

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valomindo 80 mg/1,5 mg comprimidos de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Valomindo 80 mg/1,5 mg comprimidos de liberación modificada

Cada comprimido contiene 80 mg de valsartán y 1,5 mg de indapamida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación modificada.

Valomindo 80 mg/1,5 mg comprimidos de liberación modificada: comprimidos bicapa, redondos, biconvexos. Una capa es de color rosa claro, moteada, con la marca VI1. La otra capa es de color blanco a blanco amarillento. Dimensiones del comprimido: diámetro aproximado de 11 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Valomindo está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con valsartán e indapamida administrados de forma concomitante en el mismo nivel de dosis que en la combinación, pero en comprimidos separados.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria recomendada es de un comprimido de la dosis pautaada.
La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial.

Antes de cambiar a Valomindo los pacientes deben estar controlados con dosis fijas de los monocomponentes tomados al mismo tiempo. La dosis de Valomindo debe basarse en las dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.

Si es necesario cambiar la dosis, deberá realizarse mediante un ajuste individual de los monocomponentes de la combinación.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada, la creatinina plasmática debe ajustarse en función de la edad, el peso y el sexo. Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con Valomindo cuando la función renal es normal o está solo mínimamente alterada.

Pacientes con insuficiencia renal

El tratamiento está contraindicado en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mg/min).

Los diuréticos tiazídicos y afines son completamente eficaces solo cuando la función renal es normal o está solo mínimamente alterada.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg. Valomindo está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

Valomindo no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Valomindo en estos grupos de población.

Forma de administración

Vía oral.

Valomindo puede tomarse independientemente de las comidas y debe administrarse con agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, u otras sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar, colestasis o encefalopatía hepática.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Valomindo con medicamentos que contengan aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Insuficiencia renal grave.
- Hipopotasemia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Potasio en plasma

No se recomienda el uso concomitante de valsartán con 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.). La monitorización del potasio debe realizarse según proceda.

La depleción de potasio con hipopotasemia es el principal riesgo de los diuréticos tiazídicos y afines. El riesgo de aparición de hipopotasemia (<3,4 mmol/l) debe prevenirse en determinadas poblaciones de alto riesgo, es decir, personas de edad avanzada, desnutridos y/o polimedicados, pacientes cirróticos con edema y ascitis, pacientes con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. En esta situación, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de los digitálicos y los riesgos de arritmias.

Los individuos con un intervalo QT largo también están en riesgo, tanto si el origen es congénito como iatrogénico. La hipopotasemia, así como la bradicardia, es entonces un factor predisponente a la aparición de arritmias graves, en particular, torsades de pointes potencialmente mortales.

En todas las situaciones indicadas anteriormente se requiere una monitorización más frecuente del potasio plasmático. La primera medición del potasio plasmático debe obtenerse durante la primera semana tras el inicio del tratamiento.

La detección de hipopotasemia requiere su corrección. La hipopotasemia encontrada en asociación con una baja concentración de magnesio sérico puede ser resistente al tratamiento a menos que se corrija el magnesio sérico.

Sodio en plasma

La depleción de sodio y/o volumen debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con Valomindo.

El sodio plasmático debe medirse antes de iniciar el tratamiento con indapamida y posteriormente a intervalos regulares. La caída del sodio plasmático puede ser asintomática inicialmente, por lo que es esencial una monitorización regular, que debe ser aún más frecuente en pacientes de edad avanzada y pacientes cirróticos (ver secciones 4.8 y 4.9). Cualquier tratamiento diurético puede causar hiponatremia, a veces con consecuencias muy graves. La hiponatremia con hipovolemia puede ser responsable de deshidratación e hipotensión ortostática.

La pérdida concomitante de iones cloruro puede provocar una alcalosis metabólica compensatoria secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son leves.

Magnesio en plasma

Se ha demostrado que las tiazidas y los diuréticos relacionados, incluida la indapamida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia (ver sección 4.5 y 4.8).

Calcio en plasma

Los diuréticos tiazídicos y afines pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y provocar un aumento leve y transitorio del calcio plasmático. Una hipercalcemia manifiesta puede deberse a un hiperparatiroidismo no reconocido previamente.

El tratamiento debe retirarse antes de evaluar la función paratiroidea.

Glucemia

El control de la glucemia es importante en los diabéticos, en particular en presencia de hipopotasemia.

Ácido úrico

La tendencia a los ataques de gota puede aumentar en pacientes hiperuricémicos tratados con indapamida.

Deterioro de la función renal

Los diuréticos tiazídicos y afines solo son plenamente eficaces cuando la función renal es normal o está solo mínimamente alterada (creatinina plasmática por debajo de niveles del orden de 25 mg/l, es decir, 220 μ mol/l en un adulto). En los pacientes de edad avanzada, esta creatinina plasmática debe ajustarse en función de la edad, el peso y el sexo.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y sodio inducida por el diurético al inicio del tratamiento, provoca una reducción de la filtración glomerular. Esto puede dar lugar a un aumento de la urea en sangre y de la creatinina plasmática. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias en individuos con función renal normal, pero puede empeorar la insuficiencia renal preexistente.

Estenosis de la arteria renal

No se ha establecido el uso seguro de valsartán en pacientes conestenosis bilateral de la arteria renal oestenosis a un único riñón funcional.

La administración a corto plazo de valsartán a doce pacientes con hipertensión renovascular secundaria aestenosis unilateral de la arteria renal no indujo cambios significativos en la hemodinámica renal, la creatinina sérica o el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Sin embargo, otros agentes que afectan al sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes conestenosis unilateral de la arteria renal, por lo que se recomienda la monitorización de la función renal cuando los pacientes son tratados con valsartán.

Trasplante renal

Actualmente no se dispone de experiencia sobre el uso seguro de valsartán en pacientes que han sido sometidos recientemente a un trasplante renal.

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo valsartán (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe

interrumpir el tratamiento con valsartán/indapamida e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Insuficiencia hepática

Valomindo está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática leve grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Cuando la función hepática está alterada, los diuréticos tiazídicos pueden causar encefalopatía hepática, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico. La administración del diurético debe interrumpirse inmediatamente si esto ocurre.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con valsartán, ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

Estenosis de la válvula aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

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

Embarazo

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA) no deben iniciarse durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con ARA-II se considere necesario, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con ARA-II debe interrumpirse inmediatamente y, si procede, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Antecedentes de angioedema

Se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, causando obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua en pacientes tratados con valsartán; algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la ECA. Valomindo debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema, y este medicamento no debe volver a administrarse (ver sección 4.8).

Bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

Existen pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARA-II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de IECAs, ARA-II o aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si la terapia de bloqueo dual se considera absolutamente necesaria, solo debe realizarse bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha monitorización frecuente de la función renal, electrolitos y presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los ARA-II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Fotosensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos relacionados con las tiazidas (ver sección 4.8). Si se produce una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Atletas

Se debe advertir a los deportistas sobre el hecho de que este medicamento contiene un principio activo que puede dar un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario

Los fármacos sulfonamidas o derivados de las sulfonamidas pueden causar una reacción idiosincrásica que da lugar a derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y suelen aparecer en las horas o semanas siguientes al inicio del tratamiento. Si no se trata, el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede provocar una pérdida permanente de visión. El tratamiento principal consiste en interrumpir la toma del fármaco lo antes posible. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos si la presión intraocular sigue sin controlarse. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones relacionadas con valsartán

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

Los datos de los ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de IECA, ARA-II o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de reacciones adversas como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente que actúa sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Uso concomitante no recomendado

Litio:

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluso con valsartán. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización cuidadosa de los niveles séricos de litio. Si también se utiliza un diurético, es de suponer que el riesgo de toxicidad del litio aumente aún más.

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 un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de potasio.

Uso concomitante que requiere precaución

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos:

Cuando los antagonistas de los receptores de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINEs, puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y AINEs puede conducir a un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y a un aumento del potasio sérico. Por lo tanto, se recomienda la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.

Transportadores:

Los datos *in vitro* indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepática OATP1B1/OATP1B3 y del transportador de eflujo hepático MRP2. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. La administración conjunta de inhibidores del transportador de recaptación (p. ej., rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (p. ej., ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica a valsartán. Se debe tener precaución cuando se inicie o finalice el tratamiento concomitante con dichos fármacos.

Otros:

En estudios de interacción farmacológica con valsartán, no se han encontrado interacciones clínicamente significativas con valsartán o cualquiera de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

Interacciones relacionadas con indapamida

Combinaciones no recomendadas

Litio:

Aumento del litio plasmático con signos de sobredosificación, al igual que con una dieta sin sal (disminución de la excreción urinaria de litio). Sin embargo, si es necesario el uso de diuréticos, se requiere una monitorización cuidadosa del litio plasmático y un ajuste de la dosis.

Combinaciones que requieren precaución para su uso

Fármacos inductores de torsades de pointes:

- antiarrítmicos de clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida),
- antiarrítmicos de clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida),
- algunos antipsicóticos: fenotiazinas (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina),
- benzamidas (amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida),
- butirofenonas (droperidol, haloperidol),
- otros: bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, moxifloxacino, vincamina IV.

Aumento del riesgo de arritmias ventriculares, en particular *torsades de pointes* (la hipopotasemia es un factor de riesgo). Vigilar la hipopotasemia y corregirla, si es necesario, antes de introducir esta combinación. Control clínico, de electrolitos plasmáticos y ECG. Utilizar sustancias que no presenten el inconveniente de provocar *torsades de pointes* en presencia de hipopotasemia.

Antiinflamatorios no esteroideos (vía sistémica) incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido salicílico a dosis altas (≥ 3 g/día):

Posible reducción del efecto antihipertensivo de la indapamida. Riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados (disminución de la filtración glomerular). Hidratar al paciente; monitorizar la función renal al inicio del tratamiento.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA):

Riesgo de hipotensión súbita y/o insuficiencia renal aguda cuando se inicia el tratamiento con un IECA en presencia de depleción de sodio preexistente (particularmente en pacientes con estenosis de la arteria renal).

En hipertensión, cuando el tratamiento diurético previo puede haber causado depleción de sodio, es necesario:

- o suspender el diurético 3 días antes de iniciar el tratamiento con el IECA y reanudar con un diurético hipopotasémico si es necesario;
- o administrar dosis iniciales bajas del inhibidor de la ECA y aumentar la dosis gradualmente.

En la insuficiencia cardíaca congestiva, comenzar con una dosis muy baja de IECA, posiblemente después de una reducción de la dosis del diurético hipopotasémico concomitante.

En todos los casos, vigilar la función renal (creatinina plasmática) durante las primeras semanas de tratamiento con un IECA.

Otros compuestos causantes de hipopotasemia: anfotericina B (IV), gluco- y mineralo-corticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes.

Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo). Control del potasio plasmático y corrección en caso necesario. Debe tenerse especialmente en cuenta en caso de tratamiento digítálico concomitante. Utilizar laxantes no estimulantes.

Baclofeno:

Aumento del efecto antihipertensivo.

Hidratar al paciente; vigilar la función renal al inicio del tratamiento.

Preparados digitálicos:

La hipopotasemia y/o la hipomagnesemia predisponen a los efectos tóxicos de los digitálicos.

Controlar el potasio plasmático, el magnesio plasmático y el ECG y, si es necesario, ajustar el tratamiento.

Combinaciones que requieren especial atención

Alopurinol

El tratamiento concomitante con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Combinaciones a tener en cuenta

Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno):

Aunque las combinaciones racionales son útiles en algunos pacientes, puede producirse hipopotasemia o hiperpotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes). Debe controlarse el potasio plasmático y el ECG y, en caso necesario, revisar el tratamiento.

Metformina:

Aumento del riesgo de acidosis láctica inducida por metformina debido a la posibilidad de insuficiencia renal funcional asociada a los diuréticos y más particularmente a los diuréticos del asa. No utilizar metformina cuando la creatinina plasmática supere los 15 mg/l (135 μ mol/l) en hombres y los 12 mg/l (110 μ mol/l) en mujeres.

Medios de contraste yodados:

En caso de deshidratación causada por diuréticos, aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular cuando se utilizan dosis elevadas de medios de contraste yodados.

Rehidratación antes de la administración del compuesto yodado.

Antidepresivos tipo imipramina, neurolépticos:

Aumentan el efecto antihipertensivo y el riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Calcio (sales):

Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.

Ciclosporina, tacrolimus:

Riesgo de aumento de la creatinina plasmática sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de depleción de agua/sodio.

Corticosteroides, tetracosactida (vía sistémica):

Disminución del efecto antihipertensivo (retención de agua/sodio debida a los corticosteroides).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los 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 “Datos preclínicos sobre seguridad”.

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 niños cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 resultados de embarazos) relativos al uso de indapamida en mujeres embarazadas. La exposición prolongada a la tiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen plasmático materno, así como el flujo sanguíneo uteroplacentario, lo que puede causar una isquemia fetoplacentaria y un retraso del crecimiento.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

Valomindo no debe utilizarse durante la lactancia.

Dado que no se dispone de información sobre el uso de valsartán durante la lactancia, no se recomienda valsartán y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente durante la lactancia de un recién nacido o un niño prematuro.

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de indapamida/metabolitos en la leche materna. Podría producirse hipersensibilidad a los medicamentos derivados de las sulfonamidas e hipopotasemia. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos que se han asociado, durante la lactancia, con una disminución o incluso supresión de la lactancia.

Fertilidad:

Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho o hembra a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m² (los cálculos presuponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Los estudios sobre toxicidad reproductiva no mostraron efectos sobre la fertilidad en ratas hembras y machos (ver sección 5.3). No se prevén efectos sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Valsartán/indapamida puede causar diferentes reacciones en relación con la disminución de la presión arterial en casos individuales, especialmente al inicio del tratamiento. Al conducir vehículos o manejar máquinas debe tenerse en cuenta que pueden producirse mareos o cansancio.

4.8. Reacciones adversas

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)
- Muy raras ($< 1/10\ 000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos controlados con valsartán en pacientes adultos con hipertensión, la incidencia global de reacciones adversas (RAM) fue comparable a la de placebo y es coherente con la farmacología de valsartán. La incidencia de RAM no pareció estar relacionada con la dosis o la duración del tratamiento y tampoco mostró asociación con el sexo, la edad o la raza. Las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con valsartán, la experiencia post-comercialización y los hallazgos de laboratorio se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con el tratamiento con indapamida son hipopotasemia, reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas, en sujetos con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con parámetros clínicos o de laboratorio dependen de la dosis.

Lista tabulada de reacciones adversas

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacciones adversas	Valsartán	Indapamida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis	-	Muy rara
	Anemia aplásica	-	Muy rara
	Anemia hemolítica	-	Muy rara
	Leucopenia	-	Muy rara
	Trombocitopenia	No conocida	Muy rara
	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia	No conocida	-
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero	No conocida	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercalcemia	-	Muy rara
	Hipopotasemia (ver sección 4.4)	-	Frecuente
	Hiponatremia (ver sección 4.4)	No conocida	Poco frecuente
	Hipocloremia	-	Rara
	Hipomagnesemia	-	Rara
	Aumento del potasio sérico	No conocida	-
Trastornos del sistema nervioso	Vértigo	Poco frecuente	Rara
	Cefalea	-	Rara
	Parestesia	-	Rara
	Síncope	-	No conocida
Trastornos oculares	Miopía	-	No conocida
	Visión borrosa	-	No conocida
	Alteración visual	-	No conocida
	Glaucoma agudo de ángulo cerrado	-	No conocida
	Derrame coroideo	-	No conocida
Trastornos cardiacos	Arritmia	-	Muy rara
	Torsade de pointes (potencialmente mortal) (ver secciones 4.4 y 4.5)	-	No conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión	-	Muy rara

	Vasculitis	No conocida	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuente	-
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	-	Poco frecuente
	Náuseas	-	Rara
	Estreñimiento	-	Rara
	Sequedad de boca	-	Rara
	Pancreatitis	-	Muy rara
	Dolor abdominal	Poco frecuente	-
	Angioedema intestinal	Muy rara	-
Trastornos hepatobiliares	Elevación de los valores de la función hepática, incluido el aumento de la bilirrubina sérica.	No conocida	-
	Función hepática anormal	-	Muy rara
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).	-	No conocida
	Hepatitis	-	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de hipersensibilidad	-	Frecuente
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente
	Púrpura	-	Poco frecuente
	Angioedema	No conocida	Muy rara
	Urticaria	-	Muy rara
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	Muy rara
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muy rara
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado agudo ya establecido	-	No conocida
	Reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4)	-	No conocida
	Dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito	No conocida	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	No conocida	-
Trastornos renales y urinarios	Fallo renal	No conocida	Muy rara
	Elevación de la creatinina sérica	No conocida	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	-	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Poco frecuente	Rara
Exploraciones complementarias	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5)	-	No conocida
	Glucemia aumentada (ver sección 4.4)	-	No conocida
	Uricemia aumentada (ver sección 4.4)	-	No conocida
	Niveles elevados de enzimas hepáticas	-	No conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante los estudios de fase II y III que compararon indapamida 1,5 mg y 2,5 mg, el análisis de potasio plasmático mostró un efecto dosis-dependiente de indapamida:

- Indapamida 1,5 mg: se observaron valores de potasio plasmático <3,4 mmol/l en el 10% de los pacientes y <3,2 mmol/l en el 4% de los pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, el descenso medio del potasio plasmático fue de 0,23 mmol/l.
- Indapamida 2,5 mg: se observaron valores de potasio plasmático <3,4 mmol/l en el 25% de los pacientes y <3,2 mmol/l en el 10% de los pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, el descenso medio del potasio plasmático fue de 0,41 mmol/l.

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

Valsartán

La sobredosis por valsartán puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de conocimiento, colapso circulatorio y/o shock.

Indapamida

Se ha observado que la indapamida carece de toxicidad a dosis de hasta 40 mg, es decir, 27 veces la dosis terapéutica.

Los signos de intoxicación aguda se manifiestan, sobre todo, como trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipopotasemia). A nivel clínico, es posible la aparición de náuseas, vómitos, hipotensión, calambres, vértigo, somnolencia, confusión, poliuria u oliguria posiblemente hasta el punto de anuria (debida a hipovolemia).

Tratamiento

Valsartán

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 se instaurarán medidas de corrección del volumen sanguíneo.

Es poco probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

Indapamida

Las medidas iniciales consisten en la eliminación rápida de la(s) sustancia(s) ingerida(s) mediante lavado gástrico y/o administración de carbón activo, seguida del restablecimiento del equilibrio hidroelectrolítico a la normalidad en un centro especializado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA), combinaciones, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA) y diuréticos, código ATC: C09CA03.

Valsartán

Mecanismo de acción:

Valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo 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 de importancia en la regulación cardiovascular.

Efectos farmacodinámicos

Valsartán no inhibe la ECA (también conocida como quinasa 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 ($P < 0,05$).

Indapamida

Mecanismo de acción

La indapamida es un derivado de la sulfonamida con un anillo indol, farmacológicamente relacionado con los diuréticos tiazídicos, que actúa mediante la inhibición de la reabsorción de sodio en el segmento cortical de dilución.

Efectos farmacodinámicos

Indapamida aumenta la excreción urinaria de sodio y cloruros y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, con lo que aumenta la diuresis y ejerce un efecto antihipertensivo.

Eficacia clínica y seguridad

Valsartán

La administración de valsartán a pacientes hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca.

Cuando se administra una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas en la mayoría de los pacientes 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, el efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas, y los efectos máximos se alcanzan en 4 semanas y se mantienen 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.

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 ECA con un ARAII.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados son también apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.

En consecuencia, los inhibidores de la ECA y ARAII 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 aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII 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 aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron reacciones adversas y reacciones adversas graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

Indapamida

Los estudios de fases II y III en los que se ha usado en forma de monoterapia han demostrado un efecto antihipertensivo de 24 horas de duración. Este efecto estaba presente a dosis en las que el efecto diurético era de intensidad leve.

La actividad antihipertensiva de la indapamida está relacionada con una mejoría de la distensibilidad arterial y una reducción de la resistencia arteriolar y periférica total.

La indapamida disminuye la hipertrofia ventricular izquierda.

La tiazida y los diuréticos relacionados tienen un efecto terapéutico máximo que se mantiene constante a partir de cierta dosis, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. La dosis no deberá aumentarse si el tratamiento es ineficaz.

Se ha constatado también, a corto, medio y largo plazo en pacientes hipertensos, que la indapamida:

- no interfiere con el metabolismo de los lípidos: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL;
- no interfiere con el metabolismo de los carbohidratos, ni siquiera en los pacientes hipertensos diabéticos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Valsartán

Absorción

Tras la administración oral de valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán en 2–4 horas con los comprimidos y 1-2 horas con la formulación de la solución. La biodisponibilidad absoluta media es del 23% y 39% con los comprimidos y la formulación de la solución, respectivamente. La exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de valsartán son aproximadamente 1,7 y 2,2 veces mayores con la solución que con los comprimidos.

La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, 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 extensamente a los tejidos. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94–97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación

Valsartán no se biotransforma extensamente, 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 por excreción biliar en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y por vía renal 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.

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.

Insuficiencia renal

Como cabe esperar de un medicamento cuyo aclaramiento renal representa únicamente el 30% del aclaramiento plasmático total, no se observa correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán. Por consiguiente, no se precisa ningún ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 10 ml/min). Actualmente no existe experiencia acerca del uso seguro en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis, por lo que valsartán debe utilizarse con precaución en dichos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4). Valsartán presenta una elevada unión a las proteínas plasmáticas y no es probable que se elimine mediante diálisis.

Insuficiencia hepática

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se elimina en la bilis, principalmente de forma inalterada. Valsartán no sufre una biotransformación significativa. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se observó una duplicación de la exposición (AUC) en comparación con los sujetos sanos. No obstante, no se observó correlación entre la concentración plasmática de valsartán y el grado de alteración de la función hepática. Valsartán no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Indapamida

Absorción

La fracción de indapamida liberada se absorbe rápida y totalmente en el tracto digestivo. La ingestión de alimentos aumenta levemente la rapidez de absorción, pero no influyen sobre la cantidad de fármaco absorbido. La concentración sérica máxima después de una dosis única se alcanza aproximadamente 12 horas después de la ingestión; la administración repetida reduce la variación en las concentraciones séricas entre dos tomas. Existe una variabilidad intraindividual.

Distribución

La unión de la indapamida a las proteínas plasmáticas es del 79%. Su semivida de eliminación del plasma es de 14 a 24 horas (media: 18 horas). El estado de equilibrio se alcanza después de 7 días. La administración repetida no produce acumulación.

Eliminación

La indapamida se metaboliza ampliamente en el hígado; menos del 7% de la dosis se excreta como fármaco inalterado. Los metabolitos inactivos se excretan en la orina (70% de la dosis) y en las heces (23% de la dosis).

Población especial

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de indapamida no se modifican en los pacientes con insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Valsartán

Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico no revelan ningún riesgo específico en humanos.

En ratas, 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) de la descendencia (ver sección 4.6). Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento de la urea plasmática e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En títis, a dosis similares, los cambios fueron semejantes, aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía con aumento de la urea y de la creatinina.

También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en títis. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

Indapamida

Indapamida ha dado resultados negativos en las pruebas relativas a las propiedades mutagénicas y carcinogénicas.

Las dosis más altas administradas por vía oral a diferentes especies animales (40 a 8000 veces la dosis terapéuticas) han mostrado una exacerbación de las propiedades diuréticas de la indapamida. Los principales síntomas de intoxicación durante los estudios de toxicidad aguda con indapamida administrada por vía intravenosa o intraperitoneal estuvieron relacionados con el efecto farmacológico de la indapamida, es decir, bradipnea y vasodilatación periférica.

Los estudios sobre toxicidad reproductiva no han mostrado embriotoxicidad ni teratogeneidad.

No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Capa de valsartán

Celulosa microcristalina

Crospovidona

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Capa de indapamida
Celulosa microcristalina
Manitol
Hipromelosa
Sílice colidal anhidra
Estearato de magnesio
Carbómeros
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 o 100 comprimidos de liberación modificada, en una caja.

Blíster (OPA/Al/PVC//Al) calendarizado: 14, 28, 56 o 84 comprimidos de liberación modificada, en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.170

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

Abril 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).