

VALSARTÁN + HIDROCLOROTIAZIDA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valsartán 80 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg tabletas recubiertas
 Valsartán 160 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg tabletas recubiertas
 Valsartán 160 mg + Hidroclorotiazida 25 mg tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Valsartán 80 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg

Cada tableta recubierta contiene:

Valsartán 80 mg

Hidroclorotiazida 12.5 mg.

Excipientes c.s

Contiene 0.011 mg de pigmento amarillo nº.5 (tartrazina) y 44.3 mg de lactosa.

Valsartán 160 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg

Cada tableta recubierta contiene:

Valsartán 160 mg

Hidroclorotiazida 12.5 mg.

Excipientes c.s

Valsartán 160 mg + Hidroclorotiazida 25 mg

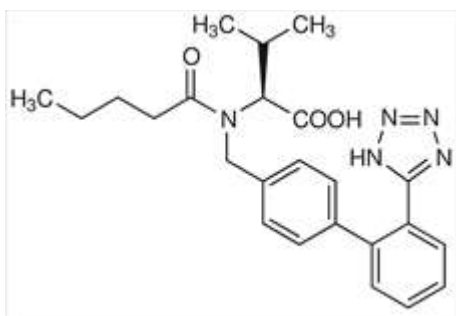
Cada tableta recubierta contiene:

Valsartán 160 mg

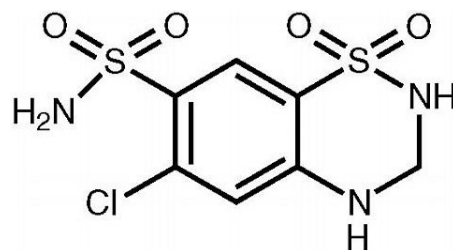
Hidroclorotiazida 25 mg.

Excipientes c.s

Contiene 88.6 mg de lactosa.



N-[p-(o-1H-Tetrazol-5-ilfenil) benzil]-N-valeril-L-valina



-cloro-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzothiadiazina-7-sulfonamida

3. FORMA FARMACÉUTICA

PI: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
 REC_80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L
 Clean: VV-LBL-0192982
 Annotated: VV-LBL-0192983

PIL ASOCIADO: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
 REC_80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L
 Clean: VV-LBL-0192984
 Annotated: VV-LBL-0192985

	INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
---	---------------------------------

Valsartán + Hidroclorotiazida se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Valsartán + Hidroclorotiazida es una tableta recubierta 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 de Valsartán y 25 mg 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.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (la tasa de filtración glomerular (TFG) ≥ 30 mL/min). Debido al componente hidroclorotiazida, Valsartán/Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min) y anuria (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). El uso concomitante de valsartán con aliskireno está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1.73 m²) (ver sección 4.3).

Diabetes Mellitus:

El uso concomitante de valsartán con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (ver sección 4.3)

Insuficiencia hepática:

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

PI: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB REC: 80MG+12.5MG_160MG+12.5MG_160MG+25MG_PI_L Clean: VV-LBL-0192982 Annotated: VV-LBL-0192983	PIL ASOCIADO: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB REC: 80MG+12.5MG_160MG+12.5MG_160MG+25MG_PI_L Clean: VV-LBL-0192984 Annotated: VV-LBL-0192985
---	---

	INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
---	---------------------------------

pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Debido al componente valsartán, Valsartán/Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o con cirrosis biliar y colestasis (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

Vía de administración: ORAL

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a valsartán, hidroclorotiazida, otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes del producto (ver sección 6.1.).
- Embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Anuria.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min).
- Hipopotasemia refractaria.
- Hiponatremia.
- Hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética

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

PI: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB REC: 80MG+12.5MG_160MG+12.5MG_160MG+25MG_PI_L Clean: VV-LBL-0192982 Annotated: VV-LBL-0192983	PIL ASOCIADO: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB REC: 80MG+12.5MG_160MG+12.5MG_160MG+25MG_PIL_L Clean: VV-LBL-0192984 Annotated: VV-LBL-0192985
---	--

	INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
---	---------------------------------

de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Hidroclorotiazida

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

El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede conducir a una hipomagnesemia. La excreción de calcio disminuye con los diuréticos tiazídicos, lo que puede dar lugar a hipercalcemia. Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados en aquellos pacientes sometidos a un tratamiento con diuréticos

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

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

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

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

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensinaaldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. En los pacientes con insuficiencia cardíaca o tras un infarto de miocardio, debería incluirse siempre la evaluación de la función renal. No se ha establecido el uso de valsartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia cardíaca 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.

PI: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB REC: 80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L Clean: VV-LBL-0192982 Annotated: VV-LBL-0192983	PIL ASOCIADO: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB REC: 80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PIL_L Clean: VV-LBL-0192984 Annotated: VV-LBL-0192985
---	--

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

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

Insuficiencia renal

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

El uso concomitante de ARA II incluyendo valsartán ó IECAs con aliskireno está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1.73m²) (ver secciones 4.3 y 4.5).

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, deberían utilizarse con precaución en pacientes con función hepática insuficiente o enfermedad hepática progresiva, ya que mínimas alteraciones de los fluidos y en el balance de los electrolitos puede provocar un coma hepático.

Antecedentes de angioedema

En pacientes tratados con valsartán se han comunicado casos de angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes previamente experimentaron angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la ECA.

La administración con Valsartán/Hidroclorotiazida debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y Valsartán/Hidroclorotiazida no debe volver a administrarse en estos pacientes (ver sección 4.8).

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

	INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
---	---------------------------------

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. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los (ARAI), las pacientes que estén planificando quedar 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 ARAI y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

General

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

Glaucoma de ángulo cerrado agudo y/o miopía aguda:

La hidroclorotiazida es una sulfonamida. La sulfonamida o los fármacos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que puede resultar en una miopía aguda y/o un glaucoma de ángulo cerrado agudo. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o un dolor ocular y, de forma característica, sucede durante un periodo de tiempo que oscila entre varias horas y semanas tras el inicio de la administración del fármaco. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión.

El tratamiento principal consiste en la interrupción inmediata de la hidroclorotiazida. Si no se logra controlar la presión intraocular podría ser necesario considerar sin demora un tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo de aparición de un glaucoma de ángulo cerrado agudo se pueden incluir los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o la penicilina. (Ver sección 4.8).

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

Se han notificado hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en pacientes susceptibles, especialmente al combinar medicamentos que afectan este sistema.

Por ello, no se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de aliskireno con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA).

El uso de aliskireno en combinación con Valsartán/Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1.73m²) (ver sección 4.3).

PI: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB REC: 80MG+12.5MG_160MG+12.5MG_160MG+25MG_PI_L Clean: VV-LBL-0192982 Annotated: VV-LBL-0192983	PIL ASOCIADO: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB REC: 80MG+12.5MG_160MG+12.5MG_160MG+25MG_PI_L Clean: VV-LBL-0192984 Annotated: VV-LBL-0192985
---	---



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Uso en deportistas

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

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).

Población pediátrica

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por ello Valsartán/Hidroclorotiazida no está recomendado en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Al igual que en los adultos, Valsartán/Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 4.3 y 5.2). En pacientes pediátricos con insuficiencia hepática de leve a moderada, se dispone de una limitada experiencia clínica con Valsartán/Hidroclorotiazida.

Advertencia sobre excipientes

Valsartán + Hidroclorotiazida 80 mg/ 12,5 mg y Valsartán + Hidroclorotiazida 160 mg/ 25 mg tabletas recubiertas contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia a lactosa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Valsartán + Hidroclorotiazida 80 mg/ 12,5 mg tabletas recubiertas puede producir reacciones alérgicas (tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico) porque contiene tartrazina. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones relacionadas con valsartán e hidroclorotiazida

PI: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
REC_80MG+12.5MG_160MG+12.5MG_160MG+25MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0192982
Annotated: VV-LBL-0192983

PIL ASOCIADO: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
REC_80MG+12.5MG_160MG+12.5MG_160MG+25MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0192984
Annotated: VV-LBL-0192985



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Uso concomitante no recomendado:

Litio: Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida. Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con Valsartán/Hidroclorotiazida. Debido a la ausencia de experiencia en el uso concomitante de Valsartán y litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante que requiere precaución

Otros agentes antihipertensivos

Valsartán/Hidroclorotiazida puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p. ej. guanetidina, metildopa, vasodilatadores, IECA, ARA II, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio e inhibidores de la recaptación de dopamina).

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina)

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras. La relevancia clínica de este efecto es incierta y no es suficiente para descartar su uso.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos

Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los antagonistas de la angiotensina II y de la hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de Valsartán/Hidroclorotiazida 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

El bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina (SRA) con ARAII, IECAs o aliskireno

Se requiere precaución en la co-administración de los ARAII, incluyendo valsartán con otros agentes que bloquean el SRAA tales como IECAs o aliskireno (ver sección 4.4).

Datos disponibles han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensinaaldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno 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.

El uso concomitante de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI), incluyendo valsartán o de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1.73m²).

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

PI: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
REC_80MG+12.5MG_160MG+12.5MG_160MG+25MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0192982
Annotated: VV-LBL-0192983

PIL ASOCIADO: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
REC_80MG+12.5MG_160MG+12.5MG_160MG+25MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0192984
Annotated: VV-LBL-0192985



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

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

Transportadores

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

No interacción

En datos disponibles 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 sérico.

El efecto hipopotasémico de la hidroclorotiazida puede verse aumentado con la administración concomitante de diuréticos calurético, corticosteroides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido acetilsalicílico y sus derivados.

Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de hidroclorotiazida-valsartán (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 con antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y con algunos antipsicóticos.

Medicamentos que afectan al nivel sérico de sodio.

El efecto hiponatremico de los diuréticos puede ser intensificado por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en la administración prolongada de estos medicamentos.

Glucósidos digitálicos

La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos indeseados, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos (ver sección 4.4).

Sales de calcio y vitamina D

PI: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
REC_80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0192982
Annotated: VV-LBL-0192983

PIL ASOCIADO: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
REC_80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0192984
Annotated: VV-LBL-0192985

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

Agentes antidiabéticos (agentes orales e insulina)

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

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

Betabloqueantes y diazóxido

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

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol) Puede ser necesario un ajuste de la dosis de la medicación uricosúrica ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticolinérgicos 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. Por el contrario, se prevé que los medicamentos procinéticos tales como cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos del tipo tiazidas.

Amantadina

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

Resinas de intercambio iónico

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, disminuyen con colestiramina y colestipol. Esto podría resultar en un efecto sub-terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, espaciando la dosis de hidroclorotiazida y resinas administrando la hidroclorotiazida como mínimo 4 horas antes y 6 horas después de la administración de resinas, potencialmente se podría minimizar esta interacción.

Agentes citotóxicos

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



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

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

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

Ciclosporina

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

Alcohol, barbitúricos y narcóticos

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

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

Está contraindicado el uso de Valsartán/Hidroclorotiazida durante el embarazo.

Valsartán

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 la Angiotensina II (ARAI) 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 quedar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a los ARAII durante el embarazo 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).

PI: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
REC_80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0192982
Annotated: VV-LBL-0192983

PIL ASOCIADO: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
REC_80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0192984
Annotated: VV-LBL-0192985

Si se produce una exposición a ARAII en el embarazo 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 en el 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 también secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida

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

El uso de Valsartán+ Hidroclorotiazida está contraindicado en el embarazo.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas clasificadas por sistemas de órganos y se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: 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).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):

Frecuencia «no conocida»: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Descripción de determinadas reacciones adversas

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

	INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
---	---------------------------------

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas con valsartán/hidroclorotiazida.

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	Muy rara	Mareo
	Poco frecuente	Parestesia
	No conocida	Síncope
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinnitus
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos
	No conocida	Edema pulmonar de origen no cardiogénico
Trastornos gastrointestinales	Muy rara	Diarrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia
	Muy rara	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Deterioro de la función renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Fatiga
Exploraciones complementarias	No conocida	Aumento de los niveles séricos de ácido úrico, Aumento de la creatinina y de la bilirrubina en suero, Hipopotasemia, hiponatremia, Elevación de los niveles del nitrógeno ureico en sangre, Neutropenia

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas con valsartán

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Disminución de los niveles de hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Otras reacciones de hipersensibilidad/alérgicas incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Aumento de los niveles séricos de potasio, hiponatremia
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Vasculitis
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Elevación de los valores de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Angioedema, dermatitis bullosa, rash, prurito
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Insuficiencia renal

PI: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
REC_80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0192982
Annotated: VV-LBL-0192983

PIL ASOCIADO: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
REC_80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0192984
Annotated: VV-LBL-0192985

	INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
---	---------------------------------

Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas con hidroclorotiazida

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

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Trombocitopenia, a veces con púrpura
	Muy rara	Agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, fallo de la médula ósea
	No conocida	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico	Muy rara	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Hipopotasemia, aumento de los niveles de lípidos en sangre (principalmente a altas dosis)
	Frecuente	Hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia
	Rara	Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y empeoramiento del metabolismo glucémico
	Muy rara	Alcalosis hipoclorémica
Trastornos psiquiátricos	Rara	Depresión, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Dolor de cabeza, mareos, parestesia
Trastornos cardíacos	Rara	Arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión postural
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy rara	Distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Pérdida de apetito, ligeras náuseas y vómitos
	Rara	Estreñimiento, molestias gastrointestinales, diarrea
	Muy rara	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Rara	Colestasis intrahepática o ictericia
Trastornos oculares	Rara	Deterioro visual
	Frecuencia no conocida	Glaucoma de ángulo cerrado agudo y / o miopía aguda.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Urticaria y otras formas de erupción cutánea
	Rara	Fotosensibilización
	Muy rara	Vasculitis necrotizante y necrosis tóxica epidérmica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo

	INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
---	---------------------------------

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
	No conocida	Eritema multiforme, cáncer de piel no-melanoma (carcinoma baso celular y carcinoma de células escamosas).
Trastornos musculares y del tejido conectivo	No conocida	Espasmo muscular
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Disfunción renal, insuficiencia renal aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Impotencia
Trastornos generales y en el lugar de la administración	No conocida	Pirexia, astenia

Tabla 4. Después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca (sólo en pacientes adultos)

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hiperpotasemia
	No conocida	Aumento del potasio sérico, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareos, mareo postural
	Poco Frecuente	Síncope, cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	Poco Frecuente	Vértigo
Trastornos cardíacos	Poco Frecuente	Insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión, hipotensión ortostática
	Frecuencia no conocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco Frecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	Poco Frecuente	Náuseas, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco Frecuente	Angioedema
	Frecuencia no conocida	Dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia no conocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia y deterioro renal
	Poco Frecuente	Insuficiencia renal aguda, elevación de la creatinina sérica
	Frecuencia no conocida	Aumento del nitrógeno ureico en sangre

	INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
---	---------------------------------

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco Frecuente	Astenia, fatiga

4.9. Sobredosis

Síntomas

La sobredosis por valsartán puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de conocimiento, colapso circulatorio y/o shock. Además, los siguientes signos y síntomas pueden presentarse debido a una sobredosis por el componente hidroclorotiazida: náuseas, somnolencia, hipovolemia, y alteraciones electrolíticas asociadas con arritmias cardíacas y espasmos musculares.

Tratamiento

Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas; siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio. Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y deben administrarse rápidamente suplementos de sal y de volumen. Valsartán no puede eliminarse por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, pero la hidroclorotiazida sí puede depurarse por diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina, Antagonistas de angiotensina II con diuréticos, valsartán y diuréticos.

Código ATC: C09D A03.

Valsartán

Valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT₁, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT₁ con valsartán pueden estimular al receptor AT₂ que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT₁. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT₁ y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

Valsartán no inhibe la ECA, también conocida como quininasa II, que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En estudios en que se compara valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca es 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 pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del estudio 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 ($P < 0,05$).

PI: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB REC: 80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L Clean: VV-LBL-0192982 Annotated: VV-LBL-0192983	PIL ASOCIADO: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB REC: 80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L Clean: VV-LBL-0192984 Annotated: VV-LBL-0192985
---	---

La administración de valsartán a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca. En la mayoría de pacientes, tras la administración de una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la 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.

Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente en el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal.

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Valsartán/hidroclorotiazida

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

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_{máx}) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán han sido similares a la medicación en ayunas y con alimentos. 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 hidroxil 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 ($t_{1/2\alpha} < 1\text{ h}$ 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 la hidroclorotiazida es rápida (t_{max} de aprox. 2 horas). Después de una dosis oral, el aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis en el rango terapéutico.

El efecto de la comida en la absorción de la hidroclorotiazida, si existe, tiene una importancia clínica mínima. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 70%.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

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. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edades avanzadas tanto sanas como hipertensas.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) de 30–70 mL/min con la dosis recomendada de Valsartán/Hidroclorotiazida.

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

En presencia de insuficiencia renal, la media de los niveles plasmáticos y los valores de AUC de hidroclorotiazida están aumentados y el grado de excreción urinaria está reducido. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se ha observado que el AUC de hidroclorotiazida está aumentada 3 veces. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado que el AUC de hidroclorotiazida está aumentada 8 veces. Hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

En pacientes con disfunción hepática leve a moderada, la exposición a valsartán ha aumentado aproximadamente el doble en comparación con pacientes sanos (ver secciones 4.2 y 4.4).

PI: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
REC_80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0192982
Annotated: VV-LBL-0192983

PIL ASOCIADO: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
REC_80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0192984
Annotated: VV-LBL-0192985



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

No se dispone de datos sobre el uso de valsartán en pacientes con disfunción hepática grave (ver sección 4.3). La enfermedad hepática no afecta de forma significativa la farmacocinética de la hidroclorotiazida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad potencial de valsartán + hidroclorotiazida tras la administración oral en ratas y monos titís en estudios de hasta seis meses de duración. No muestran hallazgos que excluyan su uso a dosis terapéuticas en el hombre.

Los cambios producidos por la combinación en los estudios de toxicidad crónica parecen causados probablemente por valsartán. El órgano diana toxicológico era el riñón, siendo la reacción más marcada en monos titís que en ratas. La combinación da lugar a una lesión renal (nefropatía con basofilia tubular, aumentos de la urea plasmática, la creatinina plasmática y el potasio sérico, aumentos del volumen de orina y de electrolitos urinarios desde 30 mg/kg/día de valsartán + 9 mg/kg/día de hidroclorotiazida en ratas y 10 + 3 mg/kg/día en monos titís), probablemente debido a una hemodinamia renal alterada. Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². En monos titís, estas dosis representan, respectivamente, 0,3 y 1,2 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Dosis altas de la combinación valsartán + hidroclorotiazida han causado disminuciones en los índices eritrocitarios (recuento de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, a partir de 100 + 31 mg/kg/día en ratas y 30 + 9 mg/kg/día en monos titís). Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 3,0 y 12 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². En monos titís, estas dosis representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

En monos titís, se ha observado daño en la mucosa gástrica (a partir de 30 + 9 mg/kg/día). La combinación también da lugar a hiperplasia de las arteriolas aferentes renales (a 600 + 188 mg/kg/día en ratas y a partir de 30 + 9 mg/kg/día en titís). Estas dosis en monos titís representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida en base a mg/m². Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 18 y 73 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Los efectos mencionados parecen ser debidos a los efectos farmacológicos de las dosis elevadas de valsartán (bloqueo de la angiotensina II-inhibición inducida de la liberación de renina, con estimulación de las células productoras de renina), pero también se presentan con los inhibidores de

	INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
---	---------------------------------

la ECA. Parece que estos hallazgos carecen de relevancia para el uso de dosis terapéuticas de valsartán en el hombre.

No existe evidencia de interacción entre valsartán + hidroclorotiazida en cuanto a mutagenicidad, rotura cromosómica o carcinogénesis. No obstante, estas pruebas se realizaron de forma separada con valsartán e hidroclorotiazida y no muestran evidencia de mutagenicidad, rotura cromosómica ni carcinogénesis.

En ratas, dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocan menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) en la descendencia (ver sección 4.6). Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m² (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60-kg). Hallazgos similares se observan 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 hay evidencia de teratogénesis; sin embargo, se observa fetotoxicidad asociada a toxicidad maternal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Valsartán 80 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg:

Croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, laurilsulfato de sodio, lactosa Spray dried, copovidona, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, óxido de hierro rojo, pigmento amarillo n.º 5 FD&C Aluminium Lake, pigmento azul n.º 2 FD&C Aluminium Lake, alcohol etílico al 96%* agua purificada*.

Valsartán 160 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg:

Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, talco, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, pigmento azul # 2 FD&C Aluminium Lake, polietilenglicol, polisorbato, alcohol etílico al 96%*, agua purificada*.

Valsartán 160 mg + Hidroclorotiazida 25 mg:

Croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, lauril sulfato de sodio, lactosa Spray dried, copovidona, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, óxido de hierro rojo, óxido férrico monohidrato, pigmento azul n.º 2 FD&C Aluminium Lake, alcohol etílico al 96%*agua purificada*.

* Se evapora durante el proceso de fabricación.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

PI: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB REC: 80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L Clean: VV-LBL-0192982 Annotated: VV-LBL-0192983	PIL ASOCIADO: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB REC: 80MG+12.5MG_160MG+12,5MG_160MG+25MG_PI_L Clean: VV-LBL-0192984 Annotated: VV-LBL-0192985
---	---



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase. |

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Valsartán 80 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg se presenta en caja por 14 tabletas recubiertas en blíster aluminio - PVC-PVDC 7 tabletas recubiertas y caja por 14 tabletas recubiertas en blíster aluminio-aluminio por 7 tabletas recubiertas.

Valsartán 160 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg se presenta en caja por 14 y 28 tabletas recubiertas en blíster PVC/PVDC/PE/aluminio por 7 tabletas cada una.

Valsartán 160 mg + Hidroclorotiazida 25 mg se presenta en caja por 14 tabletas recubiertas en blíster aluminio-PVC-PVDC por 7 tabletas recubiertas cada una y caja por 14 tabletas recubiertas en blíster aluminio-aluminio por 7 tabletas recubiertas cada una. |

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

FAREVA VILLA RICA S.A., Parque Industrial Caucedesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Bogotá D.C., Colombia. |

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2020

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65794/FichaTecnica_65794.html.pdf consultada el 17 de Enero de 2017.

Sanofi group, Hydrochlorothiazide, Company Core Safety Information, Version: 01, 08 Dic 2016.

INVIMA SEM, en Acta 25 de 2019 numeral 3.3.7. (REVISIONES DE OFICIO: Resoluciones 2020026282, 2020026282 y 2020026284 del del 11/08/2020)

PI: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
REC_80MG+12.5MG_160MG+12.5MG_160MG+25MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0192982
Annotated: VV-LBL-0192983

PIL ASOCIADO: CO_VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA_TAB
REC_80MG+12.5MG_160MG+12.5MG_160MG+25MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0192984
Annotated: VV-LBL-0192985