazida en ratas y en conejos. En estudios sobre el desarrollo embrio-fetal (segmento II) con valsartán/hidroclorotiazida en ratas y conejos, no hubo evidencia de teratogénesis; sin embargo, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad maternal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa en polvo
Hidrogeno fosfato cálcico dihidrato
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio de origen vegetal

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa
Hidroxipropil celulosa
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172): 320/25 mg, 160/25 mg, 80/12,5 mg
Óxido de hierro rojo (E7016): 160/12,5 mg, 160/25 mg, 80/12,5 mg, 320/12,5 mg
Óxido de hierro negro (E172): 160/25 mg, 320/12,5 mg

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos recubiertos con película 80 mg/12,5 mg: Envases de blísteres de ALU-PVC/PE/PVDC de 14, 28, 30, 56 y 100 comprimidos.

Comprimidos recubiertos con película 160 mg/12,5 mg: Envases de blísteres de ALU-PVC/PE/PVDC de 14, 28, 30, 56, 98 y 100 comprimidos.

Comprimidos recubiertos con película 160 mg/25 mg: Envases de blísteres de ALU-PVC/PE/PVDC de 14, 28, 30, 56, 98 y 100 comprimidos.

Comprimidos recubiertos con película 320 mg/12,5 mg: Envases de blísteres de ALU-PVC/PE/PVDC de 14, 28, 30, 56, 98, 100 comprimidos.

Comprimidos recubiertos con película 320 mg/25 mg: Envases de blísteres de ALU-PVC/PE/PVDC de 14, 28, 30, 56, 98, 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apotex Europe, B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2015