

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### TAREG D<sup>®</sup>

(valsartán/hidroclorotiazida)

80/12,5 mg, 160/12,5 mg, 160/25 mg, 320/12,5 mg, 320/25 mg,  
comprimidos recubiertos

#### Tareg D<sup>®</sup>

Combinación 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» en relieve hundido en uno de los lados y «CG» en el otro.

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» en relieve hundido en uno de los lados y «CG» en el otro.

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 «HXX» en relieve hundido en uno de los lados y «NVR» en el otro.

Tareg D 320/12,5 mg: comprimidos recubiertos ovalados, ligeramente convexos, indivisibles, con dimensiones aproximadas de 17,6 mm de longitud y 8,1 mm de anchura y un peso de aproximadamente 608 mg. Los comprimidos son de color rosado, con la marca «HIL» en relieve hundido en uno de los lados y «NVR» en el otro.

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» en relieve hundido en uno de los lados y «NVR» en el otro.

Los comprimidos recubiertos de Tareg D no se pueden dividir en dosis iguales.

### **Sustancias activas**

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

Algunas dosis y formas farmacéuticas pueden no estar 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 diferir entre países.

### **INDICACIONES**

Tratamiento de la hipertensión (arterial) en adultos mayores de 18 años.

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.

## **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 y 12,5 mg de hidroclorotiazida, o 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida, o 320 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Si es necesario, podrá recurrirse a las dosis de 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida, o 320 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

La dosis diaria máxima es de 320/25 mg.

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

### **Disfunción renal**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada (filtración glomerular [FG]  $\geq 30$  ml/min). Debido al componente de hidroclorotiazida, Tareg D está contraindicado en los pacientes anúricos (véase el apartado CONTRAINDICACIONES) y debe emplearse con precaución en los pacientes con disfunción renal severa (FG  $< 30$  ml/min) (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Los diuréticos tiazídicos no son eficaces como monoterapia en los pacientes con disfunción renal severa (FG  $< 30$  ml/min), pero pueden resultar útiles si se utilizan con la debida cautela en combinación con un diurético del asa, incluso en dichos pacientes.

### **Disfunción hepática**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Debido al componente de hidroclorotiazida, Tareg D debe usarse con precaución especial en los pacientes con disfunción hepática severa. Debido al componente de valsartán, Tareg D debe usarse con precaución especial en los pacientes con trastornos obstructivos biliares (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

No se han establecido la seguridad 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 EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Debido al componente de hidroclorotiazida, Tareg D está contraindicado en los pacientes con anuria.

En los pacientes con diabetes de tipo II está contraindicada la coadministración de antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) –incluido el valsartán– o de inhibidores de la enzima

conversora de la angiotensina (IECA) con el aliskireno (véase el subapartado Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno del apartado INTERACCIONES).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Alteraciones de los electrolitos séricos**

Debe tenerse precaución cuando se coadministra Tareg D con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que pueden aumentar las concentraciones de potasio (heparina, etc.).

Los diuréticos tiazídicos pueden desencadenar una hipopotasemia o agravar una hipopotasemia previa. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con cautela en los pacientes con trastornos asociados a una pérdida acrecentada de potasio, como las nefropatías con pérdida de sal y el deterioro prerrenal (cardiogeno) de la función renal. Si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos (como debilidad muscular, paresia o alteraciones del electrocardiograma), debe interrumpirse la administración de Tareg D. Se recomienda corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente antes de comenzar la administración de una tiazida. Es necesario determinar de forma periódica las concentraciones séricas de potasio y magnesio. En todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos se debe vigilar el desequilibrio electrolítico, especialmente las cifras de potasio.

Los diuréticos tiazídicos pueden provocar la aparición de hiponatremia y alcalosis hipoclorémica o agravar una hiponatremia existente. Se han descrito casos aislados de hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). Se recomienda la vigilancia periódica de las concentraciones séricas de sodio.

### **Pacientes con hiponatremia o hipovolemia**

En casos raros, los pacientes con hiponatremia o hipovolemia severas, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar una hipotensión sintomática tras el inicio del 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.

Si apareciese hipotensión, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si fuera necesario, se le administrará una infusión 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 usarse con cautela como tratamiento de la hipertensión en los pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal y en los pacientes con un solo riñón que presenten estenosis de la arteria renal, ya que en estos casos podrían aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica.

### **Pacientes con disfunción renal**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada (FG  $\geq 30$  ml/min). Debido al componente de hidroclorotiazida, Tareg D debe usarse con precaución en los pacientes con disfunción renal severa (FG  $< 30$  ml/min). Los diuréticos tiazídicos pueden provocar azoemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica. No son eficaces como monoterapia en los pacientes con disfunción renal severa (FG  $< 30$  ml/min), pero pueden resultar útiles si se utilizan con cautela en combinación con un diurético del asa, incluso en los pacientes con FG  $< 30$  ml/min (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal severa (FG  $< 30$  ml/min) (véase el subapartado Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno del apartado INTERACCIONES).

### **Pacientes con disfunción hepática**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Tareg D debe usarse con precaución especial en pacientes con trastornos obstructivos biliares y en aquellos con disfunción hepática severa (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

### **Angioedema**

Se han registrado casos de angioedema, con afectación de la laringe y la glotis y consiguiente obstrucción de las vías respiratorias o hinchazón del rostro, los labios, la faringe o la lengua en pacientes tratados con valsartán, algunos de los cuales tenían antecedentes de angioedema con otros fármacos, como los IECA. En los pacientes que presenten angioedema se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Tareg D y no volver a administrar el medicamento.

### **Lupus eritematoso sistémico**

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden agravar o activar el lupus eritematoso sistémico.

### **Otros trastornos metabólicos**

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

Como otros diuréticos, la hidroclorotiazida puede elevar la concentración sérica de ácido úrico debido a la menor depuración de este último, y puede provocar hiperuricemia o agravarla y desencadenar una crisis de gota en los pacientes propensos.

Las tiazidas reducen la eliminación urinaria de calcio y pueden aumentar ligeramente el calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Dado que la hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones séricas de calcio, se debe usar con cautela en los pacientes con hipercalcemia. Una hipercalcemia pronunciada que no responda a la

retirada de la tiazida o sea igual o superior a 12 mg/dl puede ser una manifestación de un proceso hipercalcémico subyacente ajeno a la tiazida.

En algunos pacientes que recibieron tratamiento prolongado con una tiazida se han observado alteraciones patológicas de las glándulas paratiroides cuando el paciente presentaba hipercalcemia e hipofosfatemia. Si se presenta una hipercalcemia, es necesario esclarecer el diagnóstico.

## **Generales**

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

## **Glaucoma agudo de ángulo estrecho**

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado a una reacción idiosincrásica que produce miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Sus síntomas son la aparición brusca de agudeza visual disminuida o dolor ocular, y ocurren generalmente en las primeras horas o las primeras semanas del tratamiento. Si no se trata, el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede conducir a una pérdida de visión permanente.

El tratamiento primario consiste en interrumpir cuanto antes la administración de la hidroclorotiazida. Si la presión intraocular permanece descontrolada, hay que considerar la posibilidad de tratamiento médico o quirúrgico urgente. Entre los factores de riesgo de aparición de un glaucoma agudo de ángulo estrecho figuran los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o la penicilina.

## **Pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio**

En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renino-angiotensino-aldosterónico (como son los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado a oliguria o a azoemia progresiva y, en casos infrecuentes, a insuficiencia renal aguda o fallecimiento. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio debe incluir siempre un análisis de la función renal.

## **Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA)**

Se requiere cautela a la hora de administrar simultáneamente ARA –como el valsartán– con otros bloqueantes del SRA, como los IECA o el aliskireno (véase el subapartado Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno del apartado INTERACCIONES).

## **Cáncer de piel no melanocítico**

Según el registro danés de tumores malignos, en dos estudios epidemiológicos se observó un incremento del riesgo de cáncer de piel no melanocítico (CPNM) (carcinoma basocelular

[CBC] y carcinoma de células escamosas [CCE]) a medida que aumenta la dosis acumulada de la exposición a la hidroclorotiazida. Se observa un aumento del riesgo de CPNM con el uso a largo plazo (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Las propiedades fotosensibilizadoras de la hidroclorotiazida podrían actuar como mecanismo para el CPNM.

Se debe informar a los pacientes tratados con hidroclorotiazida sobre el riesgo de CPNM y se les debe aconsejar que se revisen la piel regularmente para detectar nuevas lesiones y que comuniquen de inmediato cualquier lesión cutánea sospechosa. A fin de minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe informar a los pacientes sobre posibles medidas preventivas, tales como la limitación de la exposición a la luz solar y una protección adecuada cuando estén expuestos a la luz solar. Las lesiones cutáneas sospechosas se deben examinar de inmediato, pudiendo incluir un examen histológico de las biopsias. El uso de hidroclorotiazida también se debe reconsiderar en pacientes con antecedentes de CPNM (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

## REACCIONES ADVERSAS

Se presentan a continuación —por clase de órgano, aparato o sistema— las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y las anomalías de análisis clínicos que aparecieron con más frecuencia con la combinación de valsartán e hidroclorotiazida que con el placebo, así como los informes individuales posteriores a la comercialización. Durante el tratamiento con valsartán/hidroclorotiazida pueden presentarse las mismas reacciones adversas que se han descrito con sus componentes individuales, aunque dichas reacciones no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia, aplicando la convención siguiente: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (de >1/100 a <1/10); infrecuentes (de >1/1000 a <1/100); raras (de >1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000); de 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 con valsartán/hidroclorotiazida**

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
De frecuencia desconocida	Neutropenia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Infrecuente	Deshidratación
De frecuencia desconocida	Hipopotasemia, hiponatremia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy rara	Mareo
Infrecuente	Parestesias
De frecuencia desconocida	Síncope
<b>Trastornos oculares</b>	
Infrecuente	Visión borrosa

<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Infrecuente	Acúfenos
<b>Trastornos vasculares</b>	
Infrecuente	Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Infrecuente	Tos
De frecuencia desconocida	Edema pulmonar no cardiogénico
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy rara	Diarrea
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Infrecuentes	Mialgia
Muy rara	Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
De frecuencia desconocida	Alteración renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Infrecuente	Fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	
De frecuencia desconocida	Ácido úrico elevado en sangre, bilirrubina y creatinina elevadas en sangre, urea elevada en sangre

También se han observado los eventos siguientes durante los ensayos clínicos efectuados en pacientes hipertensos, con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, ansiedad, artritis, astenia, dolor de espalda, bronquitis, bronquitis aguda, dolor torácico, mareo postural, dispepsia, disnea, boca seca, epistaxis, disfunción eréctil, gastroenteritis, cefalea, hiperhidrosis, hipoestesia, influenza, insomnio, esguince de ligamento, espasmos musculares, distensión muscular, congestión nasal, nasofaringitis, náuseas, cervicalgia, edema, edema periférico, otitis media, dolor en una extremidad, palpitaciones, dolor faringolaríngeo, polaquiuria, pirexia, sinusitis, congestión sinusal, somnolencia, taquicardia, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, 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 después de la comercialización.

### Valsartán

**Tabla 2 Frecuencia de las reacciones adversas con el valsartán**

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
De frecuencia desconocida	Hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido, trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
De frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero



<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
De frecuencia desconocida	Potasio elevado en sangre
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Infrecuente	Vértigo
<b>Trastornos vasculares</b>	
De frecuencia desconocida	Vasculitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Infrecuente	Dolor abdominal
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
De frecuencia desconocida	Prueba de función hepática anormal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
De frecuencia desconocida	Angioedema, dermatitis ampollosa, erupción, prurito
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
De frecuencia desconocida	Insuficiencia renal

También se han observado los eventos siguientes durante los ensayos clínicos efectuados en pacientes hipertensos, con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: artralgia, astenia, dolor de espalda, diarrea, mareo, cefalea, insomnio, libido disminuida, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones víricas.

## Hidroclorotiazida

**Tabla 3 Frecuencia de las reacciones adversas con la hidroclorotiazida**

<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>	
De frecuencia desconocida:	Cáncer de piel no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Rara:	Trombocitopenia, a veces con púrpura
Muy rara:	Leucopenia, agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea y anemia hemolítica
De frecuencia desconocida:	Anemia aplásica
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Muy rara:	Vasculitis necrosante, reacciones de hipersensibilidad y dificultad respiratoria, incluidos neumonitis y edema pulmonar
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuente:	Sobre todo con dosis elevadas lípidos elevados en sangre
Frecuente:	Hipomagnesemia, hiperuricemia, apetito disminuido
Rara:	Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y agravamiento del estado metabólico diabético
Muy rara:	Alcalosis hipoclorémica
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Rara:	Trastornos del sueño

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Rara:	Cefalea, mareo, depresión y parestesias
<b>Trastornos oculares</b>	
Rara:	Alteración visual, especialmente en las primeras semanas de tratamiento
De frecuencia desconocida:	Glaucoma de ángulo estrecho
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Rara:	Arritmias
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuente:	Hipotensión ortostática, que puede agravarse con el consumo de bebidas alcohólicas, anestésicos o sedantes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuente:	Náuseas leves y vómitos
Rara:	Molestia abdominal, estreñimiento y diarrea
Muy rara:	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Rara:	Colestasis o ictericia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuente:	Urticaria y otras formas de erupción
Rara:	Reacción de fotosensibilidad
Muy rara:	Necrólisis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas del tipo del lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo
De frecuencia desconocida	Eritema multiforme
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
De frecuencia desconocida	Espasmos musculares
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
De frecuencia desconocida:	Insuficiencia renal aguda, trastorno renal
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Frecuente:	Disfunción eréctil
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
De frecuencia desconocida:	Pirexia, astenia

## INTERACCIONES

### Valsartán/hidroclorotiazida

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

**Litio:** Durante la administración simultánea de litio con IECA, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II o con tiazidas se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica del litio y de la toxicidad por litio. Dado que las tiazidas reducen la depuración renal del litio, es posible que Tareg D aumente adicionalmente el riesgo de toxicidad

por litio. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración sérica de litio durante la citada administración simultánea.

## Valsartán

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el valsartán contenido en Tareg D:

### **Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno:**

El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y los electrólitos en los pacientes que reciban tratamiento con Tareg D y otros fármacos que afectan el SRA (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal severa (FG <30 ml/min) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo II (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

**Potasio:** El uso simultáneo de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos capaces de alterar las cifras de potasio (heparina, etc.) debe llevarse a cabo con cautela y haciendo determinaciones frecuentes de los valores de potasio.

**Antinflamatorios 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 antihipertensor. Por otra parte, en los ancianos y en los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de antagonistas de la angiotensina II y AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartán en los pacientes que reciben AINE de forma simultánea.

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

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica entre el valsartán y los fármacos siguientes: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

## Hidroclorotiazida

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el componente tiazídico de Tareg D:

**Otros antihipertensores:** Las tiazidas potencian la actividad antihipertensora de otros antihipertensores (como la guanetidina, la metildopa, los betabloqueantes, los vasodilatadores, los antagonistas de los canales del calcio, los IECA, los ARA y los inhibidores directos de la renina [IDR]).

**Miorrelajantes:** Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, potencian la actividad de los miorrelajantes tales como los derivados del curare.

**Medicamentos que afectan la concentración sérica de potasio:** El efecto hipopotasémico de los diuréticos puede acentuarse con la administración concomitante de diuréticos caluréticos, corticoesteroides, corticotropina (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**Medicamentos que afectan la concentración sérica de sodio:** El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede acentuarse con la administración simultánea de antidepresores, antipsicóticos o antiepilépticos, entre otros. Se debe tener cautela a la hora de administrar estos fármacos por tiempo prolongado (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**Antidiabéticos:** Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario un reajuste de la dosis de insulina y de los antidiabéticos orales.

**Glucósidos digitálicos:** Las tiazidas pueden dar lugar a efectos indeseados de hipopotasemia o hipomagnesemia y favorecer así la aparición de arritmias cardíacas 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 la actividad diurética y antihipertensora del componente tiazídico de Tareg D. La hipovolemia concurrente puede provocar una insuficiencia renal aguda.

**Alopurinol:** La coadministración de diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

**Amantadina:** La coadministración de diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

**Antineoplásicos** (como la ciclofosfamida o el metotrexato): La administración simultánea de diuréticos tiazídicos puede reducir la eliminación renal de los citotóxicos y potenciar los efectos mielodepresores de estos.

**Anticolinérgicos:** Los anticolinérgicos (como la atropina o el biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, aparentemente por una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado gástrico. Por el contrario, los procinéticos como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de tales diuréticos.

**Resinas de intercambio iónico:** La colestiramina o el colestipol reducen la absorción de diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida. No obstante, cabe la posibilidad de reducir al mínimo esta interacción si se deja transcurrir un cierto tiempo entre la administración de la hidroclorotiazida y la resina, por ejemplo, si se administra la hidroclorotiazida al menos 4 horas antes de la resina o entre 4 y 6 horas después.

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

**Ciclosporina:** El tratamiento simultáneo con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones gotosas.

**Sales de calcio:** El uso simultáneo de diuréticos tiazídicos puede provocar hipercalcemia debido a un aumento de la reabsorción tubular de calcio.

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

**Metildopa:** Se han publicado casos de anemia hemolítica asociados al uso simultáneo de hidroclorotiazida y metildopa.

**Bebidas alcohólicas, barbitúricos u opiáceos:** La administración concurrente de diuréticos tiazídicos con bebidas alcohólicas, barbitúricos u opiáceos puede potenciar la hipotensión ortostática.

**Aminas vasotensoras:** La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas vasotensoras como la noradrenalina. La importancia clínica de este efecto es incierta y no justifica descartar su uso.

## **EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR**

### **Embarazo**

#### **Resumen de los riesgos**

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Tareg D no debe utilizarse durante el embarazo (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Habida cuenta del modo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede descartar que existan riesgos para el feto. Se ha descrito que la exposición intrauterina a los IECA —una clase específica de fármacos que actúan sobre el SRAA— durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo provoca en el feto lesiones y muerte. Además, análisis retrospectivos indican que el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo se asocia a un riesgo de anomalías congénitas. En embarazadas que tomaron valsartán por accidente se han descrito casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal neonatal.

La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida se asocia a trombocitopenia o ictericia neonatal o fetal y puede asociarse a otras reacciones adversas registradas en los adultos.

Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento, se debe suspender la administración de Tareg D lo antes posible (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

#### **Consideraciones clínicas**

Riesgo asociado a enfermedades maternas y/o embriofetales

La hipertensión durante el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones durante el parto (p. ej., necesidad de cesárea y hemorragia puerperal). La hipertensión aumenta el riesgo fetal de retraso del desarrollo intrauterino y muerte intrauterina.

### **Riesgo fetal o neonatal**

La presencia de oligohidramnios en embarazadas que en el segundo y tercer trimestre de embarazo toman fármacos que afectan el sistema renino-angiotensínico puede dar lugar a una disminución de la función renal fetal, que provoca anuria e insuficiencia renal; hipoplasia pulmonar fetal; deformaciones óseas (incluida hipoplasia craneal); hipotensión y muerte.

En caso de exposición accidental a un tratamiento con ARA, se debe considerar la monitorización fetal pertinente.

Los lactantes de madres que hayan recibido tratamiento con ARA deben ser objeto de vigilancia estrecha por si apareciera una hipotensión.

### **Datos en animales**

**Valsartán:** En los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad materna en las ratas que recibieron dosis de valsartán de 600 mg/kg/d, que en términos de mg/m<sup>2</sup> supone aproximadamente 6 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso) y en los conejos que recibieron dosis de 10 mg/kg/d, que en términos de mg/m<sup>2</sup> supone aproximadamente 0,6 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso). No hubo indicios de toxicidad materna ni fetotoxicidad en ratones hasta una dosis de 600 mg/kg/d, que en términos de mg/m<sup>2</sup> supone aproximadamente 9 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso).

**Hidroclorotiazida:** La hidroclorotiazida resultó ser no teratógena y careció de efectos sobre la fecundidad y la concepción. No se observó potencial teratógeno en ninguna de las 3 especies animales utilizadas en los estudios. No hubo fetotoxicidad relacionada con la dosis en dosis orales de 0, 100, 300 y 1000 mg/kg en las ratas. El menor incremento de peso de las crías de rata lactantes se atribuyó a la elevada dosis y a los efectos diuréticos de la hidroclorotiazida, con los consiguientes efectos sobre la producción de leche.

### **Lactancia**

#### **Resumen de los riesgos**

No se sabe si el valsartán pasa a la leche materna humana. El valsartán se excreta en la leche de las ratas lactantes. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta y pasa a la leche materna. En consecuencia, se desaconseja el uso de Tareg D durante la lactancia.

#### **Mujeres y varones con capacidad de procrear**

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRAA), Tareg D no debe utilizarse en mujeres que tengan previsto quedarse embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban fármacos que actúan sobre el SRAA

deben advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas acerca del riesgo que comportan dichos fármacos durante la gestación.

### **Infertilidad**

No se dispone de información sobre los efectos del valsartán o de la hidroclorotiazida en la fecundidad humana. Los estudios en ratas no han revelado efectos sobre la fecundidad por parte del valsartán o la hidroclorotiazida (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 infusión i.v. de solución fisiológica.

Mientras que el valsartán no puede eliminarse por hemodiálisis porque se une considerablemente a las proteínas plasmáticas, la hidroclorotiazida sí puede dializarse.

## **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **Farmacodinámica**

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 vasotensora directa. Además, favorece la retención de sodio y estimula la secreción de aldosterona.

El valsartán es un antagonista oral y específico del receptor de la angiotensina II. Actúa preferentemente sobre el subtipo de receptor AT<sub>1</sub>, que es responsable de los efectos conocidos de la angiotensina II. La elevación de las concentraciones plasmáticas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT<sub>1</sub> con valsartán puede estimular el receptor AT<sub>2</sub> no bloqueado, lo que contrarresta el efecto del receptor AT<sub>1</sub>. El valsartán no presenta actividad agonista parcial en el receptor AT<sub>1</sub> y tiene una afinidad mucho mayor por el receptor AT<sub>1</sub> que por el AT<sub>2</sub> (unas 20 000 veces mayor).

El valsartán no inhibe la ECA, también conocida como cininasa II, que transforma la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. No se prevé ninguna potenciación de los efectos secundarios relacionados con la bradicinina. En los ensayos clínicos comparativos de valsartán con un IECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor ( $p < 0,05$ ) en los pacientes tratados con valsartán que en los que recibieron el IECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico de pacientes que habían experimentado tos seca durante un tratamiento con IECA, presentaron tos el 19,5% de los individuos tratados con valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico, en comparación con el 68,5%

de los tratados con un IECA ( $p < 0,05$ ). El valsartán no bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular ni se fija a ellos.

Los diuréticos tiazídicos actúan principalmente en el túbulo contorneado distal de los riñones. Se ha comprobado que en la corteza renal existe un receptor de gran afinidad que es el sitio de unión principal para la actividad de los diuréticos tiazídicos y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. Las tiazidas inhiben el cotransportador unidireccional de  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , probablemente al competir por el sitio del  $\text{Cl}^-$ , con lo cual afectan los mecanismos de reabsorción de electrólitos: – al aumentar la eliminación de sodio y cloruro en grado aproximadamente equivalente; – y de forma indirecta, al disminuir el volumen plasmático por la acción diurética, con el consiguiente aumento de la actividad de la renina plasmática, de la secreción de aldosterona y de la eliminación urinaria de potasio y la 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.

### **Cáncer de piel no melanocítico**

Según los datos disponibles procedentes de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación entre la dosis acumulada de la hidroclorotiazida y el CPNM. Un estudio incluyó a una población con 71 533 casos de CBC y 8629 casos de CCE emparejados con 1 430 833 y 172 462 sujetos de referencia poblacional, respectivamente. Un consumo elevado de hidroclorotiazida ( $\geq 50\,000$  mg acumulados) se asoció a una razón de probabilidades (*odds ratio*, OR) ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Tanto para el CBC como para el CCE se observó una relación evidente entre la dosis acumulada y la respuesta. Se observó una posible asociación entre el cáncer de labio (CBC) y la exposición a la hidroclorotiazida en otro estudio en el que 633 casos de cáncer de labio se emparejaron con 63 067 sujetos de referencia poblacional usando una estrategia de muestreo por densidad de incidencia. Se demostró una relación evidente entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6), que aumenta hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) para el consumo elevado ( $\sim 25\,000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) para la mayor dosis acumulada ( $\sim 100\,000$  mg). Por ejemplo: una dosis acumulada de 100 000 mg corresponde a un consumo diario de una dosis diaria definida de 25 mg durante más de 10 años (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

## **Farmacocinética**

### **Valsartán**

#### **Absorción**

Después de la administración oral de valsartán en monoterapia, este alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 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. Esta reducción del AUC, empero, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que el valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

### **Distribución**

El volumen de distribución del valsartán en el estado de equilibrio tras la administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que el valsartán no se distribuye ampliamente en los tejidos. Un elevado porcentaje (94-97%) del valsartán circula unido a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina.

### **Biotransformación y metabolismo**

El valsartán no sufre una biotransformación intensa, pues solo el 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se han detectado pequeñas concentraciones plasmáticas de un metabolito hidroxilado del valsartán (que representan menos del 10% del AUC del valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

### **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. Después de la administración intravenosa, la depuración plasmática del valsartán es de unos 2 l/h y su depuración renal es de 0,62 l/h (alrededor del 30% de la depuración total). La vida media del valsartán es de 6 horas.

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

### **Hidroclorotiazida**

#### **Absorción**

La hidroclorotiazida se absorbe con rapidez tras la administración oral ( $T_{máx.}$  de 2 horas aproximadamente). El aumento del AUC medio es lineal y proporcional a la dosis en el intervalo terapéutico. La administración simultánea con alimentos puede aumentar o disminuir la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con la administración en ayunas. La magnitud de estos efectos es pequeña y apenas tiene importancia clínica. La biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70% tras la administración oral.

#### **Distribución**

La cinética de distribución y de eliminación se describe generalmente como una función de disminución biexponencial. El volumen de distribución aparente es de 4-8 l/kg. La

hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos (casi 3 veces más que en el plasma).

### **Biotransformación**

La hidroclorotiazida se elimina principalmente en forma inalterada.

### **Eliminación**

La vida media de eliminación plasmática de la hidroclorotiazida es de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No se observan cambios en la cinética de la hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se elimina en la orina en forma inalterada.

### **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 antihipertensor claro, superior al obtenido con cada fármaco por separado o con el placebo.

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes geriátricos (mayores de 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 (tanto sanos como hipertensos) es menor que en los 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 severa (FG <30 ml/min) o en pacientes dializados. El valsartán se une considerablemente a las proteínas plasmáticas y no se elimina con diálisis, mientras que la hidroclorotiazida sí se dializa.

En presencia de disfunción renal aumentan los valores medios de concentración plasmática máxima y de AUC de la hidroclorotiazida y disminuye la velocidad de eliminación urinaria. En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, la vida media de eliminación media prácticamente se duplica. La depuración renal de la hidroclorotiazida también disminuye mucho en comparación con la depuración renal de alrededor de 300 ml/min existente en los pacientes con función renal normal. Por consiguiente, Tareg D debe usarse con precaución en

los pacientes con disfunción renal severa (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 severa.

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

No obstante, Tareg D debe usarse con especial cuidado en los pacientes con trastornos obstructivos biliares y disfunción hepática severa (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

La administración de valsartán a pacientes con hipertensión reduce la tensión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, la actividad antihipertensora se manifiesta en un plazo de 2 horas, y la máxima reducción de la tensión arterial se logra transcurridas de 4 a 6 horas. El efecto antihipertensor persiste más de 24 horas tras la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial obtenida con cualquier dosis se alcanza generalmente en 2-4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Al administrarlo junto con la hidroclorotiazida se logra una reducción adicional significativa de la tensión arterial.

## **DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA**

### **Valsartán/hidroclorotiazida**

En diversos estudios de toxicidad preclínica efectuados en varias especies de animales no se hallaron anomalías que llevasen a descartar el uso de las dosis terapéuticas de valsartán e hidroclorotiazida en el ser humano. En ratas, dosis elevadas de valsartán/hidroclorotiazida (de 100/31,25 a 600/187,5 mg por kg de peso corporal) redujeron los parámetros eritrocíticos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y alteraron la hemodinámica renal (elevación moderada o severa de la urea plasmática, aumento del potasio y magnesio plasmáticos y ligera elevación del volumen urinario y los electrólitos urinarios, basofilia tubular mínima o discreta e hipertrofia de las arteriolas aferentes con la dosis máxima). En los tities (dosis de 30/9,375 a 400/125 mg/kg), las alteraciones se asemejaron mucho, aunque fueron más severas, sobre todo con las dosis más altas y a nivel renal, donde las alteraciones desembocaron en una nefropatía con elevación de la urea y de la creatinina. Los tities también presentaron alteraciones de la mucosa gastrointestinal con dosis de entre 30/9,373 y 400/125 mg/kg.

Además, en las ratas y los tities se observó hipertrofia de las células yuxtglomerulares renales. Todas estas alteraciones se atribuyeron a la acción farmacológica de la combinación

valsartán/hidroclorotiazida, que no es aditiva sino sinérgica (se multiplican casi por 10 los efectos del valsartán solo), lo cual produce una hipotensión prolongada, sobre todo en los títes. Habida cuenta de las dosis terapéuticas de valsartán/hidroclorotiazida en los seres humanos, no parece que la hipertrofia de las células yuxtglomerulares del riñón revista importancia alguna. Las principales anomalías observadas en los estudios de toxicidad preclínica se atribuyen a la acción farmacológica de los compuestos, que actúan de forma claramente sinérgica sin que existan datos que indiquen interacción alguna entre ambos. En el entorno clínico, los efectos de ambos compuestos son aditivos, y no se ha demostrado que las anomalías preclínicas tengan importancia clínica. No se han realizado estudios de mutagenia, clastogenia ni carcinogenia con la combinación de valsartán/hidroclorotiazida, pues no se tienen indicios de interacción alguna entre los dos fármacos.

### **Valsartán**

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para el ser humano según los estudios habituales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinógeno y efectos sobre la fecundidad.

#### **Seguridad farmacológica y toxicidad a largo plazo:**

En diversos estudios de toxicidad preclínica efectuados en varias especies de animales, no se hallaron anomalías que llevasen a descartar el uso de las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos.

En los estudios de toxicidad preclínica, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso corporal) produjeron una reducción de los parámetros eritrocíticos (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) e indicios de alteración de la hemodinámica renal en las ratas (ligero aumento del nitrógeno ureico en sangre, hiperplasia de los túbulos renales y basofilia en los machos). En términos de  $\text{mg}/\text{m}^2$ , tales dosis (200 y 600 mg/kg/día) administradas a las ratas son entre 6 y 18 veces mayores que la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg de peso). En los títes que recibieron dosis análogas, las alteraciones fueron similares, pero más severas, especialmente en los riñones, donde desembocaron en una nefropatía acompañada de un aumento del nitrógeno ureico y la creatinina en sangre. En ambas especies también se observó una hipertrofia de las células yuxtglomerulares del riñón. Todas las alteraciones se atribuyeron a la acción farmacológica del valsartán, que produce una prolongada hipotensión, especialmente en los títes. Habida cuenta de las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos, no parece que la hipertrofia de las células yuxtglomerulares del riñón revista importancia alguna.

**Toxicidad para la función reproductora:** El valsartán no ejerció efectos adversos sobre la capacidad reproductora de ratas —tanto machos como hembras— en dosis de hasta 200 mg/kg/d administradas por vía oral, que en términos de  $\text{mg}/\text{m}^2$  supone aproximadamente 18 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso).

**Mutagenia:** El valsartán careció de potencial mutágeno, tanto génico como cromosómico, en diferentes estudios convencionales de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

**Carcinogenia:** No se observaron signos de carcinogenia cuando se administró valsartán en la dieta a ratones y ratas durante 2 años en dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día, respectivamente.

### **Hidroclorotiazida**

Se han realizado estudios sobre la mutagenia, clastogenia, carcinogenia y toxicidad para la función reproductora de la hidroclorotiazida, con resultados negativos.

Según los datos experimentales disponibles, la hidroclorotiazida no dio muestras de actividad carcinógena en ratas ni ratones (se han observado tumores hepatocelulares solamente en los ratones macho que recibieron dosis elevadas; su incidencia nunca superó los niveles observados en los animales de referencia históricos).

El potencial mutágeno se evaluó en una serie de sistemas experimentales *in vivo* e *in vitro*. Aunque se obtuvieron algunos resultados positivos *in vitro*, todos los estudios *in vivo* dieron resultados negativos. La hidroclorotiazida potenció la formación inducida por luz ultravioleta A (UVA) de dímeros de pirimidina *in vitro* y en la piel de los ratones tras el tratamiento oral. Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que no existe potencial mutágeno relevante *in vivo*, aunque la hidroclorotiazida podría potenciar los efectos genotóxicos de la luz UVA.

### **INCOMPATIBILIDADES**

No procede.

### **CONSERVACIÓN**

Véase la caja plegable.

Tareg D no debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

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

### **INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN**

Ninguna en especial.

#### **Fabricante:**

Véase la caja plegable.

#### **Prospecto internacional**

Información publicada en: Septiembre de 2018

® = marca registrada

#### **Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza**

Tracking number: 2018-PSB/GLC-0939-s