

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TAREG D[®]

(Valsartán / Hidroclorotiazida)

Comprimidos Recubiertos de 80/12,5 mg, 160/12,5 mg, 160/25 mg, 320/12,5 mg y 320/25 mg.

TAREG D[®]

Asociación de un antagonista de la angiotensina II (valsartán) con un diurético (hidroclorotiazida).

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos de 80/12,5 mg, 160/12,5 mg, 160/25 mg, 320/12,5 mg y 320/25 mg.

TAREG D 80/12,5 mg: comprimidos recubiertos ovalados, ligeramente convexos, indivisibles, con dimensiones aproximadas de 10,2 mm de longitud y 5,4 mm de anchura y un peso de aproximadamente 156 mg. Los comprimidos son de color anaranjado claro, con la marca HGH impresa en una cara y CG en la otra.

TAREG D 160/12,5 mg: comprimidos recubiertos ovalados, ligeramente convexos, indivisibles, con dimensiones aproximadas de 15,2 mm de longitud y 6,2 mm de anchura y un peso de aproximadamente 312 mg. Los comprimidos son de color rojo oscuro, con la marca HHH impresa en una cara y CG en la otra.

TAREG D 160/25 mg: comprimidos recubiertos ovalados, ligeramente convexos, indivisibles, con dimensiones aproximadas de 14,2 mm de longitud y 5,7 mm de anchura y un peso de aproximadamente 310 mg. Los comprimidos son de color pardo anaranjado, con la marca HXH impresa en una cara y NVR en la otra.

TAREG D 320/12,5 mg: comprimidos recubiertos ovalados, ligeramente convexos, indivisibles, con dimensiones aproximadas de 17,7 mm de longitud y 8,2 mm de anchura y un peso de aproximadamente 608 mg. Los comprimidos son de color rosado, con la marca HIL impresa en una cara y NVR en la otra.

TAREG D 320/25 mg: comprimidos recubiertos ovalados, ligeramente convexos, indivisibles, con dimensiones aproximadas de 17,7 mm de longitud y 8,2 mm de anchura y un peso de aproximadamente 620 mg. Los comprimidos son de color amarillo, con la marca CTI impresa en una cara y NVR en la otra.

Principios activos

Cada comprimido contiene 80 mg de valsartán + 12,5 mg de hidroclorotiazida, o 160 mg de valsartán + 12,5 mg de hidroclorotiazida, o 160 mg de valsartán + 25 mg de hidroclorotiazida, o 320 mg de valsartán + 12,5 mg de hidroclorotiazida, o 320 mg de valsartán + 25 mg de hidroclorotiazida.

El aspecto de los comprimidos puede variar de un país a otro. Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

EXCIPIENTES

TAREG D 80/12,5 mg: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172).

TAREG D 160/12,5 mg: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172).

TAREG D 160/25 mg: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172).

TAREG D 320/12,5 mg: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, talco, óxido de hierro negro (E172), dióxido de titanio (E171); óxido de hierro rojo (E172).

TAREG D 320/25 mg: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172).

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar de un país a otro.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión en adultos de 18 años o más.

TAREG D está indicado para el tratamiento de la hipertensión, cuando no se ha logrado un control satisfactorio de la tensión arterial con la monoterapia. Estas asociaciones de dosis fijas deben utilizarse como tratamientos de segunda línea.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada de TAREG D es de 1 comprimido recubierto al día. Cuando lo justifique el cuadro clínico podrán utilizarse dosis de 80 mg de valsartán + 12,5 mg de hidroclorotiazida, o 160 mg de valsartán + 12,5 mg de hidroclorotiazida o 320 mg de valsartán + 12,5 mg de hidroclorotiazida. Si es necesario, podrá recurrirse a las dosis de 160 mg de valsartán + 25 mg de hidroclorotiazida o 320 mg de valsartán + 25 mg de hidroclorotiazida.

La dosis diaria máxima es de 320 + 25 mg.

El efecto antihipertensivo máximo se consigue en un plazo de 2 a 4 semanas.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en la disfunción renal leve a moderada (filtración glomerular (FG) ≥ 30 ml/min). Dado que TAREG D contiene hidroclorotiazida, está contraindicado en los pacientes con anuria (véase el apartado CONTRAINDICACIONES) y debe emplearse con cautela en la disfunción renal grave (FG < 30 ml/min) (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En monoterapia, los diuréticos tiazídicos son ineficaces en caso de disfunción renal grave (FG < 30 ml/min), pero pueden ser útiles en estos pacientes si se asocian con un diurético de asa, tomando las debidas precauciones.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en la disfunción hepática leve a moderada. Sin embargo, debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática grave porque TAREG D contiene hidroclorotiazida, y en los pacientes con trastornos obstructivos biliares porque contiene valsartán (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes pediátricos de edad inferior a 18 años

No se han establecido la inocuidad y la eficacia de TAREG D en niños menores de 18 años.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al valsartán, a la hidroclorotiazida, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de TAREG D.

Embarazo (véase el apartado MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

TAREG D está contraindicado en los pacientes con anuria porque contiene hidroclorotiazida.

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) –incluido el valsartán– o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), con el aliskireno (véase el apartado INTERACCIONES – Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Variaciones de los electrolitos séricos

Debe tenerse precaución al coadministrar TAREG D con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sucedáneos de sal a base de potasio u otros fármacos que pueden aumentar las concentraciones de potasio (heparina, etc.).

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar la aparición de hipopotasemia o agudizar una hipopotasemia pre-existente. Se requiere precaución al administrar diuréticos tiazídicos a pacientes con afecciones que favorecen la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal e insuficiencia prerrenal (cardiogénica). La administración de TAREG D debe suspenderse si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos (p.ej. adinamia, parálisis o

alteraciones del ECG). Se recomienda corregir la hipopotasemia y la posible hipomagnesemia coexistente antes de iniciar un tratamiento con tiazidas. Se requiere un control periódico de las concentraciones séricas de potasio y magnesio. Es necesario vigilar la aparición de desequilibrios electrolíticos, particularmente del potasio, en todos los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos.

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar la aparición de hiponatremia y de alcalosis hipoclorémica o agudizar una hiponatremia pre-existente. En casos aislados se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). Se recomienda un control regular de las concentraciones séricas de sodio.

Pacientes con hiponatremia o hipovolemia

En casos raros, los pacientes con hiponatremia o hipovolemia importantes, por ejemplo los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden presentar hipotensión sintomática tras iniciar el tratamiento con TAREG D. TAREG D debe usarse únicamente después de corregir la hiponatremia o hipovolemia existentes; de lo contrario, el tratamiento debe iniciarse con una estricta supervisión médica.

En caso de hipotensión, colocar al paciente en posición supina y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede continuarse una vez que se haya estabilizado la tensión arterial.

Pacientes con estenosis de la arteria renal

TAREG D debe emplearse con precaución para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal, o estenosis de la arteria de un riñón único, dado que la urea sanguínea y la creatinina sérica pueden aumentar en estos pacientes.

Pacientes con disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en la disfunción renal leve a moderada ($FG \geq 30$ ml/min). Como TAREG D contiene hidroclorotiazida, debe usarse con precaución en pacientes con disfunción renal grave ($FG < 30$ ml/min). Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar azoemia en pacientes con nefropatía crónica. En monoterapia, los diuréticos tiazídicos son ineficaces en caso de disfunción renal grave ($FG < 30$ ml/min), pero pueden ser útiles en estos pacientes si se asocian con un diurético de asa, tomando las debidas precauciones (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacocinética).

En pacientes con disfunción renal grave ($FG < 30$ ml/min) debe evitarse la coadministración de ARA –incluido el valsartán– o de IECA con el aliskireno (véase el apartado INTERACCIONES – Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)).

Pacientes con disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en la disfunción hepática leve a moderada. TAREG D debe usarse con precaución en pacientes con trastornos obstructivos biliares y en aquellos con disfunción hepática grave (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacocinética).

Edema angioneurótico

Se han notificado casos de edema angioneurótico en pacientes tratados con el valsartán, que ha incluido inflamación de la laringe y la glotis así como obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes ya habían presentado anteriormente edema angioneurótico con otros fármacos, incluidos los IECA. Si el paciente presenta edema angioneurótico, TAREG D debe retirarse inmediatamente sin intentar reintroducirlo posteriormente.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida, agudizan o activan el lupus eritematoso sistémico.

Otros trastornos metabólicos

Los diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos.

Como otros diuréticos, la hidroclorotiazida puede elevar las concentraciones séricas de ácido úrico por una menor depuración del mismo, pudiendo provocar o agudizar la hiperuricemia, así como precipitar la gota en los pacientes predispuestos.

Las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y pueden elevar ligeramente el calcio sérico aun en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Dado que la hidroclorotiazida puede elevar las concentraciones séricas de calcio, debe usarse con precaución en los pacientes con hipercalcemia. Una hipercalcemia pronunciada que no responde a la suspensión del diurético tiazídico o que es ≥ 12 mg/dl puede reflejar un proceso hipercalcémico subyacente independiente de la tiazida.

Se han observado alteraciones patológicas de la paratiroides en algunos pacientes con hipercalcemia e hipofosfatemia tratados con diuréticos tiazídicos durante periodos prolongados. Si ocurre hipercalcemia, es necesario esclarecer el diagnóstico.

Trastornos generales

Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida son más probables en los pacientes alérgicos y asmáticos.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrática que provoca miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Entre los síntomas figuran una disminución repentina de la agudeza visual o dolor ocular, normalmente después de un periodo de administración del medicamento que puede ir desde unas cuantas horas hasta varias semanas. Si no se trata, el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede desencadenar la pérdida definitiva de la vista.

La medida principal consiste en suspender la hidroclorotiazida lo más rápidamente posible. Si no se logra controlar la presión intraocular, debe considerarse rápidamente un tratamiento médico o quirúrgico. Los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina constituyen factores de riesgo de desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio

En los pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria o azotemia progresiva y, en casos raros, con insuficiencia renal aguda o muerte. La evaluación de los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)

Se requiere precaución al coadministrar ARA –incluido el valsartán– con otros fármacos que bloquean el SRA, tales como IECA o aliskireno (véase el apartado INTERACCIONES – Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y las relacionadas con datos de laboratorio fueron más frecuentes con la asociación de valsartán e hidroclorotiazida que con el placebo. A continuación figuran las reacciones adversas notificadas durante la farmacovigilancia, siguiendo una clasificación por sistema y órgano. La asociación de valsartán e hidroclorotiazida puede producir las mismas reacciones adversas que sus componentes individuales, aunque dichas reacciones no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se clasifican por orden de frecuencia decreciente, aplicando la convención siguiente: muy frecuente ($> 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($> 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($> 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas a la asociación de valsartán + hidroclorotiazida

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia desconocida	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Infrecuentes	Deshidratación
Frecuencia desconocida	Hipopotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raros	Mareos
Infrecuentes	Parestesia
Frecuencia desconocida	Síncope
Trastornos oculares	
Infrecuentes	Vista borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes	Acúfenos
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuentes	Tos
Frecuencia desconocida	Edema pulmonar no cardiogénico
Trastornos gastrointestinales	
Muy raros	Diarrea
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Infrecuentes	Mialgia
Muy raros	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia desconocida	Disfunción renal
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Cansancio
Pruebas complementarias	
Frecuencia desconocida	Aumento de la concentración hemática de ácido úrico, bilirrubina y creatinina, aumento de la concentración hemática de urea

A continuación figuran otras reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, independientemente de su relación causal con el fármaco en investigación: dolor abdominal, epigastralgia, ansiedad, artritis, astenia, lumbalgia, bronquitis, bronquitis aguda, dolor torácico, mareos posturales, dispepsia, disnea, xerostomía, epistaxis, disfunción eréctil, gastroenteritis, cefalea, hiperhidrosis, hipoestesia, gripe, insomnio, espasmos musculares, distensión muscular, congestión nasal, rinofaringitis, náuseas, dolor cervical, edema, edema periférico, otitis media, dolor en las extremidades, palpitaciones, dolor faringolaríngeo, polaquiuria, fiebre, sinusitis, congestión sinusal, somnolencia, taquicardia, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones urinarias, vértigo, infecciones víricas, trastornos de la vista.

Información adicional sobre los componentes individuales

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales constituyen efectos indeseables potenciales de TAREG D, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos ni durante la farmacovigilancia.

Valsartán

Tabla 2 Frecuencia de las reacciones adversas al valsartán

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia desconocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematócrito, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Frecuencia desconocida	Hiperpotasemia
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	
Frecuencia desconocida	Vasculitis
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia desconocida	Prueba de la función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia desconocida	Edema angioneurótico, dermatitis ampollosa, exantema, prurito
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia desconocida	Insuficiencia renal

A continuación figuran otras reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, independientemente de su relación causal con el fármaco en investigación: artralgia, astenia, lumbalgia, diarrea, mareos, cefalea, insomnio, disminución de la libido, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones víricas.

Hidroclorotiazida

Tabla 3 Frecuencia de las reacciones adversas a la hidroclorotiazida

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raros:	Trombocitopenia, a veces acompañada de púrpura
Muy raras:	Leucocitopenia, agranulocitosis, insuficiencia medular y anemia hemolítica
Frecuencia desconocida:	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raras:	Vasculitis necrosante, reacciones de hipersensibilidad, compromiso respiratorio, incluida la neumonitis y el edema pulmonar
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes:	Sobre todo con dosis elevadas: hiperlipidemia
Frecuentes:	Hipomagnesemia, hiperuricemia, disminución del apetito
Raros:	Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y deterioro del estado metabólico diabético
Muy raras:	Alcalosis hipoclorémica
Trastorno psiquiátrico	
Raros:	Trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Raros:	Cefalea, mareos, depresión y parestesias
Trastornos oculares	
Raros:	Alteraciones visuales, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento
Frecuencia desconocida:	Glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	
Raros:	Arritmias
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática, posiblemente agravada por las bebidas alcohólicas, los anestésicos o los sedantes
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas y vómitos leves
Raros:	Malestar abdominal, estreñimiento y diarrea
Muy raras:	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Raros:	Colestasis o ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Urticaria y otras formas de exantema
Raros:	Reacción de fotosensibilidad
Muy raras:	Necrólisis epidérmica tóxica, reacciones de tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo
Frecuencia desconocida	Eritema multiforme

(continúa)

Tabla 3. Continuación

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Frecuencia desconocida	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia desconocida:	Insuficiencia renal aguda, trastornos renales
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Frecuencia desconocida	Fiebre, astenia

INTERACCIONES

Valsartán – hidroclorotiazida

Los dos componentes de TAREG D (valsartán e hidroclorotiazida) podrían dar lugar a las siguientes interacciones farmacológicas:

Litio: se han notificado elevaciones reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio tras la coadministración con IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o tiazidas. Dado que los diuréticos tiazídicos disminuyen la depuración renal del litio, se supone que TAREG D podría aumentar la toxicidad por litio. En consecuencia, en caso de coadministración se recomienda una estricta supervisión de las concentraciones séricas de litio.

Valsartán

El valsartán, uno de los componentes de TAREG D, podría provocar las siguientes interacciones farmacológicas:

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA) con ARA, IECA o aliskireno: con respecto a una monoterapia, la coadministración de ARA –incluido el valsartán– con otros fármacos que actúan en el SRA se asocia con un aumento de la incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y el equilibrio electrolítico en los pacientes que reciben TAREG D junto con otros fármacos que actúan en el SRA (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En pacientes con disfunción renal grave (FG < 30 ml/min) debe evitarse la coadministración de ARA –incluido el valsartán– o de IECA con el aliskireno (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de ARA –incluido el valsartán– o de IECA con el aliskireno (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Potasio: el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sucedáneos de sal a base de potasio u otros fármacos que alteran las concentraciones de potasio (heparina, etc.) requiere medidas de precaución, así como un control frecuente de las concentraciones de potasio.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensivo. Por otra parte, en los ancianos con hipovolemia (incluyendo los tratados con diuréticos) o con

función renal comprometida, la coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede elevar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda supervisar la función renal al iniciar o modificar el tratamiento en los pacientes que están recibiendo valsartán y AINE de manera concomitante.

Transportadores: Los resultados de un estudio *in vitro* con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de captación de OATP1B1 y del transportador hepático de expulsión de MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de captación (ej. rifampicina, ciclosporina) o del transportador de expulsión (ej. ritonavir) puede elevar la exposición sistémica al valsartán.

Durante la monoterapia con el valsartán, no se han descubierto interacciones de importancia clínica con los siguientes compuestos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

Hidroclorotiazida

El componente tiazídico de TAREG D puede dar lugar a las siguientes interacciones farmacológicas:

Otros antihipertensivos: Las tiazidas potencian el efecto de otros antihipertensivos (p.ej. guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio, IECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina e inhibidores directos de la renina).

Miorrelajantes: Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, potencian la acción de los miorrelajantes como los derivados del curare.

Medicamentos que afectan las concentraciones séricas de potasio: El efecto hipopotasémico de los diuréticos puede aumentar con la coadministración de diuréticos caluréticos, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Medicamentos que afectan las concentraciones séricas de sodio: El efecto hiponatémico de los diuréticos puede aumentar con la coadministración de antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración prolongada de estos fármacos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Fármacos antidiabéticos: Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y de los antidiabéticos orales.

Glucósidos digitálicos: La hipopotasemia o hipomagnesemia inducidas por la tiazida pueden propiciar el inicio de arritmias de origen digitálico (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

AINE e inhibidores selectivos de la Cox-2: La coadministración de AINE (p.ej. derivados del ácido salicílico, indometacina) puede atenuar el efecto diurético y antihipertensivo de la tiazida contenida en TAREG D. La hipovolemia concurrente puede conducir a insuficiencia renal aguda.

Alopurinol: La administración conjunta de diuréticos tiazídicos (incluida la hidroclorotiazida) puede aumentar la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Amantadina: La administración conjunta de diuréticos tiazídicos (incluida la hidroclorotiazida) puede aumentar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.

Antineoplásicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato): La coadministración de diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de los citotóxicos y potenciar sus efectos mielodepresores.

Anticolinérgicos: Los anticolinérgicos (p.ej. atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, aparentemente por una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado gástrico. Al contrario, los fármacos procinéticos como la cisaprida pueden reducir la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.

Resinas de intercambio iónico: La colestiramina o el colestipol reducen la absorción de los diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida. sin embargo, el escalonar la administración de la hidroclorotiazida y de la resina de manera que la primera se administre al menos 4 horas antes o de 4 a 6 horas después de las resinas minimizará esta interacción.

Vitamina D: La administración de diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida, con vitamina D o sales de calcio puede potenciar el aumento del calcio sérico.

Ciclosporina: La coadministración de ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones gotosas.

Sales de calcio: La coadministración de diuréticos tiazídicos puede conducir a hipercalcemia por el aumento de la reabsorción tubular de calcio.

Diazóxido: Los diuréticos tiazídicos pueden potenciar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Metildopa: En la literatura científica se describen casos de anemia hemolítica debido a la coadministración de hidroclorotiazida y metildopa.

Bebidas alcohólicas, barbitúricos o narcóticos: La coadministración de diuréticos tiazídicos con bebidas alcohólicas, barbitúricos o narcóticos puede potenciar la hipotensión ortostática.

Aminas vasopresoras: La hidroclorotiazida puede atenuar la respuesta a aminas presoras como la noradrenalina. La importancia clínica de este efecto es dudosa e insuficiente para prohibir su uso.

MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Mujeres en edad de procrear

Como ocurre con cualquier otro fármaco que actúa directamente en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), TAREG D no debe utilizarse en las mujeres en edad de procrear. Los profesionales sanitarios que prescriben fármacos que actúan en el SRAA deben informar a las mujeres en edad de procrear del riesgo que puede entrañar tomarlos durante el embarazo.

Embarazo

Como todos los fármacos que actúan directamente en el SRAA, TAREG D no debe emplearse durante el embarazo (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). Debido al mecanismo

de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no puede excluirse un riesgo para el feto. Se ha informado que la exposición intrauterina a los IECA (un grupo específico de fármacos que actúan en el SRAA) durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo causa lesiones y muertes fetales. Asimismo, según datos retrospectivos, el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con un riesgo de anomalías congénitas. Se han comunicado casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal del neonato en mujeres embarazadas que tomaron accidentalmente el valsartán.

La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida, se asocia con ictericia o trombocitopenia fetal o neonatal, así como con otras reacciones adversas que se han observado en adultos.

Si se detecta el embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse el tratamiento con TAREG D lo antes posible (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Lactancia

No se sabe si el valsartán se excreta en la leche materna. El valsartán se excreta en la leche de ratas y la hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna humana. En consecuencia, se desaconseja el uso de TAREG D durante la lactancia.

Fecundidad

Se carece de información sobre los efectos del valsartán o de la hidroclorotiazida en la fecundidad humana. Estudios en ratas no mostraron efectos del valsartán o de la hidroclorotiazida en la fecundidad (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

Una sobredosis de valsartán puede ocasionar hipotensión acentuada que podría conducir a un descenso del nivel de consciencia y a un colapso circulatorio o shock. Si la ingestión es reciente debe inducirse el vómito. En caso contrario, el tratamiento habitual es una perfusión i.v. de solución salina isotónica.

Mientras que el valsartán no puede eliminarse por hemodiálisis porque se une considerablemente al plasma, la hidroclorotiazida sí puede dializarse.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinamia

La hormona activa del SRAA es la angiotensina II, que se sintetiza a partir de la angiotensina I por la acción de la ECA. La angiotensina II se une a receptores específicos situados en las membranas celulares de diversos tejidos. Tiene efectos fisiológicos muy diversos, en particular participa directa e indirectamente en la regulación de la tensión arterial. Por ser un vasoconstrictor potente, la angiotensina II provoca una respuesta vasopresora directa. Además, favorece la retención de sodio y estimula la secreción de aldosterona.

El valsartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (Ang II) que actúa por vía oral y que ejerce un efecto selectivo en los receptores del subtipo AT₁ responsables de los efectos conocidos de la angiotensina II. El aumento de las

concentraciones plasmáticas de la Ang II tras el antagonismo de los receptores AT₁ por parte del valsartán puede estimular los receptores AT₂ no antagonizados, lo que parece contrarrestar el efecto de los receptores AT₁. El valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial de los receptores AT₁ y tiene una afinidad mucho mayor (unas 20.000 veces) por éstos que por los receptores AT₂.

El valsartán no inhibe la ECA, también conocida como cininasa II, que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradisinina. No se prevé ninguna potenciación de los efectos secundarios relacionados con la bradisinina. En ensayos clínicos que compararon el valsartán con un IECA, la incidencia de tos seca fue significativamente más baja ($p < 0,05$) entre los pacientes tratados con el valsartán que entre los tratados con un IECA (2,6% frente al 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un IECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibían el valsartán y el 19,0% de los que recibían un diurético tiazídico tuvieron tos, frente al 68,5% de los tratados con un IECA ($p < 0,05$). El valsartán no antagoniza ni se une a otros receptores hormonales o canales iónicos importantes en la regulación cardiovascular.

El principal sitio de acción de los diuréticos tiazídicos es el túbulo contorneado distal de los riñones. Se ha comprobado que la corteza renal contiene un receptor de gran afinidad que actúa como principal sitio de unión del diurético tiazídico y de la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. Las tiazidas inhiben el simportador de Na⁺Cl⁻, probablemente al competir por el sitio del Cl⁻, afectando los mecanismos de reabsorción de electrolitos: de forma directa, aumentando la excreción de sodio y cloro en un grado aproximadamente equivalente y, de forma indirecta, disminuyendo, gracias a la acción diurética, el volumen plasmático, con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, de la secreción de aldosterona y de la pérdida urinaria de potasio, y una disminución del potasio sérico. El vínculo entre la renina y la aldosterona es mediado por la angiotensina II, de modo que la coadministración de un antagonista de los receptores de angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos.

Farmacocinética

Valsartán

Absorción

Tras la administración del valsartán solo por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2-4 horas. Su biodisponibilidad absoluta media es del 23%. Cuando el valsartán se administra con alimentos, el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) se reduce un 48%, aunque transcurridas unas 8 horas desde la última dosis, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares entre el grupo que lo toma con alimentos y el que lo toma en ayunas. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, por lo que el valsartán puede administrarse con alimentos o sin ellos.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución del valsartán en el estado de equilibrio es de aproximadamente 17 litros, lo cual indica que el valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. El valsartán se une en una gran proporción a las proteínas séricas (94-97%), fundamentalmente a la seroalbúmina.

Biotransformación / Metabolismo

El valsartán no es sometido a un grado importante de biotransformación ya que sólo el 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilo en el plasma, aunque en bajas concentraciones (menos del 10% del AUC del valsartán) y sin actividad farmacológica.

Eliminación

La cinética del valsartán sigue una función de disminución multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ de aproximadamente 9 horas). El valsartán se elimina principalmente por vía fecal (83% de la dosis) y urinaria (alrededor del 13% de la dosis), sobre todo en forma de fármaco inalterado. Tras la administración intravenosa, la depuración plasmática del valsartán es de aproximadamente 2 litros/hora y la depuración renal de 0,62 litros/hora (aproximadamente 30% de la depuración total). La semivida del valsartán es de 6 horas.

La farmacocinética del valsartán es lineal en el intervalo de dosis estudiado. La cinética del valsartán no varía con la administración repetida, y la acumulación es escasa cuando se toma una vez al día. Las concentraciones plasmáticas son similares en varones y en mujeres.

Hidroclorotiazida

Absorción

La absorción de hidroclorotiazida es rápida ($T_{\text{máx}}$ de unas 2 h) tras la administración oral. El aumento del AUC media es lineal y proporcional a la dosis en el intervalo terapéutico. Se ha notificado que la coadministración de alimentos puede aumentar o reducir la disponibilidad sistémica de hidroclorotiazida en comparación con la administración en ayunas. La magnitud de estos efectos es pequeña y no reviste importancia clínica. La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 70% tras la administración oral.

Distribución

Las cinéticas de distribución y de eliminación generalmente se han descrito mediante una función de disminución biexponencial. El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a las proteínas séricas (40-70%), especialmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos alrededor de tres veces más que en el plasma.

Biotransformación

La hidroclorotiazida se elimina básicamente en forma intacta.

Eliminación

La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una semivida de eliminación terminal de 6 a 15 horas en promedio. La cinética de la hidroclorotiazida no cambia con la administración repetida y la acumulación de fármaco es mínima si se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se elimina en forma intacta en la orina.

Valsartán + hidroclorotiazida

La disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida se reduce aproximadamente un 30% cuando se coadministra con el valsartán. La coadministración de la hidroclorotiazida no afecta considerablemente la cinética del valsartán. Esta interacción no influye en el uso combinado del valsartán y la hidroclorotiazida; los ensayos clínicos comparativos han demostrado un efecto antihipertensivo claro, superior al obtenido con cada fármaco por separado o con el placebo.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (edad igual o superior a 65 años)

En algunos ancianos, la exposición sistémica al valsartán ha sido un poco más elevada que en sujetos jóvenes, pero esto no ha revestido importancia clínica.

Los escasos datos disponibles indican que la depuración sistémica de la hidroclorotiazida en los ancianos (sanos o hipertensos) es menor que en voluntarios sanos jóvenes.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con una filtración glomerular (FG) entre 30 y 70 ml/min.

No se dispone de información sobre el uso de TAREG D en pacientes con disfunción renal grave (FG < 30 ml/min) o en pacientes dializados. El valsartán se une considerablemente a las proteínas plasmáticas y no se elimina con diálisis, al contrario de la hidroclorotiazida.

En caso de disfunción renal aumentan las concentraciones plasmáticas máximas medias y los valores de AUC de la hidroclorotiazida, y disminuye la velocidad de excreción urinaria. En los pacientes con disfunción renal leve a moderada, la semivida de eliminación media es casi dos veces mayor. La depuración renal de la hidroclorotiazida también disminuye considerablemente frente a los pacientes con función renal normal, cuya depuración es de unos 300 ml/min. En consecuencia, TAREG D debe usarse con precaución en los pacientes con disfunción renal grave (FG < 30 ml/min) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Disfunción hepática

En un ensayo de farmacocinética en pacientes con disfunción hepática leve (n=6) o moderada (n=5), la exposición al valsartán prácticamente se duplicó en comparación con voluntarios sanos. Se carece de información sobre el uso del valsartán en pacientes con disfunción hepática grave.

La hepatopatía no influye significativamente en la farmacocinética de la hidroclorotiazida, por lo que no se considera necesario reducir la dosis.

Sin embargo, se recomienda cuidado especial al usar TAREG D en pacientes con trastornos obstructivos biliares y disfunción hepática grave (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ENSAYOS CLÍNICOS

La administración del valsartán a pacientes hipertensos reduce la tensión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, el efecto antihipertensivo de una dosis oral única comienza en las 2 horas siguientes a la toma, y la máxima reducción de la tensión arterial se logra a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante las 24 horas posteriores a la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial se alcanza generalmente en 2-4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado con todas las dosis. Al administrarlo junto con la hidroclorotiazida se logra una reducción adicional significativa de la tensión arterial.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Valsartán + hidroclorotiazida

En los diferentes ensayos preclínicos de toxicidad que se efectuaron en varias especies animales, no se encontraron resultados que prohibieran el uso de dosis terapéuticas de la asociación de valsartán e hidroclorotiazida en el ser humano. En las ratas, las dosis altas de la asociación de valsartán+hidroclorotiazida (de 100+31,25 a 600+187,5 mg/kg de peso corporal) redujeron los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y modificaron la hemodinamia renal (elevación moderada o pronunciada de la urea plasmática, aumento de las concentraciones plasmáticas de potasio y magnesio y aumentos leves del volumen de orina y de los electrolitos urinarios, basofilia tubular mínima a leve e hipertrofia de las arteriolas aferentes con la dosis máxima). En tities (que recibieron de 30+9,375 a 400+125 mg/kg), los cambios fueron similares pero más intensos, sobre todo con las dosis más elevadas y en los riñones, donde los trastornos resultaron en una nefropatía que incluyó un aumento de la urea y la creatinina. Los tities también presentaron alteraciones de la mucosa gastrointestinal con dosis de 30+ 9,373 a 400+ 125 mg/kg.

Las dos especies presentaron hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que todos los trastornos se debieron al efecto farmacológico de la asociación de valsartán e hidroclorotiazida, que no es aditivo sino más bien sinérgico (potenciación de casi 10 veces con respecto a la administración del valsartán solo) y que produce una hipotensión prolongada, sobre todo en los tities. En el ser humano, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece revestir importancia si se utilizan dosis terapéuticas de la asociación de valsartán e hidroclorotiazida. Los resultados de toxicidad preclínica principales se atribuyen al efecto farmacológico de los compuestos, que parecen tener una acción sinérgica sin interacciones entre sí. En la práctica clínica, los efectos de los dos compuestos son aditivos y no ha habido hallazgos preclínicos de importancia clínica.

No se realizaron ensayos sobre el poder mutágeno, clastógeno o carcinógeno de la asociación de valsartán e hidroclorotiazida pues no hay indicios de interacciones entre los dos compuestos.

Valsartán

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano en los estudios convencionales de toxicidad, genotoxicidad, actividad cancerígena y efectos sobre la fecundidad.

Farmacología de seguridad y toxicidad a largo plazo: En los diferentes ensayos preclínicos de toxicidad que se efectuaron en varias especies animales, no se encontraron resultados que prohibieran el uso de dosis terapéuticas del valsartán en el ser humano.

En los ensayos de toxicidad preclínica, la administración de dosis elevadas de valsartán a ratas (de 200 a 600 mg/kg/day de peso corporal al día) redujo los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y alteró la hemodinamia renal (leves aumentos del nitrógeno ureico en sangre, así como hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis administradas a ratas (de 200 y 600 mg/kg/día) son, en mg/m², aproximadamente 6 y 18 veces mayores que la máxima dosis recomendada para el ser humano (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). En títies que recibieron dosis comparables, las alteraciones fueron similares aunque más pronunciadas, sobre todo las renales que evolucionaron a nefropatía acompañada de elevaciones del nitrógeno de urea en sangre y de la creatinina. Ambas especies presentaron asimismo hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que todas las alteraciones se deben al efecto farmacológico del valsartán, que da lugar a hipotensión prolongada, sobre todo en los títies. La hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece revestir importancia para el ser humano al usar las dosis terapéuticas recomendadas.

Toxicidad en la reproducción: El valsartán no comportó ninguna reacción adversa en cuanto a la función reproductora de las ratas hembras o machos en dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. En estudios sobre el desarrollo embriofetal (Segmento II) en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada con toxicidad materna en ratas con dosis de valsartán de 600 mg/kg/día y en conejos con dosis de 10 mg/kg/día. En un estudio sobre el desarrollo perinatal y posnatal (Segmento III), las crías de ratas que recibieron 600 mg/kg/día durante el último trimestre y durante la lactancia mostraron una pequeña reducción de la tasa de supervivencia y un ligero retraso del desarrollo.

Poder mutágeno: El valsartán estuvo exento de poder mutágeno tanto en los genes como en los cromosomas en los estudios realizados con diversas pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

Poder cancerígeno: No hubo indicio alguno de poder cancerígeno al administrar el valsartán junto con el alimento a ratones y ratas durante 2 años en dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día, respectivamente.

Hidroclorotiazida

Los ensayos sobre el poder mutágeno, clastógeno, teratógeno y cancerígeno de la hidroclorotiazida han arrojado resultados negativos.

La hidroclorotiazida no fue teratógena y no afectó la fecundidad o la concepción. No se detectó potencial teratógeno alguno en 3 especies animales estudiadas cuando se administraron dosis que eran al menos 10 veces superiores a las dosis humanas recomendadas de ~1 mg/kg. Se observó una disminución del aumento de peso de las crías de rata lactantes que se atribuyó a la dosis elevada utilizada (15 veces la dosis humana) y al efecto diurético de la hidroclorotiazida, con el consiguiente efecto sobre la producción de leche (véase el apartado 9 MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja externa.

TAREG D no debe usarse después de la fecha de caducidad que figura en el envase.

TAREG D debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ninguna instrucción especial.

Fabricante:

Véase la caja externa.

Prospecto internacional

Información publicada en: **Diciembre de 2014**

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

Tracking number: N/A (03-12-2014)