

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 80 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.  
Cada comprimido contiene 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.  
Cada comprimido contiene 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.  
Cada comprimido contiene 320 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.  
Cada comprimido 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 Sandoz 80 mg/12,5 mg

Comprimido recubierto con película, de color naranja claro, ovalado, ligeramente convexo y con la marca impresa (troquelada) “HGH” por un lado y “CG” en la cara contraria.

Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 160 mg/12,5 mg

Comprimido recubierto con película, de color rojo oscuro, ovalado ligeramente convexo y con la marca impresa (troquelada) “HHH” por un lado y “CG” en la cara contraria.

Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 160 mg/25 mg

Comprimido recubierto con película, de color naranja oscuro, ovalado, ligeramente convexo, y con la marca impresa (troquelada) “HXH” por un lado y “NVR” en la cara contraria.

Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 320 mg/12,5 mg

Comprimido recubierto con película, de color rosa, ovalado con los bordes biselados, con la marca impresa (troquelada) “NVR” en una cara y “HIL” en la cara contraria.

Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 320 mg/25 mg

Comprimido recubierto con película, de color amarillo, ovalado con los bordes biselados, con la marca impresa (troquelada) “NVR” en una cara y “CTI” en la cara contraria.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos.

La combinación de dosis fija Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 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 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 320 mg/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida.

El efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas.

En la mayoría de pacientes, los efectos máximos se observan en 4 semanas. Sin embargo, en algunos pacientes pueden necesitarse 4-8 semanas de tratamiento. Esto debe tenerse en cuenta durante el ajuste de la dosis.

El tratamiento con un antihipertensivo adicional o alternativo, puede ser considerado cuando no hay efecto adicional relevante con el valsartán/hidroclorotiazida 320 mg/25mg después de 8 semanas. (Ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Índice de Filtración Glomerular (GFR)  $\geq$  30 ml/min). Debido al componente hidroclorotiazida, valsartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (GFR  $<$  30 ml/min) y anuria (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg (ver sección 4.4). No es necesario el ajuste de dosis de hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Debido a su contenido en 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).

#### *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 Sandoz puede tomarse con o sin comida y debe administrarse con agua.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros medicamentos derivados de la sulfonamida o a alguno de los excipientes descritos 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 (índice de filtración glomerular  $1,73 \text{ m}^2$ ), anuria,
- hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática,
- el uso concomitante de Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz con medicamentos que contienen aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver secciones 4.4 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.). Deberán monitorizarse los niveles de potasio convenientemente.

##### *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 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.

Tanto pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, así 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 crónica grave u otras situaciones clínicas con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La evaluación de pacientes con fallo cardíaco o infarto de post miocardio siempre debe incluir una 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  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (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 las pequeñas alteraciones de fluidos y balance electrolítico pueden producir coma hepático.

#### Historial de angioedema

Se ha detectado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y la glotis, produciendo obstrucción de las vías aéreas y/o hinchazón de la cara, labios, faringe, y/o lengua en pacientes tratados con valsartán; alguno de estos pacientes experimentó previamente angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la ECA. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con valsartán en pacientes que desarrollan angioedema, y no debe readministrarse valsartán/hidroclorotiazida (ver sección 4.8).

#### Lupus eritematoso sistémico

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

#### Otras alteraciones metabólicas

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales.

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

#### Fotosensibilidad

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

### Embarazo

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

Se deberá tener precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

### Derrame coroideo, glaucoma agudo de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen inicio agudo de la disminución de la agudeza visual acuosidad o dolor ocular y normalmente se produce entre unas horas y una semana después de comenzar con el medicamento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente.

El tratamiento principal es interrumpir hidroclorotiazida lo antes posible. Puede ser necesario considerar tratamiento médico o quirúrgico inmediato si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a penicilinas o sulfonamidas.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver 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 monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

### Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

## Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar valsartán/hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

### 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 litio con inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida. Debido a que el aclaramiento renal del litio se reduce por las tiazidas, el riesgo de toxicidad por litio puede ser presuntamente incrementado con valsartán/hidroclorotiazida. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

##### Uso concomitante que requiere precaución

###### *Otros agentes antihipertensivos*

Valsartán/hidroclorotiazida puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p. ej. guanetidina, metildopa, vasodilatadores, IECA, BRAs, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio y DRIs).

###### *Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina)*

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras que no es suficiente para descartar su uso. El significado clínico de este efecto es incierto y no es suficiente para excluir 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 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 ARBs, IECAs o aliskirén*

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver 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 resultados de los estudios in vitro con tejido de hígado humano demuestran que valsartán es sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1/OATP1B3 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La co-administración de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o el transportador de eflujo (ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica de valsartán.

#### *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 al nivel de potasio.* El efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida puede verse aumentado por la administración simultánea de diuréticos cal 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 de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.

#### *Medicamentos que afectan a los niveles de sodio en suero*

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

#### *Glucósidos digitálicos*

La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos indeseados, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos.

#### *Sales de calcio y vitamina D*

La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de diuréticos tipo tiazidas con sales de calcio puede producir hipercalcemia en pacientes pre-dispuestos a hipercalcemia (por ejemplo hiperparatiroidismo, malignidad o estados mediados por vitamina D) aumentando la reabsorción de calcio tubular.

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

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

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

### *Betabloqueantes y diazóxido*

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

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

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de la medicación uricosúrica ya que 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 motilidad gástrica*

La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos (por ejemplo atropina, biperideno), aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Conversamente, se anticipa que los medicamentos procinéticos tales como cisaprida pueden disminuir la disponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.

### *Amantadina*

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

### *Resinas de intercambio iónico*

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, se ve disminuida por colestiramina o colestipol. Esto puede producir un efecto sub-terapéutico de las tiazidas diuréticas.

Aun así, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resinas tales como hidroclorotiazida si se administra al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de resinas, se podría minimizar la interacción potencialmente.

### *Agentes citotóxicos)*

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

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

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

### *Ciclosporina*

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

### *Alcohol, barbitúricos y narcóticos*

La administración simultánea de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen efecto hipotensor (por ejemplo reduciendo la actividad del sistema nervioso central simpático o la actividad vasodilatadora directa) pueden producir 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 de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.



## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

#### *Valsartán*

No se recomienda el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII) durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de ARAII durante el segundo y tercer 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 antagonistas de los receptores de angiotensina II (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. En base al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placental del feto y originar efectos fetales y neonatales, como 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 pequeñas cantidades. Las tiazidas en altas dosis producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche. 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.

### Fertilidad

No hay información sobre los efectos de valsartán o hidroclorotiazida en la fertilidad.

### Embarazo

## 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.



Frecuencia no conocida	Disminución de los niveles de hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuencia no conocida	Otras reacciones de hipersensibilidad/alérgicas incluyendo enfermedad del suero
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles séricos de potasio
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes	Vértigo
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuencia no conocida	Vasculitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Poco frecuentes	Dolor abdominal
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuencia no conocida	Angioedema, dermatitis bullosa, rash, prurito
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal

*Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas con hidroclorotiazida*

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

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Raras	Trombocitopenia, a veces con púrpura
Muy raras	Agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, fallo de la médula ósea
Frecuencia no conocida	Anemia aplásica
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Hipopotasemia, aumento de los lípidos sanguíneos (principalmente a dosis altas)
Frecuentes	Hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia
Raras	Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria, empeoramiento del estado metabólico diabético.
Muy raras	Alcalosis hipoclorémica
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Raras	Depresión, alteraciones del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Raras	Dolor de cabeza, mareo, parestesia
<b>Trastornos oculares</b>	
Raras	Alteraciones visuales
Frecuencia no conocida	Glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Raras	Arritmias cardiacas
<b>Trastornos vasculares</b>	

Frecuentes		Hipotensión postural
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Muy raras		Distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4).
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Frecuentes		Pérdida de apetito, ligeras náuseas y vómitos
Raras		Estreñimiento, molestias gastrointestinales, diarrea.
Muy raras		Pancreatitis
<b>Trastornos hepato biliares</b>		
Raras		Colestasis intrahepática o ictericia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Frecuencia no conocida		Insuficiencia renal, fallo renal agudo
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
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
<b>Trastornos generales y del lugar de administración</b>		
Frecuencia no conocida		Pirexia, astenia
<b>Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo</b>		
Frecuencia no conocida		Espasmos musculares
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		
Frecuentes		Impotencia
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>		
Frecuencia no conocida		Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)*

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

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano Website: [www.notificaram.es](http://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 se deberá administrar rápidamente suplementos de sal y de volumen.

Valsartán no puede eliminarse por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, sin embargo, 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

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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  mmHg) con 80/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (64%) en comparación con placebo (29%) e hidroclorotiazida (41%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 12,5 mg de hidroclorotiazida, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (12,4/7,5 mmHg) 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

$\geq 20$  mmHg o reducción de la PAD  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  mmHg) con 160/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida (81%) y 160/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (76%) en comparación con placebo (29%) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (41%), 25 mg de hidroclorotiazida (54%), y 160 mg de valsartán (59%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 320 mg de valsartán, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 320/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida (15,4/10,4 mmHg) y 320/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (13,6/9,7 mmHg) en comparación con 320 mg de valsartán (6,1/5,8 mmHg).

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

En un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) y 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación con placebo (7,0/5,9 mmHg) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (11,1/9,0 mmHg), 25 mg de hidroclorotiazida (14,5/10,8 mmHg) y 320 mg de valsartán (13,7/11,3 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica  $< 90$  mmHg o reducción  $\geq 10$  mmHg) con 320/25 mg (85%) y 320/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (83%) en comparación con placebo (45%) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (60%), 25 mg de hidroclorotiazida (66%), y 320 mg de valsartán (69%).

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

Actualmente se desconocen los efectos beneficiosos de valsartán en combinación con hidroclorotiazida sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

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

## Valsartán

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

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 ( $P < 0,05$ ).

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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodipino: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), presión arterial normal o elevada y función renal conservada (creatinina en sangre  $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). A las 24 semanas, la EUA se redujo ( $p < 0,001$ ) en un 42% (-24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; IC del 95%: -40,4 al -19,1) con valsartán y aproximadamente en un 3% (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 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 *valsartán-hidroclorotiazida 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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) y función renal conservada (creatinina sérica media = 80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). 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.

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

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño 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 farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

### Hidroclorotiazida

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  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , tal vez compitiendo por el lugar del  $\text{Cl}^-$ , por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico. El enlace renina-aldosterona está mediado por la angiotensina II, de manera que con la administración concomitante de valsartán, la reducción de potasio sérico es menos marcada que la observada con la monoterapia con hidroclorotiazida.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ ( $\geq 50.000$  mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas ( $\sim 25.000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\sim 100.000$  mg) (ver también sección 4.4).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Valsartán/hidroclorotiazida

La disponibilidad sistémica de hidroclorotiazida disminuye en aproximadamente un 30% al administrarse concomitantemente con valsartán. La cinética de valsartán no se modifica de manera marcada con la administración concomitante de hidroclorotiazida. Esta interacción 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 es rápida ( $t_{\text{max}}$  de aprox. 2 horas. El aumento en el AUC media es lineal y proporcional a la dosis en el rango terapéutico. El efecto de la comida en la absorción de hidroclorotiazida su lo hay, tiene poco significado clínico. La biodisponibilidad aguda de hidroclorotiazida es del 70 % tras la administración oral.

#### *Distribución*

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

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

#### *Eliminación*

La hidroclorotiazida se elimina predominantemente sin modificarse. Hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media de 1 a 15 horas en la fase terminal de eliminación. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida en las dosis repetidas, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

### Poblaciones especiales

#### *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 que se disponen sugieren que el aclaramiento sistémico de 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 volumen de filtración glomerular de 30–70 ml/min con la dosis recomendada de valsartán/hidroclorotiazida.

No se disponen de datos de valsartán/hidroclorotiazida administrado en pacientes con insuficiencia renal grave (volumen de filtración glomerular <30 ml/min) ni en pacientes sometidos a diálisis. Valsartán presenta una elevada unión a las proteínas plasmáticas y no puede eliminarse por diálisis, mientras que hidroclorotiazida sí.

En presencia de insuficiencia renal, los niveles plasmáticos medios y valores del AUC de hidroclorotiazida se ven aumentados y la velocidad de excreción se ve reducida. En pacientes con insuficiencia renal de media a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces el AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces en el AUC. Hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia hepática*

En un ensayo farmacocinético en pacientes con disfunción hepática leve (n=6) a moderada (n=5), la exposición a valsartán ha demostrado un aumento de aproximadamente el doble en comparación con voluntarios sanos (ver secciones 4.2 y 4.4). No se dispone de datos sobre el uso de valsartán en pacientes con disfunción hepática grave (ver sección 4.3). La enfermedad hepática no afecta de forma significativa la farmacocinética de 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>. (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60-kg).

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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>. (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

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/m<sup>2</sup>. Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 18 y 73 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m<sup>2</sup>. (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60-kg).

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 de valsartán (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) en la descendencia (ver sección 4.6). Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (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 microcristalina  
Crospovidona  
Estearato de magnesio  
Sílice coloidal anhidra

#### Recubrimiento:

*Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 80 mg/12,5 mg*  
Hipromelosa  
Macrogol 8000  
Talco  
Dióxido de titanio (E171).  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

*Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 160 mg/12,5 mg*  
Hipromelosa  
Macrogol 8000  
Talco  
Dióxido de titanio (E171).  
Óxido de hierro rojo (E172)

*Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 160mg/25 mg*

Hipromelosa

Macrogol 4000

Talco

Dióxido de titanio (E171).

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

*Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 320mg/12,5 mg*

Hipromelosa

Macrogol 4000

Talco

Dióxido de titanio (E171).

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

*Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 320mg/25 mg*

Hipromelosa

Macrogol 4000

Talco

Dióxido de titanio (E171).

Óxido de hierro amarillo (E172)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

*Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 80 mg/12,5 mg; 160 mg/12,5 mg; 160 mg/25mg*

Blíster PVC/PVDC/AL

Blíster PVC/PE/PVDC/AL

Blíster PA/AL/PVC/AL

Pueden contener 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 o 280 comprimidos recubiertos con película

*Valsartán/-Hidroclorotiazida Sandoz 320 mg/12,5 mg; 320 mg/25 mg*

Blíster PVC/PVDC/AL

Blíster PA/AL/PVC/AL

Pueden contener 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 o 280 comprimidos recubiertos con película

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**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: : 72.643  
Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72.644  
Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72.645  
Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 320 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72.646  
Valsartán/Hidroclorotiazida Sandoz 320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72.647

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

28/04/2010

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

03/2022