
DIOVAN HCT[®]

DIOVAN HCT 80/12,5 mg Comprimido recubierto con película
(Valsartán/Hidroclorotiazida)

DIOVAN HCT 160/12.5 mg Comprimido recubierto con película
(Valsartán/Hidroclorotiazida)

DIOVAN HCT 160/25 mg Comprimido recubierto con película
(Valsartán/Hidroclorotiazida)

Composición

Principios activos

Valsartán, hidroclorotiazida.

Excipientes

Celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal.

Cubierta del comprimido:

Comprimidos recubiertos con película de 80/12,5 mg: hipromelosa (E464), talco, macrogol 8000, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172). Comprimidos recubiertos con película de 160/12,5 mg: hipromelosa (E464), talco, macrogol 8000, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172).

Comprimidos recubiertos con película de 160/25 mg: hipromelosa (E464), talco, macrogol 4000, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172).

Forma farmacéutica y cantidad de principio activo por unidad

Diovan HCT 80/12,5 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Comprimidos ovalados, ligeramente convexos, no divisibles, de color naranja pálido. Con la marca HGH en una cara y CG en la otra.

Diovan HCT 160/12,5 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Comprimidos ovalados, ligeramente convexos, no divisibles, de color rojo oscuro. Con la marca HHH en una cara y CG en la otra.

Diovan HCT 160/25 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida. Comprimidos ovalados, ligeramente convexos, no divisibles, de color marrón anaranjado. Con la marca HXH en una cara y NVR en la otra.

Indicaciones y campo de aplicación

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve y moderada en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada en monoterapia.

Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de 1 comprimido recubierto con película de Diovan HCT 80/12,5 mg una vez al día. Si la reducción de la presión arterial es insuficiente después de 3-4 semanas de tratamiento, puede ser necesario continuar el tratamiento con 1 comprimido recubierto con película de Diovan HCT 160/12,5 mg una vez al día. El tratamiento con 1 comprimido recubierto con película de Diovan HCT 160/25 mg una vez al día está restringido a aquellos pacientes que no presentan una reducción adecuada de la presión arterial con Diovan HCT 160/12,5 mg. El efecto antihipertensivo máximo se observa en un periodo de entre 2 y 4 semanas.

Diovan HCT puede tomarse fuera de las comidas y debe administrarse con algo de líquido.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática puede ser necesaria una reducción de la dosis. Debido al componente hidroclorotiazida, Diovan HCT debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (véanse «Advertencias y precauciones»). Debido al componente valsartán, Diovan HCT está contraindicado en pacientes con cirrosis biliar y colestasis.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesaria una reducción de la dosis. Debido al componente hidroclorotiazida, Diovan HCT está contraindicado en pacientes con anuria (ver «Contraindicaciones») y debe utilizarse con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (TFG <30 ml/min) (ver «Advertencias y precauciones»).

No existen datos sobre el uso de valsartán en casos de insuficiencia renal terminal (TFG <10 ml/min) o diálisis.

Pacientes de edad avanzada

Diovan HCT puede utilizarse con independencia de la edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a valsartán o a hidroclorotiazida, a cualquiera de los demás componentes de Diovan HCT o a los derivados de la sulfonamida.

-
- Diovan HCT está contraindicado en pacientes con angioedema hereditario o en aquellos en los que se ha desarrollado un edema angioneurótico mientras fueron tratados con un inhibidor de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
 - Embarazo y lactancia (véase «Embarazo, lactancia»).
 - Cirrosis biliar o colestasis.
 - Anuria.
 - El uso concomitante de antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), lo que incluye Diovan HCT, o de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2) y también en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min) (véase la sección «Interacciones», subsección «Bloqueo dual del SRAA»).

Advertencias y precauciones

Electrolitos

Potasio

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. En patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, las tiazidas deben administrarse con precaución y con un control periódico del potasio sérico.

Se recomienda la corrección de la hipopotasemia antes de iniciar el tratamiento con tiazidas. La deficiencia de magnesio coexistente puede dificultar la corrección de la hipopotasemia. Diovan HCT contiene un antagonista del receptor de la angiotensina II, por lo que cualquier sustitución de potasio durante el tratamiento con Diovan HCT debe considerarse y realizarse con precaución. Las concentraciones de potasio y magnesio deben controlarse periódicamente. Todos los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos deben ser monitorizados para detectar desequilibrios electrolíticos.

Sodio

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición o exacerbar una hiponatremia preexistente. Esto puede ir acompañado de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación, apatía). Los diuréticos tiazídicos solo deben administrarse tras corregir la hiponatremia preexistente. Se debe realizar un control periódico de la concentración de sodio en suero.

Calcio

Los diuréticos tiazídicos disminuyen la excreción del calcio en orina y pueden causar una elevación de la concentración del calcio en suero. Los diuréticos tiazídicos solo deben administrarse después de la corrección de la hipercalcemia preexistente o después del tratamiento de la afección responsable de la misma. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente.

Hipovolemia

Los pacientes con hipovolemia severa pueden presentar hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con Diovan HCT. Antes de iniciar el tratamiento, se debe corregir la depleción de volumen preexistente.

Estenosis de la arteria renal

El Diovan HCT se debe utilizar con mucha precaución en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria en pacientes con un único riñón puesto que en estos pacientes pueden aumentar los niveles de urea en sangre y creatinina en suero.

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución cuando se trate a pacientes con insuficiencia renal. En caso de insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min), los diuréticos tiazídicos pueden perder su eficacia diurética. Por lo tanto, Diovan HCT solo debe administrarse a estos pacientes después de una evaluación cuidadosa de la relación riesgo/beneficio y controlando los parámetros clínicos y de laboratorio.

En pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min), el uso concomitante de antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), lo que incluye Diovan HCT, o de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) con aliskireno está contraindicado (véase sección «Interacciones», subsección «Bloqueo dual del SRA»).

No existen datos sobre el uso de valsartán en casos de insuficiencia renal terminal (TFG <10 ml/min) o diálisis.

Insuficiencia hepática

Se recomienda precaución cuando se trate a pacientes con insuficiencia hepática. En estos pacientes las tiazidas pueden causar desequilibrios electrolíticos, encefalopatías hepáticas y síndrome hepatorenal. Por lo tanto, Diovan HCT solo debe administrarse a estos pacientes después de una evaluación cuidadosa de la relación riesgo/beneficio y controlando los parámetros clínicos y de laboratorio. El uso de Diovan HCT está contraindicado en casos de cirrosis biliar o colestasis.

Angioedema

En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de Diovan HCT debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y Diovan HCT no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Lupus eritematoso sistémico

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden exacerbar o activar el lupus eritematoso sistémico.

Efectos metabólicos

Debido a la disminución del aclaramiento del ácido úrico, Diovan HCT puede aumentar las concentraciones séricas de ácido úrico y causar o exacerbar la hiperuricemia y desencadenar brotes de gota en pacientes susceptibles. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Diovan HCT en pacientes con hiperuricemia o gota.

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y empeorar el metabolismo diabético. Las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos pueden aumentar con el uso de hidroclorotiazida.

Otros

Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Las sulfonamidas y los fármacos derivados de las sulfonamidas pueden inducir una reacción idiosincrásica que puede provocar un derrame coroideo con pérdida del campo visual, una miopía transitoria y un glaucoma de ángulo cerrado agudo. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o un dolor ocular y, por lo general, sucede durante un período de tiempo que oscila entre varias horas y semanas tras el inicio del tratamiento. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión.

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

Pacientes con insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio anterior

En pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca grave), se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y, en raras ocasiones, con insuficiencia renal aguda y/o la muerte. Al evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca o con antecedentes de infarto de miocardio siempre se debe controlar la función renal.

Fertilidad

No existen datos del efecto de valsartán en la fertilidad humana. En estudios en ratas, no se determinó ningún efecto de valsartán en la fertilidad (véase «Datos preclínicos»).

Bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

(véase «Contraindicaciones», «Interacciones», subsección «Bloqueo dual del SRAA»).

Cáncer de piel no melanoma (CPNM)

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

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

Valsartán:

Angioedema Intestinal:

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (incluyendo valsartán) (ver sección reacciones adversas). Estos pacientes presentan dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con valsartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Hidroclorotiazida

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Los síntomas iniciales incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha SDRA, debe interrumpirse la administración de Diovan HCT y administrar el tratamiento adecuado.

No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Interacciones

Interacciones que afectan a ambos componentes

Litio

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o tiazidas. Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad

por litio puede aumentar después de administrar Diovan HCT. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de las concentraciones séricas de litio.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La administración de AINE e inhibidores de la COX2 puede reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAI). En pacientes mayores, en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos con depleción de volumen (incluso aquellos que reciben tratamiento con diuréticos), la administración concomitante de AINE (o inhibidores de la COX2) con un ARAII puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por ello, dichos medicamentos se deben administrar a estos pacientes con precaución y controlando la función renal.

Otros medicamentos antihipertensivos: Diovan HCT potencia la acción antihipertensiva de otros medicamentos antihipertensivos (p. ej., betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas de los canales del calcio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) e inhibidores directos de la renina (IDR)).

Valsartán

Doble bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) con ARA, IECA o aliskireno: En comparación con la monoterapia, la administración concomitante de ARA, incluido Diovan HCT, con otros medicamentos con efectos en SRAA está relacionada con una elevada incidencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y disminución de la función renales (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARA o aliskireno. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial (véase la sección «Advertencias y precauciones»).

En pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min), está contraindicado el uso concomitante de ARA, incluido Diovan HCT, o de IECA con aliskireno (véase la sección «Advertencias y precauciones» y «Contraindicaciones»).

En pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, está contraindicado el uso concomitante de ARA, incluido Diovan HCT, o IECA con aliskireno (véase la sección «Contraindicaciones»). Los inhibidores de la ECA, incluido Diovan HCT, y los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) no se deben utilizar simultáneamente en pacientes con nefropatía diabética.

Potasio: El riesgo de hiperpotasemia puede aumentar con el tratamiento combinado de antagonistas de los receptores de la angiotensina II con otros medicamentos que pueden provocar un aumento del potasio sérico (p. ej., diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, heparina). En estos casos, la administración de valsartán, que se encuentra en Diovan HCT, se debe realizar con precaución y controlando los niveles de potasio.

Transportadores: Los resultados de un estudio *in vitro* con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. Por lo tanto, la administración concomitante de inhibidores del transportador OATP1B1 (rifampicina, ciclosporina) o del MRP2 (ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán. No se han observado interacciones clínicamente relevantes con los siguientes medicamentos con valsartán en monoterapia: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

Hidroclorotiazida

Medicamentos que afectan las concentraciones séricas de potasio: El efecto hipopotasémico e hipomagnesemio de la hidroclorotiazida puede verse aumentado con la administración concomitante de diuréticos caluréticos (por ejemplo, furosemida), glucocorticoides, ACTH, anfotericina B, carbenoxolona, penicilina G, salicilatos o antiarrítmicos.

Glucósidos cardíacos (digitálicos): La hipopotasemia o hipomagnesemia provocada por las tiazidas puede favorecer la aparición de arritmias causadas por digitálicos.

Relajantes del músculo esquelético: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético, como los derivados del curare.

Antidiabéticos: Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y del antidiabético oral.

Alopurinol: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Amantadina: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Diazóxido: Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Agentes citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida y metotrexato): El tratamiento concomitante con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede reducir el aclaramiento renal de los agentes citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Anticolinérgicos: La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede aumentar cuando se administran junto con anticolinérgicos (p. ej., atropina, biperideno), aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.

Metildopa: Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica en pacientes que recibieron un tratamiento concomitante con metildopa e hidroclorotiazida.

Resinas de intercambio iónico: La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, disminuye con colestiramina y colestipol. Por esta razón, la hidroclorotiazida y la resina de intercambio

iónico deben administrarse en momentos diferentes. El intervalo de tiempo debe ser lo más amplio posible para minimizar las interacciones.

Vitamina D: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio.

Ciclosporina: El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y pueden aparecer síntomas de gota.

Sales de calcio: El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio: El efecto hiponatémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como anti-depresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se debe tener precaución con el uso prolongado de estos medicamentos.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con alcohol, barbitúricos o narcóticos puede potenciar la hipotensión ortostática.

Aminas hipertensoras: La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras como norepinefrina. Sin embargo, la relevancia clínica de este efecto no es suficiente para excluir su uso.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Diovan HCT tiene un efecto directo en SRAA, por lo que no se debe tomar Diovan HCT durante el embarazo; tampoco deben tomarlo aquellas mujeres que prevean quedarse embarazadas (véase «Contraindicaciones»). Los profesionales sanitarios que prescriban medicamentos que afecten al SRAA deben informar a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial de estos medicamentos durante el embarazo.

Debido al mecanismo de acción de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, no se pueden descartar riesgos para el embrión y el feto. Según datos retrospectivos, se asocia el uso de inhibidores de la ECA en el primer trimestre con un riesgo potencial de malformaciones congénitas. Para los medicamentos que tienen un efecto directo en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), también se describen daños y muerte del feto después de administrar el fármaco en el segundo y en el tercer trimestre. En los seres humanos, la perfusión renal del feto, que depende del desarrollo de SRAA, comienza en el segundo trimestre. Por lo tanto, el riesgo de un tratamiento con valsartán durante el embarazo aumenta en el segundo y en el tercer trimestre. Se han notificado abortos espontáneos, oligohidramnios e insuficiencia renal neonatal, en el caso de embarazadas que tomaron valsartán de manera accidental.

Tras una exposición en el útero, todos los recién nacidos deben ser examinados exhaustivamente para comprobar la micción suficiente, la hipercalcemia y la presión arterial. En caso necesario, se deben tomar las medidas médicas adecuadas, como rehidratación, para eliminar el medicamento del sistema circulatorio.

La exposición a diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, en el útero puede causar ictericia o trombocitopenia fetal o neonatal y puede estar asociada con otros efectos adversos que se han informado en adultos.

En caso de embarazo durante el tratamiento, la administración de Diovan HCT debe interrumpirse.

Lactancia

En ensayos con animales (ratas), valsartán pasó a la leche. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. No existen estudios en mujeres durante la lactancia, por lo que no se debe administrar Diovan HCT durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que otros medicamentos antihipertensivos, Diovan HCT puede disminuir la capacidad de reacción y la capacidad para conducir y utilizar máquinas o herramientas. Se recomienda precaución.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las siguientes reacciones adversas se observaron en 5 ensayos clínicos controlados en los que participaron 7616 pacientes, 4372 de los cuales recibieron valsartán en combinación con hidroclorotiazida.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y en función de la frecuencia, de acuerdo con la siguiente convención:

«Muy frecuentes» ($\geq 1/10$)

«Frecuentes» ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

«Poco frecuentes» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

«Raras» ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)

«Muy raras» ($< 1/10\,000$)

«Frecuencia no conocida» (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infecciones virales, fiebre.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: deshidratación.

Frecuencia no conocida: hipopotasemia, hiponatremia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza, cansancio, somnolencia.

Poco frecuentes: astenia, mareos, insomnio, ansiedad, parestesia.

Raras: depresión.

Frecuencia no conocida: síncope.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: alteraciones visuales.

Raras: conjuntivitis.

Enfermedades del oído y del laberinto

Poco frecuentes: otitis media, tinnitus.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: edema, hipotensión, hiperhidrosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos, rinitis, faringitis, infecciones de las vías respiratorias superiores.

Poco frecuentes: bronquitis, disnea, sinusitis, dolor faringolaríngeo, boca seca.

Muy raras: síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (véase «Advertencias y precauciones»).

Frecuencia no conocida: edema pulmonar no cardiogénico.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea.

Poco frecuentes: dolor abdominal, indigestión, náuseas, gastroenteritis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor de espalda, artralgia.

Poco frecuentes: dolor en brazos o piernas, dolor de pecho, dolor de cuello, artritis, esguinces y torceduras, espasmos musculares, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: micción frecuente, infecciones del tracto urinario.

Muy raras: insuficiencia renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: fatiga.

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: neutropenia.

Se observó una reducción del potasio sérico superior al 20% en el 3,7% de los pacientes tratados con Diovan HCT y en el 3,1% de los pacientes tratados con placebo.

Se observó un aumento en la creatinina y un aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) en el 1,9% y el 14,7% respectivamente de los pacientes tratados con Diovan HCT y en el 0,4 y el 6,3% respectivamente de los pacientes que recibieron placebo en ensayos clínicos controlados.

Los siguientes eventos también se observaron en ensayos clínicos en pacientes con hipertensión, independientemente de la causalidad con la medicación del estudio: hipoestesia, gripe, insomnio, dislocación de ligamentos, tensión muscular, congestión nasal, nasofaringitis, dolor de cuello, edema periférico, congestión de los senos paranasales.

Se han producido los siguientes hallazgos con valsartán en monoterapia, aunque no se han observado con Diovan HCT:

En raras ocasiones, el tratamiento con valsartán puede ir acompañado de una disminución de la hemoglobina y del hematocrito. En ensayos clínicos controlados, se observó una reducción significativa (>20%) del hematocrito en un 0,8% y de la hemoglobina en un 0,4% de los pacientes. Por el contrario, en el tratamiento con placebo los valores del hematocrito o de la hemoglobina disminuyeron en un 0,1% de los pacientes.

Se observó neutropenia en el 1,9% de los pacientes tratados con valsartán y en el 1,6% de los pacientes tratados con un inhibidor de la ECA.

En estudios clínicos controlados, se observaron aumentos significativos de las concentraciones séricas de creatinina, potasio y bilirrubina total en el 0,8%, 4,4% y 6% de los pacientes tratados con valsartán, respectivamente y en el 1,6%, 6,4% y 12,9% de los pacientes tratados con un inhibidor de la ECA, respectivamente.

Ocasionalmente, se determinó un aumento de los valores hepáticos durante el tratamiento con valsartán.

En caso de hipertensión esencial, durante el tratamiento con valsartán no se requiere ningún control especial de los valores de laboratorio.

Desde la comercialización del producto, se ha informado de casos de síncope, casos muy raros de angioedema, erupción cutánea, prurito y otras reacciones de hipersensibilidad como la enfermedad del suero y vasculitis. También se han observado casos muy raros de insuficiencia renal.

Se ha informado dermatitis bullosa con una frecuencia desconocida.

Valsartán

Otras reacciones adversas informadas en ensayos clínicos con valsartán independientemente de la causalidad fueron:

Frecuentes: dolor en las articulaciones.

Poco frecuentes: edema, astenia, insomnio, erupción cutánea, disminución de la libido, mareos.

Raras: gastroenteritis, neuralgia.

Muy raras: trombocitopenia, arritmia cardíaca, insuficiencia renal aguda.

Se ha descrito un único caso de angioedema.

Hidroclorotiazida

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

Frecuencia no conocida: cáncer de piel no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: trombocitopenia, a veces con púrpura.

Muy raras: leucopenia, agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: vasculitis necrosante, hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: hipopotasemia, aumento de lípidos en sangre.

Frecuentes: hiponatremia, hipomagnesemia e hiperuricemia, falta de apetito.

Raras: hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria, empeoramiento del estado metabólico diabético.

Muy raras: alcalosis hipoclorémica.

Trastornos psiquiátricos

Raras: trastornos del sueño.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: dolor de cabeza, mareos o aturdimiento, depresión y parestesia.

Trastornos oculares

Raras: alteración visual, especialmente en las primeras semanas de tratamiento.

Frecuencia no conocida: derrame coroideo.

Trastornos cardíacos

Raras: arritmias cardíacas.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática, que puede agravarse con el alcohol, los anestésicos o los sedantes.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas y vómitos leves.

Raras: malestar abdominal, estreñimiento, diarrea.

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Raras: colestasis o ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: urticaria y otras formas de erupción cutánea.

Raras: fotosensibilización.

Muy raras: necrólisis epidérmica tóxica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: impotencia.

Trastornos Gastrointestinales

Muy raras: Angioedema intestinal

Descripción de reacciones adversas específicas e información adicional

Cáncer de piel no-melanoma (CPNM) (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas): con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM (ver «Advertencias y precauciones» y «Propiedades/efectos»)

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado a partir de la experiencia posterior a la comercialización. Debido a que estas reacciones se han informado de forma voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar la frecuencia de manera fiable.

Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda, disfunción renal, anemia aplásica, eritema multiforme, pirexia, espasmos musculares, debilidad, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado agudo. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas nuevas o graves a través del sistema peruano de vigilancia.

Sobredosis

Signos y síntomas

La sobredosis por valsartán puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar una alteración de la conciencia, colapso circulatorio y/o shock.

Además, los siguientes signos y síntomas pueden presentarse debido a una sobredosis de hidroclorotiazida: náuseas, somnolencia, hipovolemia, alteraciones electrolíticas asociadas a arritmias y espasmos musculares.

Tratamiento

En todos los casos de sobredosis, se deben instituir medidas generales de apoyo. Estas pueden incluir un estrecho control de la función cardiovascular y medidas para estabilizarla.

El valsartán no puede eliminarse por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, pero la hidroclorotiazida sí puede eliminarse mediante diálisis.

Propiedades y efectos

Código ATC

C09DA03

Mecanismo de acción

Valsartán

La hormona activa del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es la angiotensina II, que se forma a partir de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) de la angiotensina I. La angiotensina II se une a receptores específicos localizados en las membranas celulares de diversos tejidos. Posee una amplia gama de efectos fisiológicos; especialmente afecta directa e indirectamente a la regulación de la presión arterial. La angiotensina II es un vasoconstrictor potente con acción vasopresora directa. Además, promueve la retención de potasio y estimula la secreción de aldosterona.

El valsartán es un antagonista de la angiotensina II eficaz y específico por vía oral. El valsartán actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de la angiotensina II después del bloqueo del receptor AT1 generado por valsartán pueden estimular el receptor AT2 libre, lo que parece compensar el efecto del bloqueo del receptor AT1 de manera adicional. El valsartán no ejerce ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT1. Su afinidad por el receptor AT1 es aproximadamente 20 000 veces mayor que por el receptor AT2.

El valsartán no inhibe la ECA (= quininasa II), la encima que transforma la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos.

En los ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($P < 0,05$) en pacientes tratados con valsartán que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9% respectivamente). En un ensayo clínico, en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de los tratados con el inhibidor de la ECA ($p < 0,05$). En ensayos clínicos controlados, la incidencia de tos en pacientes tratados con una combinación de valsartán e hidroclorotiazida fue del 2,9%.

Valsartán no tiene efecto sobre otros receptores hormonales o canales iónicos que se sabe que son importantes en la regulación cardiovascular.

Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na^+Cl^- , tal vez compitiendo por el lugar del Cl^- se ven afectados los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en canti-

dades equivalentes, e indirectamente, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la excreción de potasio y una disminución del potasio sérico.

El enlace renina-aldosterona está mediado por la angiotensina II, de manera que la administración concomitante de un antagonista del receptor de la angiotensina II tiende a reducir la pérdida de potasio asociada con las tiazidas.

Propiedades farmacodinámicas

No existen datos.

Eficacia clínica

Valsartán disminuye la presión arterial en pacientes con hipertensión, sin modificar la frecuencia cardíaca.

Cuando se administra una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas en la mayoría de los pacientes y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. La disminución máxima de la presión arterial se alcanza en general de 2 a 4 semanas tras haber iniciado el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento prolongado. La combinación con hidroclorotiazida conlleva una reducción adicional significativa de la presión arterial.

La interrupción brusca de valsartán no se ha asociado a fenómenos de hipertensión de rebote ni a otros acontecimientos clínicos adversos.

El valsartán no altera los valores obtenidos en ayunas de colesterol total, triglicéridos, glucosa sérica o ácido úrico en sujetos hipertensos.

Datos a largo plazo

Cáncer de piel no-melanoma

Los datos disponibles de estudios epidemiológicos muestran una relación que depende de la dosis acumulada entre la exposición a hidroclorotiazida y el desarrollo de CPNM. Un estudio incluyó una población de 71 533 casos de carcinoma basocelular y 8629 casos de carcinoma de células escamosas emparejados con 1 430 833 y 172 462 controles de la población, respectivamente. La exposición alta a hidroclorotiazida (dosis acumulada $\geq 50\,000$ mg) se asoció a un OR ajustado de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el carcinoma basocelular y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el carcinoma de células escamosas. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el carcinoma basocelular como en el carcinoma de células escamosas. Otro estudio mostró una posible relación entre el cáncer de labio (carcinoma de células escamosas) y la exposición a hidroclorotiazida: se emparejaron 633 casos de cáncer de labios con 63 067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas ($\geq 25\,000$ mg) y a una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más

alta ($\geq 100\,000$ mg). Ejemplo: Una dosis acumulada de 100 000 mg corresponde al uso diario de una dosis diaria definida de 25 mg durante un período >10 años (véanse las secciones «Advertencias y medidas de precaución» y «Reacciones adversas»).

Propiedades farmacocinéticas

Valsartán

Absorción

Después de la administración oral de valsartán, la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) se alcanza en un lapso de 2 a 4 horas. La biodisponibilidad media absoluta de valsartán es del 23% (rango de variación 23 ± 7). En el rango de dosis estudiado, la farmacocinética de valsartán es lineal. Con una toma diaria, el valsartán se acumula solo levemente. Las concentraciones plasmáticas fueron similares en hombres y mujeres.

Si se administra con alimentos, el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de valsartán disminuye un 48% y la $C_{\text{máx}}$, un 59%. Sin embargo, unas 8 h después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. La reducción del AUC y la $C_{\text{máx}}$ no da lugar a una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, por lo que valsartán puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

El valsartán está fuertemente unido (94-97%) a las proteínas séricas, especialmente a la albúmina. El estado estacionario se alcanza en 1 semana. El volumen de distribución en estado estacionario después de la administración intravenosa de valsartán es de aproximadamente 17 l, lo que indica que valsartán no se distribuye ampliamente a los tejidos.

En comparación con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 30 l/h), el aclaramiento plasmático es relativamente lento (aproximadamente 2 l/h).

Metabolismo

Valsartán no se biotransforma en gran medida, ya que solo alrededor del 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilo en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación

La cinética de eliminación de valsartán es multiexponencial (semivida primaria alfa <1 hora y semivida terminal beta aproximadamente 9 horas). El valsartán se elimina principalmente en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis), en su mayor parte en forma inalterada. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es de aproximadamente 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente el 30 % del aclaramiento total). La semivida del valsartán es de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorción

Después de la administración oral, la hidroclorotiazida se absorbe rápidamente ($t_{\text{máx}}$ de aproximadamente 2 h). El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. La administración con alimentos puede aumentar o disminuir la exposición sistémica de hidroclorotiazida si se compara con la administración en ayunas. Los efectos son pequeños y tienen poca importancia clínica.

La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida después de la administración oral es del 70%.

Distribución

La distribución y la eliminación se han descrito ampliamente como cinéticas biexponenciales.

El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida se une en un 40-70% a proteínas séricas, principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida se acumula en los eritrocitos en concentraciones aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Eliminación

La hidroclorotiazida se elimina principalmente de forma inalterada. En la fase de eliminación terminal, la hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media de entre 6 y 15 horas. No hay cambios en la cinética de la hidroclorotiazida a dosis repetidas, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día.

Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina.

Valsartán/hidroclorotiazida

La disponibilidad sistémica de hidroclorotiazida disminuye en aproximadamente un 30% al administrarse concomitantemente con valsartán. La cinética de valsartán no se ve significativamente afectada cuando se administra junto con hidroclorotiazida. La interacción observada no afecta el uso concomitante de valsartán e hidroclorotiazida porque los ensayos clínicos controlados han demostrado un marcado efecto antihipertensivo superior al que se obtiene con cada principio activo por separado.

Insuficiencia hepática

En un estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la exposición a valsartán aumentó aproximadamente el doble en comparación con voluntarios sanos. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (véase «Contraindicaciones»).

La enfermedad hepática con insuficiencia hepática de leve a moderada generalmente no afecta de forma significativa la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Insuficiencia renal

Valsartán

Como cabe esperar de un fármaco cuyo aclaramiento renal representa únicamente el 30% del aclaramiento plasmático total, no se observa correlación entre la función renal y la exposición sistémica al valsartán. Por consiguiente, no se precisa ningún ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal (insuficiencia renal severa, véase «Contraindicaciones»). No se han realizado estudios en pacientes sometidos a diálisis pero, como el valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no es probable que se elimine mediante diálisis.

Hidroclorotiazida

El aclaramiento renal de hidroclorotiazida se produce tanto por filtración pasiva como por secreción activa en el túbulo renal. Como cabría esperar de una sustancia que se elimina casi exclusivamente por vía renal, la función renal tiene una gran influencia en la cinética de hidroclorotiazida (véase «Contraindicaciones»).

En caso de insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas medias y los valores de AUC de hidroclorotiazida aumentan y la excreción urinaria disminuye. Como resultado de la clara disminución del aclaramiento renal, la semivida media de eliminación se duplica claramente en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

La hidroclorotiazida puede eliminarse mediante diálisis.

Pacientes de edad avanzada

En comparación con los voluntarios más jóvenes, en algunos pacientes mayores (>65 años) se observó una exposición sistémica a valsartán algo más elevada, aunque no clínicamente relevante.

En comparación con sujetos jóvenes, las concentraciones de hidroclorotiazida en el estado estacionario son más altas y el aclaramiento sistémico es considerablemente más lento en sujetos de edad avanzada. Por ello, en pacientes de edad avanzada tratados con hidroclorotiazida se recomienda un control estrecho.

Datos preclínicos

Valsartán: hidroclorotiazida

En diferentes estudios preclínicos realizados en varias especies animales, no hubo resultados que indicaran que las dosis terapéuticas de valsartán: la hidroclorotiazida no debe usarse en humanos.

Valsartán

Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, carcinogenicidad y fertilidad, excepto la fetotoxicidad en conejos, no revelan ningún riesgo específico para el hombre.

Toxicidad por dosis repetidas

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso/día) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno ureico en sangre e hiper-

plasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). En tífis, a dosis comparables, los cambios fueron semejantes aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía incluyendo un aumento del nitrógeno uréico en sangre y de la creatinina. También se observó una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales en ratas y tífis. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en tífis. A las dosis terapéuticas en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

Genotoxicidad

En ninguno de los diversos estudios estándar «in vitro» e «in vivo» sobre genotoxicidad, se determinó para valsartán un potencial mutagénico ni a nivel genético ni cromosomal.

Carcinogenicidad

Al administrar valsartán a ratones y ratas con alimentos en dosis de hasta 160 o 200 mg/kg/día durante dos años, no se observaron indicios de carcinogenicidad.

Toxicidad en la reproducción

El valsartán no afectó la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis de hasta 200 mg/kg/día administradas por vía oral. En estudios sobre el desarrollo embriofetal (segmento II) en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada a la toxicidad materna de las dosis de valsartán de 600 mg/kg/día en ratas y de 10 mg/kg/días en conejos. En un estudio de toxicidad en el desarrollo perinatal y posnatal (segmento III), las crías de ratas cuyos padres recibieron 600 mg/kg/día en el último trimestre y durante la lactancia mostraron una tasa de supervivencia ligeramente inferior y un leve retraso en el desarrollo.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida se ha ensayado para mutagenicidad, clastogenicidad, carcinogenicidad y rendimiento reproductivo con resultados negativos.

Genotoxicidad

El potencial mutagénico se evaluó mediante una serie de pruebas in vitro e in vivo. Si bien algunos resultados de las pruebas de los estudios «in vitro» fueron positivos, todos los resultados de los estudios in vivo fueron negativos. La hidroclorotiazida aumentó la formación inducida por UVA de dímeros de pirimidina «in vitro» y en la piel de ratones después de la administración oral. De ello se concluye que no existe un potencial mutagénico relevante «in vivo», aunque la hidroclorotiazida podría aumentar los efectos genotóxicos de la luz UVA.

Carcinogenicidad

Los datos experimentales disponibles no indicaron indicios de carcinogenicidad de la hidroclorotiazida en ratas o ratones (los tumores hepatocelulares de los ratones se observaron solo en ratones macho tratados con dosis altas; la frecuencia no superó la de los controles históricos).

Toxicidad en la reproducción

No se encontró que la hidroclorotiazida fuera teratogénica y no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad y la concepción. No se demostró potencial teratogénico en 3 especies animales estudiadas que recibieron dosis de al menos 10 veces la dosis humana recomendada de ~1 mg/kg. El menor aumento de peso en crías de ratas lactantes se atribuyó a la dosis alta (15 veces la dosis humana) y al efecto diurético de la hidroclorotiazida, con las consiguientes consecuencias en la producción de leche.

Otras indicaciones

Caducidad

No utilice Diovan HCT después de la fecha de caducidad que aparece indicada en el envase con «EXP».

Precauciones especiales de conservación

Se debe conservar Diovan HCT por debajo de 30 °C y protegido de la humedad.
Mantener fuera del alcance de los niños.

Fabricante

Novartis Farma S.p.A. – Italia

Vida útil

36 meses

Fecha de revisión del texto: Junio de 2023

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza