

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma 160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma 160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente:

Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido contiene 16,27 mg de lactosa.

Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma 160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido contiene 44,41 mg de lactosa.

Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido contiene 32,54 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película de color rosa, ovalados y biconvexos.

Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma 160 mg/12,5 mg: comprimidos recubiertos con película son comprimidos rojo-amarronados, ovalados y biconvexos.

Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: son comprimidos de color marrón claro, ovalados y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

La combinación de dosis fija Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma 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 Kern Pharma X mg/Y mg es un comprimido recubierto con película al día.

Se recomienda la valoración de la secuencia de la dosis atendiendo a cada uno de los componentes individualmente. En cada caso se valorará cada uno de los componentes y sus efectos antes de incrementar la dosis para así reducir el riesgo de hipotensión así como la aparición de otros posibles efectos adversos.

En aquellos pacientes en los que no se logra un control adecuado de la tensión arterial con valsartán o hidroclorotiazida en monoterapia, se debe considerar el cambio de monoterapia a una combinación fija de ambos, siempre siguiendo la secuencia de ajuste de la dosis recomendada para cada uno de los componentes.

La respuesta clínica de Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma debe ser evaluada después de iniciar la terapia y si la presión arterial permanece sin controlar, la dosis puede aumentarse mediante el incremento de uno de los componentes a una dosis máxima de valsartán / hidroclorotiazida 320 mg/25 mg.

El efecto antihipertensivo se alcanza en 2 semanas.

En la mayoría de los pacientes, los efectos máximos se observan en 4 semanas. Sin embargo, en algunos pacientes, se necesita llegar a 4-8 semanas de tratamiento. Esto debería tenerse en cuenta durante la secuencia de ajuste de dosis.

Forma de administración

Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma puede administrarse con o sin comidas y debe administrarse con líquido.

Grupos especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a valsartán, hidroclorotiazida, otros medicamentos derivados de la sulfonamida o a cualquiera de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo y lactancia (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), anuria.
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alteraciones de las concentraciones séricas de electrolitos

Valsartán

No está recomendado el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (heparina, etc.). Se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de potasio.

Hidroclorotiazida

Se han observado 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.

Los enfermos con depleción grave de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en raras ocasiones, hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento con valsartán e hidroclorotiazida. La depleción de sodio y/o de volumen deberá corregirse antes de iniciar el tratamiento con valsartán e hidroclorotiazida.

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

En pacientes en los que la función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej. pacientes con insuficiencia cardiaca grave), el tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y en casos raros con fallo renal agudo. No se ha establecido el uso de la combinación de valsartán e hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia cardiaca grave.

Por tanto, no puede excluirse que debido a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona el uso de valsartán e hidroclorotiazida también pueda asociarse a la alteración de la función renal. Combinación de valsartán e hidroclorotiazida no debe utilizarse en estos pacientes.

Estenosis de la arteria renal

No deberá utilizarse Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria en pacientes con un único riñón puesto que en estos pacientes pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deberían tratarse con Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma ya que el sistema renina-angiotensina-aldosterona no está activado.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica

Como con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la posología en los enfermos con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min (ver sección 4.2). Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico cuando se utilice Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma en pacientes con insuficiencia renal.

Transplante renal

No se dispone de datos sobre el uso de Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma en pacientes que hayan sufrido un transplante renal.

Insuficiencia hepática

Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis (ver secciones 4.2 y 5.2).

Lupus eritematoso sistémico

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

Otras alteraciones metabólicas

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales.

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación intermitente y ligera del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de hiperparatiroidismo subyacente. Si se requiere realizar pruebas de función paratiroidea deben suspenderse previamente las tiazidas.

Fotosensibilidad

Se han comunicado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Se recomienda detener el tratamiento, si se producen reacciones de fotosensibilidad. En caso de ser estrictamente necesario reanudar el tratamiento de los diuréticos, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o los rayos UVA artificiales.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

General

Deberá tenerse precaución en aquellos pacientes que hayan presentado hipersensibilidad previa a otro fármaco antagonista del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción glucosa-galactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción relacionado con valsartán e hidroclorotiazida

Uso concomitante no recomendado

Litio

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de efectos tóxicos durante el uso concomitante de litio, inhibidores de la ECA y/o diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida. Debido a la ausencia de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no

se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante que requiere precaución

Otros fármacos antihipertensivos

Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma puede aumentar el efecto hipotensor de otros fármacos antihipertensivos (p.e IECAs, beta-bloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio).

Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina)

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras que no es suficiente para descartar su uso.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetil salicílico a dosis > de 3g al día y AINES no selectivos

Cuando antagonistas de la angiotensina II e hidroclorotiazida se administran simultáneamente con agentes antiinflamatorios no esteroideos puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma y AINES puede dar lugar a un aumento del riesgo de deterioro de la función renal e incrementar los niveles séricos de potasio. Por ello se recomienda controlar la función renal al iniciar el tratamiento así como una adecuada hidratación del paciente.

Interacción relacionado con valsartán

Uso concomitante no recomendado

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

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

No interacción

En estudios de interacción medicamentosa con valsartán, no se han encontrado interacciones de importancia clínica con valsartán o cualquiera de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida. La digoxina y la indometacina puede interactuar con la hidroclorotiazida Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma (ver interacciones relacionadas con hidroclorotiazida).

Interacción relacionado con hidroclorotiazida

Uso concomitante que requiere precaución

Medicamentos asociados con pérdida de potasio e hipopotasemia (p. ej. diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido salicílico y derivados).

Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos deben prescribirse con la combinación hidroclorotiazida-valsartán. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de la hidroclorotiazida sobre el potasio sérico (ver sección 4.4).

Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes.

- Antiarrítmicos de Clase Ia (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos de Clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (p. ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (p. ej. bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacino, terfenadina, vincamina intravenosa (i.v.)).

Debido al riesgo de hipopotasemia, hidroclorotiazida debe ser administrado con precaución cuando se administre con medicamentos que inducen torsades de pointes.

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

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio.

Agentes antidiabéticos (agentes orales e insulina)

El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético.

La metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por 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 posológico de la medicación uricosúrica ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno)

La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago.

Amantadina

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de efectos indeseados debidos a la amantadina.

Resinas de colestiramina y colestipol

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

Agentes citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato)

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

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

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.

Ciclosporina

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

Alcohol, anestésicos y sedantes

Puede potenciarse la hipotensión ortostática.

Metildopa

Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica en pacientes a los que se administraba de forma concomitante metildopa e hidroclorotiazida.

Carbamazepina

Los pacientes a los que se administra hidroclorotiazida concomitantemente con carbamazepina pueden desarrollar hiponatremia. Estos pacientes deben ser advertidos, por lo tanto, sobre la posibilidad de experimentar reacciones hiponatrémicas, por consiguiente, deben ser monitorizados.

Contrastes yodados

En el caso de la deshidratación inducida por diuréticos, hay un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben ser rehidratados antes de la administración de este tipo de productos.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Valsartán

Por los efectos producidos en el embarazo de cada componente de este medicamento combinado no se recomienda el uso de Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma está contraindicado durante el 2º y 3º trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de ARAII durante el 2º y 3º trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de ARAII durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer 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).

Existe una experiencia limitada con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Atendiendo a la base de los mecanismo de acción farmacológica de la hidroclorotiazida su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no deben ser utilizada para edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para la hipertensión esencial en las mujeres embarazadas, excepto en raras situaciones en las que no puede emplearse ningún otro tratamiento.

Lactancia

No se recomienda el uso de Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma ya que no se disponen de estudios durante el período de lactancia. Deben emplearse tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos durante la lactancia, especialmente en recién nacidos o prematuros.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto de Valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma en la capacidad de conducción y la utilización de maquinaria. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

Combinación a dosis fija

A continuación se presentan las reacciones adversas clasificadas por sistemas y órganos observadas más frecuentemente en los ensayos clínicos con valsartán e hidroclorotiazida frente a placebo o procedentes de casos individuales. Durante el tratamiento con valsartán/hidroclorotiazida pueden aparecer reacciones adversas debidas a la administración de solamente uno de sus componentes, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se establecen atendiendo a un rango de frecuencia, desde las más frecuentes a las menos, muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada agrupación de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas con valsartán/hidroclorotiazida

Trastornos de la nutrición y del metabolismo

Poco frecuentes Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras Mareo

Poco frecuentes Paraestesia

Frecuencia 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

Frecuencia no conocida Edema pulmonar no cardiogénico

Trastornos gastrointestinales

Muy raras Diarrea

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuentes Mialgia

Raras Artralgia

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida Deterioro de la función renal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes Fatiga

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida Aumento de los niveles séricos de ácido úrico, aumento de la creatinina en sangre y de la bilirrubina, hipopotasemia, hiponatremia, elevación nitrógeno uréico en sangre, neutropenia

Información adicional sobre los componentes por separado

Las reacciones adversas observadas anteriormente con la administración de uno de los componentes pueden ser reacciones adversas potenciales de valsartán e hidroclorotiazida, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos realizados con este medicamento.

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas con Valsartán

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida Disminución de los niveles de hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida Reacciones de hipersensibilidad y alérgicas, incluyendo la enfermedad del suero

Trastornos de la nutrición y del metabolismo

Frecuencia no conocida Aumento de los niveles séricos de potasio

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes Vértigo

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida Vasculitis

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes Dolor abdominal

Trastornos hepato biliares

Frecuencia no conocida Elevaciones de los valores de la función hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida Angioedema, rash, prurito

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida Insuficiencia renal

Table 3. Frecuencia de reacciones adversas con hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida es un fármaco ampliamente utilizado, con frecuencia en dosis más altas que las administradas con valsartán/hidroclorotiazida Kern Pharma.. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados con monoterapia de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras Trombocitopenia, a veces con púrpura

Muy raras Agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras Reacciones de hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos

Raras Depresión, trastornos del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Raras Cefalea

Trastornos cardiacos

Raras Arritmias cardiacas

Trastornos vasculares

Frecuentes Hipotensión postural

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras Insuficiencia respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Pérdida de apetito, ligeras náuseas y vómito

Raras Estreñimiento, malestar gastrointestinal

Muy raras Pancreatitis

Trastornos hepato biliares

Raras Colestasis intrahepática o ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes Urticaria y otras formas de erupción cutánea

Raras Fotosensibilización

Muy raras Vasculitis necrotizante y necrosis tóxica epidérmica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo

Trastornos del aparato reproductor y de la glándula mamaria

Frecuentes Impotencia

4.9 Sobredosis

Síntomas

La sobredosis por valsartán puede dar lugar a una marcada hipotensión que puede provocar una disminución del nivel de conciencia, colapso circulatorio y/o shock. Además, se pueden presentar los siguientes signos y síntomas debidos a una sobredosis por hidroclorotiazida: náuseas, somnolencia, hipovolemia y alteraciones electrolíticas asociadas con arritmias cardiacas y espasmos musculares.

Tratamiento

Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas, siendo de suma importancia la estabilización hemodinámica.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II y diuréticos

Código ATC: C09DA03

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 ≥ 10 mmHg) con 80/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (60%) en comparación con 12,5 mg de hidroclorotiazida (25%) y 25 mg de hidroclorotiazida (27%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 80 mg de valsartán, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 80/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (9,8/8,2 mmHg) en comparación con 80 mg de valsartán (3,9/5,1 mmHg) y 160 mg de valsartán (6,5/6,2 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA

diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 80/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (51%) en comparación con 80 mg de valsartán (36%) y 160 mg de valsartán (37%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 80/12,5 mg de valsartán hidroclorotiazida (16,5/11,8 mmHg) en comparación con placebo (1,9/4,1 mmHg) y con 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg) y 80 mg de valsartán (8,8/8,6 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 80/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (64%) en comparación con placebo (29%) e hidroclorotiazida (41%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 12,5 mg de hidroclorotiazida, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (12,4/7,5 mmHg) en comparación con 25 mg de hidroclorotiazida (5,6/2,1 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA <140/90 mmHg o reducción de la PAS ≥ 20 mmHg o reducción de la PAD ≥ 10 mmHg) con 160/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (50%) en comparación con 25 mg de hidroclorotiazida (25%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 160 mg de valsartán, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/25 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (14,6/11,9 mmHg) y 160/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (12,4/10,4 mmHg) en comparación con 160 mg de valsartán (8,7/8,8 mmHg). La diferencia en las reducciones de la PA entre las dosis de 160/25 mg y 160/12,5 mg también alcanzó significancia estadística. Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 160/25 mg (68%) y 160/12,5 mg (62%) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación con 160 mg de valsartán (49%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) y 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación a placebo (1,9/4,1 mmHg) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg de hidroclorotiazida (12,7/9,3 mmHg) y 160 mg de valsartán (12,1/9,4 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 160/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida (81%) y 160/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (76%) en comparación con placebo (29%) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (41%), 25 mg de hidroclorotiazida (54%), y 160 mg de valsartán (59%).

En un estudio doble ciego, randomizado, con control activo realizado a pacientes con control inadecuado de la tensión arterial en tratamiento con hidroclorotiazida 12,5 mg, se observó una reducción significativa en la presión arterial sistólica/ diastólica con la combinación valsartán/hidroclorotiazida 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) en comparación con la monoterapia de hidroclorotiazida 25 mg (5,6/2,1 mmHg).

Además un importante porcentaje de pacientes se controló con valsartán/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (50%) en comparación con hidroclorotiazida 25 mg (25%) (TA < 140/90 mmHG o una reducción de la presión sistólica ≥ 20 mmHg o una reducción de la presión diastólica ≥ 10 mmHg)

En un estudio doble ciego, randomizado, con control activo realizado a pacientes con control inadecuado de la tensión arterial en tratamiento con valsartán 160 mg, se observó una reducción significativa en la presión arterial sistólica/ diastólica con la combinación valsartán/hidroclorotiazida

160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) y con la combinación de valsartán/hidroclorotiazida 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) en comparación con la monoterapia de valsartán 160 mg(8,7/8,8 mmHg).

La diferencia en la reducción de la presión arterial entre la dosis de 160/25 mg y 160/12,5 mg también fue estadísticamente significativa. Además un importante porcentaje de pacientes se controló con valsartán/hidroclorotiazida 160/ 25 mg (68%) y 160/12,5 mg (62%), en comparación con valsartán 160 mg (49%) (se alcanzaron cifras de presión diastólica < 90 mmHg o una reducción ≥ 10 mmHg)

En un estudio de doble ciego, randomizado, controlado con placebo, con diseño factorial comparando el efecto de varias dosis de combinación valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observó una diferencia significativa en la reducción de las cifras de presión arterial entre la combinación de valsartán/hidroclorotiazida 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) y 160/15 mg (22,5/ 15,3 mmHg) comparados con placebo (1,9/4,1 mmHg) y las respectivas monoterapias, p.e, hidroclorotiazida 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hidroclorotiazida 25 mg (12,7/ 9,3 mmHg) y valsartán 160 mg (12,1/9,4 mmHg).

Además , un importante grupo de pacientes respondió al tratamiento (presión diastólica < 90 mmHg o una reducción ≥ 10 mmHg) con valsartán/hidroclorotiazida 160/25 mg (81%) y valsartán/hidroclorotiazida 160/12,5 mg (76%), en comparación con placebo (29%) y sus respectivas monoterapias, p.e, hidroclorotiazida 12,5 mg (41%), hidroclorotiazida 25 mg (54%) y valsartán 160 mg (59%).

En ensayos clínicos controlados se observó un descenso de las cifras del potasio sérico dosis dependiente en tratamiento con valsartán/hidroclorotiazida. La reducción del potasio sérico se dio más frecuentemente en pacientes a los que se les administró 25 mg de hidroclorotiazida que en aquellos a los que se le administró 12,5 mg. En ensayos clínicos controlados con valsartán/hidroclorotiazida el efecto sobre el potasio fue menor ya que el efecto de la hidroclorotiazida en la disminución del potasio fue paliado 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.

Se están realizando estudios para investigar los efectos de valsartán y de valsartán combinado con hidroclorotiazida en morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Valsartán

Valsartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (Ang II) con actividad por vía oral. Esta sustancia actúa de manera selectiva sobre el receptor subtipo AT₁, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. La elevación de los niveles de angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT₁ con valsartán puede estimular al receptor AT₂ que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT₁. Valsartán no posee ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT₁ y muestra una afinidad muy superior (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂. Valsartán no se une ni tampoco bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos que intervienen en la regulación cardiovascular.

Valsartán tampoco 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 los enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca. Cuando se administra una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras dos horas en la mayoría de pacientes y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 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 4 - 8 semanas 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 retirada brusca de valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote o de otros eventos clínicos adversos.

En pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y microalbuminuria, valsartán ha demostrado reducir la excreción urinaria de albúmina. El estudio MARVAL (micro albuminuria Reducción con Valsartán) evaluó la reducción en la excreción urinaria de albúmina (EUA) con valsartán (80-160 mg /una vez al día) versus amlodipino (5-10 mg /una vez al día), en 332 pacientes diabéticos 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 sanguínea normal o alta 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 95%: -40,4 a -19,1) con valsartán y aproximadamente 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; IC 95%: - 5,6 a 14,9) con amlodipino a pesar de obtener tasas similares de reducción de la presión arterial en ambos grupos.

El estudio DROP (the Diovan Reduction of Proteinuria) examinó la eficacia de valsartán para reducir la EUA en 391 pacientes hipertensos (PA = 150/88 mmHg) con diabetes 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 asignados al azar a una de las 3 posologías (160, 320 y 640 mg/una vez al día) y tratados durante 30 semanas. El objetivo del estudio fue determinar la dosis óptima de valsartán para reducir la EUA en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2. A las 30 semanas, el porcentaje de variación del EUA se redujo significativamente en un 36% del valor inicial con valsartán 160 mg (95% IC: 22 a 47%), y en un 44% con valsartán 320 mg (95% IC: 31 a 54%). Se llegó a la conclusión de que 160-320 mg de valsartán produjo reducciones clínicamente relevantes en los EUA en los pacientes hipertensos con diabetes tipo 2.

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 (cloruro sódico) 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 ión cloruro, 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 su 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 hidroclorotiazida sola.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Valsartán/hidroclorotiazida

La disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida disminuye en aproximadamente un 30% al administrarse de manera conjunta 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 de valsartán es del 23%. Si se administra valsartán con la comida, se reduce el área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) de valsartán en un 40%, y el pico máximo de concentración plasmática sobre un 50% (C_{max}), 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 alimentos.

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 es altamente biotransformable, ya que sólo alrededor del 20% de la dosis se recupera 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 $t_{1/2} \beta$ aprox. 9 h). Tras administración oral de valsartán, el 83% se excreta en heces y el 13% en orina, principalmente como compuesto inalterado. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es de 2 l/h y el aclaramiento renal es 0,62 l/h (alrededor del 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorción

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (t_{max} de aprox. 2 horas) después de una dosis oral, presentando las formulaciones en suspensión y en comprimidos características de absorción similares. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 60 al 80%. Se ha observado que la administración concomitante con comida puede tanto aumentar como disminuir la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. Estos efectos son leves y carecen de importancia clínica. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. La cinética de la hidroclorotiazida no se modifica por la administración repetida y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día.

Distribución

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

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

Eliminación

Respecto la hidroclorotiazida, se excreta más del 95% de la dosis en la orina de forma inalterada. El aclaramiento renal se compone de filtración pasiva y secreción activa a través del túbulo renal.

La vida media terminal es de 6 a 15 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica a valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha mostrado tener ninguna relevancia clínica. Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye tanto en personas de edad avanzada sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

Insuficiencia renal

La dosis recomendada de valsartán e hidroclorotiazida no hace necesario ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 70 ml/min.

No se dispone de información sobre la administración de valsartán e hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes sometidos a diálisis. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas plasmáticas y no puede eliminarse por diálisis, mientras que la hidroclorotiazida sí.

El aclaramiento renal de la hidroclorotiazida consiste en una filtración pasiva y una secreción activa en el túbulo renal. Por ello, es previsible que para un compuesto cuyo aclaramiento se efectúa casi exclusivamente por vía renal, la función renal posea un marcado efecto sobre la cinética de la hidroclorotiazida (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

En un ensayo farmacocinético en pacientes con disfunción hepática leve (n=6) y moderada (n=5), la exposición a valsartán ha demostrado un aumento de aproximadamente el doble en comparación con sujetos sanos.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se investigó la toxicidad potencial de la combinación de valsartán e hidroclorotiazida tras la administración oral en ratas y monos títs 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 títs 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 títs), probablemente debido a una hemodinamia renal alterada.

Estas dosis en ratas representan, respectivamente, el 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre una base mg/m^2 . En monos títs, estas dosis representan, respectivamente, el 0,3 y 1,2 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre una base mg/m^2 (Los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Dosis elevadas de la combinación de valsartán e 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 títs). Estas dosis en ratas representan, respectivamente, el 3,0 y 12 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre una base mg/m^2 . En monos títs, estas dosis representan, respectivamente, el 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre

una base mg/m² (Los cálculos asumen 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 títi, se observó un deterioro de la mucosa gástrica (a partir de 30 + 9 mg/kg/día). La combinación también dio 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 monos títi. En monos títi, estas dosis representan, respectivamente, el 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre una base mg/m². Estas dosis en ratas, respectivamente, representan el 18 y 73 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre una base mg/m² (Los cálculos asumen 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 de valsartán e 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 la gestación y durante la lactancia provocó menor supervivencia, un menor aumento de peso y retraso en el desarrollo en la descendencia (alteración del pabellón auricular y apertura del canal ótico) (véase la sección 4,6). Estas dosis en ratas (600 mg/kg / día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada para humanos sobre una base mg/m² (cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y una paciente de 60 kg). Similares resultados se observaron con valsartán/hidroclorotiazida en ratas y conejos. En el desarrollo embriofetal (Segmento II) estudios con valsartán/hidroclorotiazida en ratas y conejos, no hubo evidencia de teratogenicidad, sin embargo, se observó fetotoxicidad asociado con toxicidad materna.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Croscarmelosa de sodio
Povidona K25
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento:

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Rojo óxido de hierro (E172)
Amarillo óxido de hierro (E172) – sólo en comprimidos de 80 mg/12,5 mg y 160 mg/25 mg

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Disponibles blisters (PVC/PE/PVDC-folio, Al-folio) de: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56x1, 98x1 y 280 x1 comprimidos recubiertos con película en estuches.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KERN PHARMA, S.L.
Polígono Ind. Colón II
Venus, 72
08228 Terrassa (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO