

Diovan D®

Composición

Sustancias activas: Valsartán, hidroclorotiazida.

Excipientes: Excipientes de compresión

Forma farmacéutica y cantidades de sustancias activas por comprimido

Diovan D 80/12,5

Comprimidos recubiertos que contienen 80 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Comprimidos recubiertos ovaloides, ligeramente convexos, indivisibles y de color naranja pálido. Con «HGH» impreso en una cara y «CG» en la otra.

Diovan D 160/12,5

Comprimidos recubiertos que contienen 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Comprimidos recubiertos ovaloides, ligeramente convexos, indivisibles y de color rojo oscuro. Con «HHH» impreso en una cara y «CG» en la otra.

Diovan D 160/25

Comprimidos recubiertos que contienen 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

Comprimidos recubiertos ovaloides, ligeramente convexos, indivisibles y de color pardo anaranjado. Con «HXX» impreso en una cara y «NVR» en la otra.

Indicaciones y usos posibles

Diovan D está indicado para el tratamiento de la hipertensión idiopática leve y moderada cuando no se ha logrado un control satisfactorio de la tensión arterial con la monoterapia.

Posología y administración

La dosis recomendada es 1 comprimido recubierto de Diovan D 80/12,5 al día. Si la reducción de la tensión arterial no es adecuada después de 3-4 semanas de tratamiento, puede ser necesario continuar el tratamiento con 1 comprimido recubierto de Diovan D 160/12,5 al día. El tratamiento con 1 comprimido recubierto de Diovan D 160/25 al día se limita a los pacientes en quienes no se logra una reducción suficiente de la tensión arterial con Diovan D 160/12,5. El efecto antihipertensor máximo se consigue en un plazo de 2 a 4 semanas.

Diovan D puede tomarse con o sin alimentos. Diovan D debe tomarse con líquido.

Uso en pacientes de edad avanzada (más de 65 años)

Diovan D puede ser administrado a pacientes de cualquier edad.

Uso en pacientes con disfunción renal

Puede ser necesario reducir la dosis en pacientes con disfunción renal. Debido a la sustancia activa hidroclorotiazida, Diovan D está contraindicado en los pacientes anúricos (véase «Contraindicaciones») y debe emplearse con cautela en los pacientes con disfunción renal severa (FG <30 ml/min) (véase «Advertencias y precauciones»).

No hay experiencia con el uso del valsartán en pacientes con insuficiencia renal terminal (FG <10 ml/min) ni en pacientes sometidos a diálisis.

Uso en pacientes con disfunción hepática

Puede ser necesario reducir la dosis en pacientes con disfunción hepática. Debido a la sustancia activa hidroclorotiazida, Diovan D debe usarse con cautela en los pacientes con disfunción hepática (véase «Advertencias y precauciones»). Debido al componente de la sustancia activa valsartán, Diovan D está contraindicado en los pacientes con cirrosis biliar y colestasis.

Uso en niños y adolescentes

No se han llevado a cabo estudios sobre la eficacia y la seguridad de Diovan D en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al valsartán, a la hidroclorotiazida, a cualquiera de los demás componentes de Diovan D o a los derivados de las sulfamidas.
- Diovan D está contraindicado en pacientes con angioedema hereditario o en los que han presentado angioedema durante el tratamiento previo con un IECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II.
- Embarazo y lactancia (véase «Embarazo y lactancia»).
- Cirrosis o colestasis biliar.
- Anuria.
- Uso simultáneo de antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) —incluido Diovan D— o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2) y pacientes con disfunción renal (FG <60 ml/min) (véase «Bloqueo doble del SRAA» en «Interacciones»).

Advertencias y precauciones

Electrolitos

Potasio

Los diuréticos tiazídicos pueden causar hipopotasemia o agravar una hipopotasemia preexistente. Las tiazidas deben administrarse con cautela y siempre con un control sistemático del potasio sérico en pacientes con afecciones que impliquen un aumento de la pérdida de potasio.

Se recomienda corregir la hipopotasemia antes de iniciar el tratamiento con tiazidas. La hipomagnesemia coexistente puede hacer que la hipopotasemia sea más difícil de corregir. Puesto que Diovan D contiene un antagonista de los receptores de la angiotensina II, cualquier suplemento de potasio durante el tratamiento con Diovan D debe sopesarse cuidadosamente y emprenderse con precaución. Es necesario vigilar sistemáticamente las concentraciones séricas de potasio y magnesio. En todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos se deben vigilar los desequilibrios electrolíticos.

Sodio

Los diuréticos tiazídicos pueden desencadenar una hipopotasemia o agravar una hipopotasemia previa. Esto puede estar asociado con síntomas neurológicos (vómitos, confusión, apatía). Los diuréticos tiazídicos solo deben administrarse tras corregir cualquier hiponatremia preexistente. Las concentraciones séricas de sodio deben vigilarse periódicamente.

Calcio

Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción urinaria de calcio y pueden elevar el calcio sérico. Solo se debe iniciar la administración de diuréticos tiazídicos después de corregir cualquier hipercalcemia preexistente o de tratar la afección responsable de ella. Las concentraciones séricas de calcio deben vigilarse sistemáticamente.

Hipovolemia

En los pacientes con hipovolemia significativa puede aparecer hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Diovan D. Antes de iniciar el tratamiento debe corregirse la hipovolemia existente.

Estenosis de la arteria renal

Diovan D debe usarse con especial cautela en 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.

Disfunción renal

Se requiere precaución al tratar pacientes con disfunción renal. Los diuréticos tiazídicos pueden perder su eficacia diurética en los pacientes con disfunción renal severa (FG <30 ml/min). Por lo tanto, Diovan D

solo debe administrarse a estos pacientes tras un examen minucioso de la relación beneficio-riesgo y con supervisión de los parámetros clínicos y analíticos.

En los pacientes con disfunción renal (FG <60 ml/min) está contraindicado el uso simultáneo de ARA – como Diovan D– o de IECA con aliskireno (véase «Bloqueo doble del SRAA» en el apartado «Interacciones»).

No hay experiencia con el uso del valsartán en pacientes con insuficiencia renal terminal (FG <10 ml/min) ni en pacientes sometidos a diálisis.

Disfunción hepática

Se requiere precaución al tratar pacientes con disfunción hepática. Las tiazidas pueden provocar desequilibrio electrolítico, encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal en estos pacientes. Por lo tanto, Diovan D solo debe administrarse a estos pacientes tras un examen minucioso de la relación beneficio-riesgo y con supervisión de los parámetros clínicos y analíticos. Diovan D está contraindicado en pacientes con cirrosis biliar o colestasis.

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 medicamentos, como los inhibidores de la ECA. En los pacientes que presenten angioedema se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Diovan D y no volver a administrarles el medicamento.

Lupus eritematoso sistémico

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden desencadenar o exacerbar el lupus eritematoso sistémico.

Efectos metabólicos

Como Diovan D puede elevar las concentraciones séricas de ácido úrico debido a la menor depuración de este, y puede provocar hiperuricemia o agravarla y desencadenar una crisis de gota en los pacientes propensos. Por consiguiente, no se recomienda el uso de Diovan D en pacientes con hiperuricemia o gota.

Los diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida, pueden interferir con la tolerancia a la glucosa y empeorar el estado metabólico diabético. Las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos pueden aumentar durante el uso de hidroclorotiazida.

Otras

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

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho

Las sulfamidas y los derivados de las sulfonamidas pueden causar una reacción idiosincrásica que puede provocar un derrame coroideo con escotoma, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas consisten en pérdida de visión de inicio brusco o dolor ocular y suelen aparecer al cabo de unas horas o semanas del inicio del tratamiento. Si no se trata, el glaucoma de ángulo estrecho puede conducir a una pérdida de visión permanente.

El tratamiento primario consiste en la suspensión inmediata de la administración del medicamento. Si la presión intraocular permanece elevada, se debe considerar el tratamiento médico o la cirugía inmediatos. Entre los factores de riesgo de aparición de un glaucoma ángulo estrecho figuran los antecedentes de alergia a las sulfamidas o la penicilina.

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

En los pacientes cuya función renal dependa de la actividad del sistema renino-angiotensino-aldosterónico (como son los pacientes con insuficiencia cardíaca severa), el tratamiento con inhibidores de la ECA 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.

Fecundidad

Se carece de información sobre los efectos del valsartán en la fecundidad humana. Los estudios en ratas no han revelado efectos del valsartán sobre la fecundidad (véase el apartado «Datos preclínicos»).

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

Véanse «Contraindicaciones» y «Bloqueo doble del SRAA» en «Interacciones».

Cáncer de piel no melanocítico (CPNM)

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 y carcinoma epidermoide) a medida que aumenta la exposición a la hidroclorotiazida. Se observa un aumento del riesgo de CPNM con el uso a largo plazo (véase «Propiedades y acción»). La acción fotosensibilizante de la hidroclorotiazida podría intervenir como posible mecanismo en la aparición de CPNM.

Se debe informar a los pacientes tratados con hidroclorotiazida sobre el riesgo de CPNM y se les aconsejará que se revisen la piel regularmente para detectar nuevas lesiones y que comuniquen de inmediato cualquier cambio cutáneo sospechoso. Se debe aconsejar a los pacientes que tomen medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a la radiación ultravioleta y utilizar una protección solar adecuada cuando se expongan a la luz solar, para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Los cambios cutáneos

sospechosos se deben examinar de inmediato, lo que podría incluir un análisis histológico de las biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de CPNM (véase también «Efectos adversos»).

Interacciones

Interacciones que afectan a ambos componentes

Litio

Pueden producirse las interacciones siguientes cuando se usan los dos componentes de Diovan D (valsartán o hidroclorotiazida):

Durante la coadministración de litio con IECA, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II o con tiazídicos, se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad por litio. Dado que las tiazidas reducen la depuración renal del litio, la toxicidad del litio puede aumentar tras el uso de Diovan D. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración sérica de litio durante el uso concomitante.

Antinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2):

La administración de AINE o inhibidores de la COX-2 puede atenuar el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI). En pacientes geriátricos, pacientes con disfunción renal y pacientes hipovolémicos (como los que toman diuréticos), la coadministración de AINE (o inhibidores de la COX-2) con un ARAII puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal (incluido el riesgo de insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, en tales pacientes, estos medicamentos solo deben combinarse con cautela y vigilando la función renal.

Otros antihipertensores: Diovan D potencia la actividad antihipertensora de otros antihipertensores (como los betabloqueantes, los vasodilatadores, los antagonistas de los canales del calcio, los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) y los inhibidores directos de la renina [IDR].

Valsartán

Bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona con ARA, IECA o aliskireno: La administración conjunta de ARA, como Diovan D, con otros medicamentos que actúan sobre el SRAA se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y disfunción renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo doble del SRAA mediante la coadministración de inhibidores de la ECA, ARA o aliskireno. Si se considera que el bloqueo doble es absolutamente necesario, solo deberá aplicarse bajo la supervisión de un

especialista y vigilando de cerca la función renal, los electrolitos y la tensión arterial (véase «Advertencias y precauciones»).

En los pacientes con disfunción renal (FG <60 ml/min) está contraindicado el uso simultáneo de ARA, como Diovan D, o de IECA con aliskireno (véanse «Advertencias y precauciones» y «Contraindicaciones»).

En los pacientes con diabetes de tipo 1 y 2 está contraindicado el uso simultáneo de ARA, como Diovan D, o de IECA con aliskireno (véase «Contraindicaciones»). Los IECA, como Diovan D, y los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) no deben utilizarse simultáneamente en pacientes con nefropatía diabética.

Potasio: La coadministración de antagonistas de los receptores de angiotensina II con otros medicamentos capaces de elevar el potasio sérico (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, medicamentos que contienen potasio, heparina) puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia. En tales casos, el valsartán, que es uno de los componentes de Diovan D, debe usarse con cautela y se deben vigilar las concentraciones de potasio.

Transportadores: Los estudios efectuados *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 de los transportadores OATP1B1 (rifampicina, ciclosporina) o MRP2 (ritonavir) puede aumentar exposición sistémica al valsartán.

En monoterapia con valsartán no se han observado interacciones clínicamente significativas con los medicamentos siguientes: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

Hidroclorotiazida

Medicamentos que afectan la concentración sérica de potasio o de magnesio: La pérdida de potasio o magnesio puede intensificarse con la coadministración de hidroclorotiazida y diuréticos caliuréticos (p. ej., furosemida), glucocorticoides, ACTH, anfotericina B, carbenoxolona, penicilina G, salicilatos o antiarrítmicos.

Glucósidos cardíacos (digitálicos): La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducidas por las tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas de origen digitálico.

Miorrelajantes: Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, potencian la acción de los miorrelajantes de tipo curare.

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

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.

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

Antineoplásicos (como la ciclofosfamida o el metotrexato): La coadministración de diuréticos tiazídicos puede reducir la eliminación renal de citotóxicos y potenciar sus efectos mielodepresores.

Anticolinérgicos: La coadministración de anticolinérgicos (como la atropina o el biperideno) puede aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, probablemente por una disminución de la motilidad gastrointestinal y el retraso del vaciado gástrico. Por el contrario, los procinéticos como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de tales diuréticos.

Metildopa: Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica tras la coadministración de metildopa e hidroclorotiazida.

Resinas de intercambio iónico: La colestiramina o el colestipol reducen la absorción de diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida. La administración de hidroclorotiazida y de una resina de intercambio iónico debe hacerse de forma escalonada, dejando el mayor intervalo posible para minimizar las interacciones.

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

Ciclosporina: El uso concomitante de ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y provocar síntomas de gota.

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

Medicamentos que afectan la concentración sérica de sodio: El efecto hiponatémico de los diuréticos puede potenciarse por la coadministración de medicamentos como antidepresivos, antipsicóticos o antiepilépticos. Se recomienda precaución al administrar a largo plazo estos medicamentos.

Bebidas alcohólicas, barbitúricos u opiáceos: La coadministración 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. No obstante, la importancia clínica de este efecto no basta para descartar su uso.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Diovan D actúa directamente sobre el SRAA, por lo que no debe administrarse durante el embarazo ni a mujeres que tengan previsto quedarse embarazadas (véase «Contraindicaciones»). Los profesionales sanitarios que prescriban medicamentos que actúan sobre el SRAA deben advertir a las mujeres con

posibilidad de quedar embarazadas acerca del riesgo que conllevan dichos medicamentos durante la gestación.

Habida cuenta del mecanismo de acción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se puede descartar que existan riesgos para el feto. Según datos retrospectivos, el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado a un posible riesgo de anomalías congénitas. Además, se han notificado casos de lesiones y muertes fetales en asociación con el uso durante el segundo y tercer trimestres de medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). En los seres humanos, la perfusión renal fetal, que depende del desarrollo del SRAA, comienza durante el segundo trimestre. Por consiguiente, los riesgos del tratamiento con valsartán son mayores durante el segundo y el tercer trimestres. En mujeres embarazadas que tomaron valsartán por accidente se han descrito casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal del neonato.

En todos los recién nacidos expuestos al medicamento *in utero* se deben vigilar cuidadosamente la diuresis, la hiperpotasemia y la tensión arterial. Si es necesario, se deben tomar medidas médicas adecuadas como la rehidratación para eliminar el medicamento de la circulación.

La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida puede causar trombocitopenia o ictericia neonatal o fetal y puede asociarse a otros efectos adversos distintos de los consignados en los adultos.

Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento, se debe suspender la administración de Diovan D.

Lactancia

El valsartán se excretó a la leche en estudios en animales (ratas). La hidroclorotiazida atraviesa la placenta y pasa a la leche materna humana. No se han llevado a cabo estudios en mujeres lactantes, por lo que Diovan D no debe utilizarse durante este período.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Al igual que otros antihipertensores, Diovan D puede alterar las reacciones, la capacidad de conducir y la capacidad de utilizar herramientas y máquinas. Se recomienda precaución.

Efectos adversos

En 5 ensayos clínicos comparativos en los que participaron 7616 pacientes, 4372 de los cuales recibieron valsartán en combinación con hidroclorotiazida, se observaron los siguientes efectos adversos.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), de frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Infecciones

Infrecuentes: infección vírica, fiebre.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Infrecuentes: deshidratación.

De frecuencia desconocida: hipopotasemia, hiponatremia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza, fatiga, sensación de mareo.

Infrecuentes: astenia, mareo, insomnio, ansiedad, parestesia

Raras: depresión.

De frecuencia desconocida: síncope.

Trastornos oculares

Infrecuentes: trastornos visuales

Raras: conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto

Infrecuentes: otitis media, acúfenos.

Trastornos cardíacos

Infrecuentes: palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares

Infrecuentes: edema, hipotensión, hiperhidrosis.

Trastornos respiratorios

Frecuentes: tos, rinitis, faringitis, infección del tracto respiratorio superior.

Infrecuentes: bronquitis, disnea, sinusitis, dolor faringolaríngeo, sequedad de boca.

Muy raras: epistaxis.

De frecuencia desconocida: edema pulmonar no cardiogénico.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea.

Infrecuentes: dolor abdominal, dispepsia, náuseas, gastroenteritis.

trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: dolor de espalda, artralgia.

Infrecuentes: dolor en brazos o piernas, dolor torácico, dolor de cuello, artritis, esguinces y torceduras, espasmos musculares, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Infrecuentes: micción frecuente, infección del tracto urinario.

Muy raras: disfunción renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: disfunción eréctil.

Trastornos generales

Infrecuentes: fatiga.

Resultados de laboratorio

De frecuencia desconocida: neutropenia.

Se observó una disminución de más del 20% en el potasio sérico en el 3,7% de los pacientes tratados con Diovan D y en el 3,1% de los pacientes que recibieron el placebo.

Se registraron aumentos de la creatinina y del nitrógeno ureico en sangre (BUN) en el 1,9% y el 14,7%, respectivamente, de los pacientes tratados con Diovan D y en el 0,4% y el 6,3%, respectivamente, de los pacientes que recibieron placebo en los estudios clínicos comparativos.

También se han observado los siguientes eventos durante los estudios clínicos en pacientes hipertensos, con independencia de su relación causal con el fármaco del estudio: hipoestesia, gripe, insomnio, esguince de ligamentos, distensión muscular, congestión nasal, rinofaringitis, dolor de cuello, edema periférico y congestión sinusal.

Se han observado los siguientes efectos asociados al valsartán en monoterapia, pero no a Diovan D:

En raras ocasiones, el tratamiento con valsartán puede asociarse a una reducción de la hemoglobina y del hematocrito. En los ensayos clínicos comparativos se notificaron reducciones significativas (>20%) del hematocrito y de la hemoglobina en el 0,8% y 0,4% de los pacientes, respectivamente. Contrastando con lo anterior, el 0,1% de los pacientes que recibieron placebo presentó una reducción del hematocrito o de las concentraciones de hemoglobina.

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

En los ensayos clínicos comparativos se observaron aumentos significativos de las concentraciones sanguíneas de creatinina, potasio y bilirrubina total, respectivamente, en el 0,8%, 4,4% y 6% de los pacientes tratados con valsartán y en el 1,6%, 6,4% y 12,9% de los pacientes tratados con un IECA.

En pacientes tratados con valsartán se notificaron casos infrecuentes de elevación de los valores de la función hepática.

No es necesaria una monitorización especial de los valores de laboratorio en pacientes con hipertensión idiopática que reciben tratamiento con valsartán.

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

La dermatitis ampollosa se notificó con una frecuencia desconocida.

Valsartán

Otros eventos adversos notificados en los estudios clínicos con valsartán, con independencia de su relación causal, fueron los siguientes:

Frecuentes: artralgia.

Infrecuentes: edema, astenia, insomnio, erupción, disminución de la libido, mareos.

Raras: gastroenteritis, neuralgia.

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

Se ha notificado un único caso de angioedema.

Hidroclorotiazida

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

De frecuencia desconocida: cáncer de piel no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide).

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 inmunitario

Muy raras: vasculitis necrotizante, reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: hipopotasemia, aumento de lípidos en sangre.

Frecuentes: hiponatremia, hipomagnesemia e hiperuricemia, disminución del apetito.

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

Muy raras: alcalosis hipoclorémica.

Trastornos psiquiátricos

Raras: trastornos del sueño.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: cefalea, mareos o aturdimiento, depresión, parestesia.

Trastornos oculares

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

De frecuencia desconocida: derrame coroideo.

Trastornos cardíacos

Raras: arritmias.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática, que puede agravarse con el consumo de bebidas alcohólicas, anestésicos o sedantes.

Trastornos respiratorios

Muy raras: síntomas respiratorios, incluidos neumonitis y edema pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas leves y vómitos.

Raras: molestia abdominal, estreñimiento, diarrea.

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Raras: colestasis o ictericia.

Trastornos cutáneos

Frecuentes: urticaria y otras formas de erupción.

Raras: fotosensibilidad.

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: impotencia.

Efectos adversos desde la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas a partir de la experiencia desde la comercialización. Como estos efectos se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia.

De frecuencia desconocida: insuficiencia renal aguda, disfunción renal, anemia aplásica, eritema multiforme, pirexia, espasmos musculares, astenia, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Descripción de efectos adversos específicos

cáncer de piel no melanocítico (CPNM) (carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide): según los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre la exposición a la hidroclorotiazida y la aparición de CPNM (véanse «Advertencias y precauciones» y «Propiedades y acciones»).

Sobredosis

Una sobredosis de valsartán puede ocasionar hipotensión acentuada que, a su vez, puede conducir a un descenso del nivel de consciencia y a un colapso circulatorio o *shock*.

Como consecuencia de una sobredosis de hidroclorotiazida también pueden producirse los siguientes signos y síntomas: náuseas, somnolencia, hipovolemia y trastornos electrolíticos asociados a arritmias y espasmos musculares.

En todos los casos de sobredosis se deben tomar medidas de apoyo generales. Estas medidas pueden incluir una vigilancia estrecha de la función cardiovascular y medidas para estabilizarla.

El valsartán no puede ser eliminado mediante hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas. Sin embargo, la hidroclorotiazida se puede eliminar mediante diálisis.

Propiedades y acciones

Código ATC: C09DA03

Valsartán

La hormona activa del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es la angiotensina II, que se sintetiza a partir de la angiotensina I por la acción de la enzima convertidora de la angiotensina (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. La angiotensina II es un vasoconstrictor potente y tiene un efecto vasopresor directo. Además, favorece la retención de sodio y estimula la secreción de aldosterona.

El valsartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II activo por vía oral. Actúa preferentemente sobre el subtipo de receptor AT₁, que es responsable de los efectos conocidos de la

angiotensina II. El aumento de las concentraciones plasmáticas de angiotensina II tras el bloqueo de los receptores AT₁ por parte del valsartán podría estimular los receptores AT₂ no bloqueados. Esto parece contrarrestar aún más el efecto del receptor AT₁. El valsartán no presenta actividad agonista parcial en 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 (cininasa II), que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. Es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II causen tos seca, ya que no afectan a la ECA y no potencian la bradicinina ni la sustancia P.

En los estudios clínicos comparativos del 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 estudio clínico de pacientes que habían experimentado tos seca durante un tratamiento con un IECA, presentaron tos el 19,5% de los pacientes 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 ($p < 0,05$). En ensayos clínicos controlados, la incidencia de tos en pacientes tratados con una combinación de valsartán e hidroclorotiazida fue del 2,9%.

El valsartán no afecta otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular.

El valsartán reduce la tensión arterial en los pacientes con hipertensión sin afectar a la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes el efecto antihipertensor comienza en las aprox. 2 horas siguientes a la administración de una sola dosis oral y la reducción máxima de la tensión arterial se alcanza después de 4 a 6 horas. El efecto antihipertensor persiste durante 24 horas después de la administración. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente a las 2-4 semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Al administrarlo junto con la hidroclorotiazida se logra una reducción adicional significativa de la tensión arterial.

La retirada del valsartán no provoca un aumento rápido de la tensión arterial (rebote) ni otros efectos adversos.

En los pacientes hipertensos, el valsartán no altera las concentraciones de colesterol total, triglicéridos, glucosa sérica o ácido úrico en ayunas.

Hidroclorotiazida

Los diuréticos tiazídicos actúan principalmente en el túbulo distal inicial de los riñones. Se ha comprobado que un receptor de gran afinidad de la corteza renal actúa como sitio de unión principal y sitio de acción de los diuréticos tiazídicos, que inhiben el transporte de NaCl en el túbulo distal inicial. Las tiazidas inhiben el cotransportador unidireccional de Na⁺Cl⁻, probablemente al competir por el sitio de unión del Cl⁻, con lo cual afectan los mecanismos de reabsorción de electrolitos. Esto provoca directamente aumentos de la

excreción de sodio y cloruro en cantidades equivalentes e indirectamente una reducción del volumen plasmático, con aumentos posteriores de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona y la excreción de potasio y una disminución del potasio sérico.

El vínculo entre la renina y la aldosterona está mediado por la angiotensina II, de modo que la coadministración de un antagonista de los receptores de la angiotensina II causa una disminución de la pérdida de potasio asociada con las tiazidas.

Cáncer de piel no melanocítico

Los datos disponibles de estudios epidemiológicos indican una asociación dependiente de la dosis acumulada entre la exposición a hidroclorotiazida y la aparición de CPNM. Un estudio incluyó a una población con 71 533 casos de carcinoma basocelular y 8629 casos de carcinoma epidermoide emparejados con 1 430 833 y 172 462 controles poblacionales, respectivamente. Una exposición elevada a la hidroclorotiazida (dosis acumulada $\geq 50\,000$ mg) se asoció a una OR ajustada 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 epidermoide. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta para el carcinoma basocelular y el carcinoma epidermoide. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (carcinoma epidermoide) y la exposición a la hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labio se emparejaron con 63 067 controles poblacionales mediante una estrategia de muestreo por grupos de riesgo. Se demostró una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta, con una OR ajustado que aumentó de 2,1 (IC del 95%: 1,7; 2,6) a 3,9 (IC del 95%: 3,0; 4,9) con una dosis acumulada alta ($\geq 25\,000$ mg) y a 7,7 (5,7; 10,5) con la dosis acumulada más alta ($\geq 100\,000$ mg). A modo de 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 «Advertencias y precauciones» y «Efectos adversos»).

Farmacocinética

Valsartán

Absorción

Después de la administración oral de valsartán, este alcanza su concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) en un plazo de 2 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta media del valsartán es del 23% (rango 23 ± 7). La farmacocinética del valsartán es lineal en el intervalo de dosis estudiado. Durante la administración diaria, el valsartán presenta escasa acumulación. Las concentraciones plasmáticas fueron similares entre hombres y mujeres.

Cuando el valsartán se toma con alimentos, el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo muestra una disminución del 48% y la $C_{\text{máx}}$ una disminución del 59%. Sin embargo, a partir de 8 horas

siguientes a la ingestión del valsartán en ayunas o con alimentos, las concentraciones plasmáticas son similares. Las disminuciones de AUC y $C_{\text{máx}}$ no provocan una reducción de importancia clínica del efecto terapéutico, lo cual significa que el valsartán puede tomarse con alimentos o sin ellos.

Distribución

Un elevado porcentaje (94%-97%) del valsartán circula unido a proteínas séricas, sobre todo a la albúmina. El estado de equilibrio se alcanza en 1 semana. El volumen de distribución de valsartán en el estado de equilibrio tras la administración intravenosa es de unos 17 l, lo cual indica que el valsartán no se distribuye ampliamente en los tejidos.

La depuración plasmática es relativamente lenta (aprox. 2 litros/h) en comparación con la irrigación hepática (aprox. 30 litros/h).

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

El valsartán presenta una cinética de desintegración multiexponencial (vida media primaria <1 h, vida media terminal (beta) de 9 horas aproximadamente). 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 h.

Hidroclorotiazida

Absorción

La hidroclorotiazida se absorbe rápidamente tras la administración oral ($t_{\text{máx}}$ aprox. de 2 h). El aumento del AUC media es lineal y dosoproporcional dentro del intervalo terapéutico. La toma con alimentos puede aumentar o disminuir la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con la administración en ayunas. Estos efectos son menores y tienen poca importancia clínica.

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

Distribución/eliminación

La cinética de distribución y de eliminación se describe generalmente como una función biexponencial.

El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina. La hidroclorotiazida se acumula en los eritrocitos (casi 3 veces más que la concentración en plasma).

La hidroclorotiazida se elimina principalmente en forma inalterada. La vida media promedio de eliminación plasmática de la hidroclorotiazida es de 6 a 15 h 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 cantidad 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 hidroclorotiazida no afecta considerablemente la cinética del valsartán. Esta interacción no influye en el uso combinado del valsartán y la hidroclorotiazida; estudios clínicos comparativos han demostrado un efecto antihipertensor claro, superior al obtenido con cada fármaco por separado.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En algunos pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) se observó una disponibilidad sistémica del valsartán algo mayor que en voluntarios más jóvenes, pero no se comprobó que esto fuera clínicamente pertinente.

Las concentraciones de hidroclorotiazida en el estado de equilibrio son mayores –y la depuración sistémica considerablemente más lenta– en los pacientes de edad avanzada que en los pacientes jóvenes. Por lo tanto, es necesaria una vigilancia estrecha de los pacientes de edad avanzada tratados con hidroclorotiazida.

Pacientes con disfunción renal

Valsartán

Como cabe esperar en el caso de una sustancia cuya depuración renal representa solo el 30% de la depuración plasmática total, no se ha encontrado una correlación entre la función renal y la disponibilidad sistémica del valsartán. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (en caso de disfunción renal severa, véase «Contraindicaciones»).

No se han llevado a cabo estudios en pacientes dializados. No obstante, dado que el valsartán se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine mediante diálisis.

Hidroclorotiazida

El aclaramiento renal de la hidroclorotiazida se produce tanto por filtración pasiva como por secreción activa en el túbulo. Como cabe esperar para una sustancia que se elimina casi exclusivamente por los riñones, la función renal influye considerablemente en la cinética de la hidroclorotiazida (véase «Contraindicaciones»).

En presencia de disfunción renal, aumentan los valores medios de concentración plasmática máxima y de AUC de la hidroclorotiazida y disminuye la excreción urinaria. En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, la vida media promedio de eliminación prácticamente se duplica debido a la disminución significativa de la depuración renal.

La hidroclorotiazida puede eliminarse mediante diálisis.

Pacientes con disfunción hepática

En un estudio de farmacocinética en pacientes con disfunción hepática leve o moderada, la concentración de valsartán prácticamente se duplicó en comparación con los voluntarios sanos. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática severa (véase «Contraindicaciones»).

En general, la hepatopatía con disfunción hepática leve o moderada no afecta significativamente la farmacocinética de la hidroclorotiazida.

Datos preclínicos

Valsartán/hidroclorotiazida

En varios estudios preclínicos efectuados en distintas especies animales, no se hallaron anomalías que impidieran el uso de las dosis terapéuticas de valsartán /hidroclorotiazida en los seres humanos.

Valsartán

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para el ser humano según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, carcinogenia y efectos sobre la fecundidad.

Toxicidad crónica: en los estudios de toxicidad preclínica en ratas, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso corporal al día) produjeron una reducción de los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) y alteraciones de la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno ureico en sangre, hiperplasia de los túbulos renales y basofilia en los machos). En las ratas, tales dosis (200 y 600 mg/kg/día) equivalen a 6 y 18 veces la dosis humana máxima recomendada en términos de mg/m² (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). En títis que recibieron dosis equivalentes, las alteraciones fueron similares, pero más severas, especialmente en los riñones, donde progresaron a nefropatía acompañada de un aumento de la urea y la creatinina. En ambas especies también se observó una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares del riñón. Todas las alteraciones se atribuyeron a la acción farmacológica del valsartán, que produce una prolongada hipotensión, especialmente en los

tités. Habida cuenta de las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos, no parece que la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares 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/día administradas por vía oral. En los estudios de desarrollo embriofetal (segmento II) 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/día y en los conejos que recibieron dosis de 10 mg/kg/día. En un estudio de toxicidad durante el desarrollo perinatal y posnatal (segmento III), las crías de las ratas a cuyas progenitoras se les administraron 600 mg/kg/día durante el último trimestre y durante la lactancia mostraron una tasa de supervivencia ligeramente menor y un leve retraso del desarrollo.

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.

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

Carcinogenia: los datos experimentales disponibles no revelaron indicios de un efecto carcinógeno de la hidroclorotiazida en ratas y ratones (los tumores hepatocelulares en ratones se observaron únicamente en ratones macho tratados con dosis altas; la incidencia no fue superior a la observada en los controles históricos).

Toxicidad para la función reproductora: La hidroclorotiazida resultó ser no teratógena y careció de efectos sobre la fecundidad ni la concepción. No se observó potencial teratógeno en 3 especies animales estudiadas que recibieron dosis al menos 10 veces superiores a la dosis recomendada en humanos de ~1 mg/kg. El menor incremento de peso de las crías de rata lactantes se atribuyó a la elevada dosis (15 veces la dosis en humanos) y los efectos diuréticos de la hidroclorotiazida, con los consiguientes efectos sobre la producción de leche.

Precauciones especiales de conservación

Proteger Diovan D de la humedad y no conservar a temperatura superior a 30 °C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Septiembre de 2020 – versión: 2018-PSB/GLC-0939-s - Swissmedic 2020-PSB/GLC-1144-l