

## **DIOVAN® HCT**

DIOVAN HCT 80/12.5mg Comprimido recubierto con película

DIOVAN HCT 160/12.5mg Comprimido recubierto con película

DIOVAN HCT 160/25mg Comprimido recubierto con película

(Valsartán/Hidroclorotiazida)

### **Composición**

#### *Sustancias activas*

Valsartán, hidroclorotiazida.

#### *Excipientes*

Celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra.

#### *Recubrimiento:*

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

Comprimidos recubiertos con película (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 sustancia activa por unidad**

#### *Diovan HCT 80/12,5 mg*

Comprimidos recubiertos con película 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 HCT 160/12,5 mg*

Comprimidos recubiertos con película 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 HCT 160/25 mg*

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

Comprimidos recubiertos ovaloides, ligeramente convexos, indivisibles y de color pardo anaranjado.

Con «HXH» impreso en una cara y «NVR» en la otra.

## **Indicaciones/usos**

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

## **Posología y administración**

La dosis recomendada es 1 comprimido recubierto de Diovan HCT 80/12,5 mg 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 HCT 160/12,5 mg al día. El tratamiento con 1 comprimido recubierto de Diovan HCT 160/25mg al día solo es para los pacientes que no logran una reducción suficiente de la tensión arterial con Diovan HCT 160/12,5mg. El efecto antihipertensor máximo se consigue en un plazo de 2 a 4 semanas.

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

### *Pacientes con disfunción hepática*

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

### *Pacientes con disfunción renal*

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

### *Pacientes de edad avanzada*

Diovan HCT puede ser administrado a pacientes de cualquier edad.

### *Niños y adolescentes*

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Diovan HCT en niños menores de 18 años.

## **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al valsartán, a la hidroclorotiazida, a cualquiera de los demás componentes de Diovan HCT o a los derivados de las sulfamidas.
- Diovan HCT 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 HCT— o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) con aliskiren en pacientes con diabetes *mellitus* (tipo 1 y tipo 2) y pacientes con disfunción renal (FG <60 ml/minuto) (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 HCT contiene un antagonista de los receptores de la angiotensina II, cualquier suplemento de potasio durante el tratamiento con Diovan HCT 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 que la produce. 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 HCT. Antes de iniciar el tratamiento debe corregirse la hipovolemia existente.

#### *Estenosis de la arteria renal*

Diovan HCT 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 ( $FG < 30 \text{ ml/min}$ ). Por lo tanto, Diovan HCT 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 ( $FG < 60 \text{ ml/min}$ ) está contraindicado el uso simultáneo de ARA –como Diovan HCT– o de IECA con aliskireno (véase «Bloqueo doble del SRAA» en «Interacciones»).

No hay experiencia con el uso del valsartán en pacientes con insuficiencia renal terminal ( $FG < 10 \text{ ml/min}$ ) 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 HCT 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 HCT está contraindicado en pacientes con cirrosis biliar o colestasis.

### *Angioedema*

Se han observado casos de angioedema, con inflamación de la laringe y la glotis, y la 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 IECA. En los pacientes que presenten angioedema se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Diovan HCT y no volver a administrarles el medicamento.

### *Angioedema intestinal*

Se ha notificado angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluido el valsartán (véase «Efectos adversos»). Estos pacientes presentaron dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas remiten tras la suspensión de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir Diovan HCT e iniciar una monitorización adecuada hasta que los síntomas se hayan resuelto por completo.

### *Lupus eritematoso sistémico*

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

### *Efectos metabólicos*

Diovan HCT 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 HCT 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 cerrado*

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 cerrado. 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 cerrado 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 cerrado 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 renina-angiotensina-aldosterona (como son los pacientes con insuficiencia cardíaca severa), el tratamiento con IECA 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.

#### *Fertilidad*

Se carece de información sobre los efectos del valsartán en la fertilidad del ser humano. Los estudios en ratas no han revelado efectos del valsartán sobre la fertilidad (véase «Datos preclínicos»).

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

Véase «Contraindicaciones» y el subapartado «Bloqueo doble del SRAA» de «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 efectos»). 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 periódicamente 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»).

#### *Hidroclorotiazida*

##### *Toxicidad respiratoria aguda*

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), tras la administración de hidroclorotiazida. El edema pulmonar se produce típicamente entre minutos y horas después de la administración de hidroclorotiazida. Los síntomas iniciales incluyen disnea, fiebre, deterioro de la función pulmonar e hipotensión. Si se sospecha SDRA, se debe interrumpir el tratamiento con Diovan HCT e iniciar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan presentado previamente SDRA tras la toma de hidroclorotiazida.

### **Interacciones**

#### *Interacciones relacionadas con ambos componentes*

##### *Litio*

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 HCT. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración sérica de litio durante el uso simultáneo.

*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 (ARA). 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 ARA 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 HCT 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 HCT, 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 IECA, ARA o aliskireno. Si se considera que el bloqueo doble es absolutamente necesario, 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 pacientes con disfunción renal severa ( $FG < 60 \text{ ml/min}$ ) debe evitarse la coadministración de un ARA –incluido Diovan HCT– o de un IECA con el aliskireno (véase «Advertencias y precauciones» y «Contraindicaciones»).

En pacientes con diabetes de tipo I o II, está contraindicada la coadministración de un ARA –incluido Diovan HCT– o de un IECA con el aliskireno (véase «Contraindicaciones»). Los IECA, como Diovan HCT, 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 (como los 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 HCT, 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 la 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 y 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 (como la 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 digitalico.

*Miorrelajantes:* Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, potencian la acción de los miorrelajantes como el 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 colesterol 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 influyen en la concentración sérica de sodio:** El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede potenciarse por la coadministración de medicamentos como antidepresivos, antipsicóticos o antiepilepticos. 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 vasopresoras:** La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas vasopresoras como la noradrenalina. No obstante, la importancia clínica de este efecto no basta para descartar su uso.

## **Embarazo y lactancia**

### *Embarazo*

Diovan HCT 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. Además, análisis retrospectivos indican que el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo se asocia a un riesgo de anomalías congénitas. También se han descrito casos de lesiones y muertes fetales en asociación con el uso durante el segundo y tercer trimestre 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 aumentan durante el segundo y el tercer trimestre. 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 hipertotassemia 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 HCT.

### *Lactancia*

El valsartán se excreta en la leche de las ratas lactantes. 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 HCT no debe utilizarse durante este período.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **Efectos adversos**

### *Resumen del perfil toxicológico*

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.

### *Lista de efectos adversos*

Los efectos adversos se clasifican según la clasificación de clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y por la frecuencia utilizando la siguiente convención:

«Muy frecuentes» ( $\geq 1/10$ )

«Frecuentes» ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

«Infrecuentes» ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

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

«Muy raros» ( $< 1/10\,000$ )

«Frecuencia desconocida» (los datos disponibles no permiten estimar la frecuencia).

#### *Infecciones e infestaciones*

*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

*Raros*: depresión.

*De frecuencia desconocida*: síncope.

#### *Trastornos oculares*

*Infrecuentes*: trastornos de la visión.

*Raros*: conjuntivitis.

#### *Trastornos del oído y del laberinto*

*Infrecuentes*: otitis media, acúfenos.

#### *Trastornos cardíacos*

*Infrecuentes*: palpitaciones, taquicardia.

#### *Trastornos vasculares*

*Infrecuentes*: edema, hipotensión, hiperhidrosis.

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

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

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

*Muy raros:* epistaxis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (véase «Advertencias y precauciones»).

*De frecuencia desconocida:* edema pulmonar no cardiogénico.

#### *Trastornos gastrointestinales*

*Frecuentes:* diarrea.

*Infrecuentes:* dolor abdominal, dispepsia, náuseas, gastroenteritis.

*Muy raros:* angioedema intestinal.

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

*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 raros:* disfunción renal.

#### *Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

*Frecuentes:* disfunción eréctil.

#### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

*Infrecuentes:* fatiga.

#### *Exploraciones complementarias*

*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 HCT 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 HCT 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, nasofaringitis, dolor de cuello, edema periférico y congestión sinusal.

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

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.

*Raros:* gastroenteritis, neuralgia.

*Muy raros:* 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*

*Raros:* trombocitopenia, a veces con púrpura.

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

#### *Trastornos del sistema inmunitario*

*Muy raros:* 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.

*Raros:* hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria, agravamiento del estado metabólico diabético.

*Muy raros:* alcalosis hipoclorémica.

#### *Enfermedades psiquiátricas*

*Raros:* trastornos del sueño.

### *Trastornos del sistema nervioso*

*Raros:* cefalea, mareos o aturdimiento, depresión, parestesia.

### *Trastornos oculares*

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

*De frecuencia desconocida:* derrame coroideo.

### *Trastornos cardíacos*

*Raros:* arritmias.

### *Trastornos vasculares*

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

### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

*Muy raros:* síntomas respiratorios, incluidos neumonitis y edema pulmonar.

### *Trastornos gastrointestinales*

*Frecuentes:* náuseas leves y vómitos.

*Raros:* molestia abdominal, estreñimiento, diarrea.

*Muy raros:* pancreatitis.

### *Trastornos hepatobiliares*

*Raros:* colestasis o ictericia.

### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

*Frecuentes:* urticaria y otras formas de erupción.

*Raros:* fotosensibilidad.

*Muy raros:* 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.

### *Descripción de efectos adversos específicos e información adicional*

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 (véase «Advertencias y precauciones» y «Propiedades y efectos»).

### *Efectos adversos desde la comercialización*

Se han identificado los siguientes efectos adversos 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 cerrado.

Es muy importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de su autorización. Esto permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas nuevas o graves a través del programa nacional de farmacovigilancia.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es muy importante notificar sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Esto permite una vigilancia continua de la relación riesgo-beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar toda sospecha de reacciones adversas. En PERÚ: a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y al Titular de la Autorización de Comercialización (<https://psi.novartis.com/>).

### **Sobredosis**

#### *Signos y síntomas*

Una sobredosis de valsartán puede ocasionar hipotensión acentuada que, a su vez, puede conducir a un descenso del nivel de conciencia 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.

#### *Tratamiento*

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/efectos**

#### *Código ATC*

C09DA03

## *Mecanismo de acción*

### *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 AT<sub>1</sub>, 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 AT<sub>1</sub> por parte del valsartán podría estimular los receptores AT<sub>2</sub> libres. Esto parece contrarrestar aún más el efecto del receptor AT<sub>1</sub>. El valsartán no presenta actividad agonista parcial en el receptor AT<sub>1</sub>. Tiene una afinidad aproximadamente 20 000 veces mayor por el receptor AT<sub>1</sub> que por el receptor AT<sub>2</sub>.

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 tenido 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 a otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular.

### *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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, probablemente al competir por el sitio de unión del Cl<sup>-</sup>, con lo cual afectan a los mecanismos de reabsorción de electrolitos. Esto conduce directamente a un aumento en la excreción de sodio y cloruro en cantidades equivalentes. Esto da lugar indirectamente a una reducción del volumen plasmático y, posteriormente, a un aumento de la actividad de la renina plasmática, a un aumento de la secreción de aldosterona, a un aumento de la excreción de potasio y a una reducción de la concentración sérica de potasio.

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.

#### *Farmacodinámica*

No hay datos disponibles.

#### *Eficacia clínica*

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

En la mayoría de los pacientes el efecto antihipertensor comienza aproximadamente en las 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 más de 24 horas tras la administración. La reducción máxima de la tensión 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 interrupción del tratamiento con valsartán no produce hipertensión de rebote ni otros eventos adversos.

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

#### *Datos a largo plazo*

##### *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 comparados 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 (carcinaoma epidermoide) y la exposición a la hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labio se compararon 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 ajustada 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 (véase «Advertencias y precauciones» y «Efectos adversos»).

## Farmacocinética

### *Valsartán*

#### *Absorción*

Después de la administración oral de valsartán, este alcanza su concentración plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) en un plazo de 2 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta media del valsartán es del 23% (intervalo  $23 \pm 7$ ). 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 (AUC) del valsartán se reduce en un 48% y la  $C_{máx}$  en un 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 del AUC y la  $C_{máx}$  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 plasmáticas, 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 litros, lo cual indica que el valsartán no se distribuye ampliamente en los tejidos.

La depuración plasmática es relativamente lenta (unos 2 litros/hora) en comparación con el flujo sanguíneo hepático (unos 30 litros/hora).

#### *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 horas.

## *Hidroclorotiazida*

### *Absorción*

La hidroclorotiazida se absorbe rápidamente tras la administración oral ( $t_{máx}$  aprox. de 2 h). El aumento del AUC media es lineal y proporcional a la dosis 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*

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).

### *Eliminación*

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

Más del 95 % de la 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 a 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.

### *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 a la farmacocinética de la hidroclorotiazida.

## *Disfunción renal*

### *Valsartán*

Como cabe esperar en el caso de un fármaco cuya depuración renal representa solo el 30% de la depuración plasmática total, no se ha observado una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al 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. Sin embargo, dado que valsartán se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, no se prevé su eliminación por diálisis.

### *Hidroclorotiazida*

La depuración 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 del 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 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 encontró que esto fuera clínicamente relevante.

Las concentraciones de hidroclorotiazida en el estado de equilibrio son más altas –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.

## **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*

Aparte de la fetotoxicidad en conejos, los datos preclínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, carcinogenicidad y fertilidad no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

### *Toxicidad tras dosis repetidas*

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/m<sup>2</sup> (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). En titíes, y a dosis comparables, los cambios fueron similares pero más graves. Esto fue especialmente cierto en el caso de los riñones, donde los cambios dieron lugar a nefropatía con concentraciones elevadas de urea y 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 titíes. 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.

### *Genotoxicidad*

El valsartán careció de poder 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.

### *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.

### *Hidroclorotiazida*

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

### *Genotoxicidad*

El poder 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 tras la administración oral. Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que no existe un poder 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 no resultó ser teratógena y no tuvo efectos sobre la fecundidad ni la concepción. No se observó poder 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.

#### **Otra información**

##### ***Período de validez***

No utilice Diovan HCT después de la fecha de caducidad que figura en el envase.

##### ***Precauciones especiales de conservación***

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

##### **Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/Aluminio/PA-Aluminio plateado.

Tamaño de envase: Caja conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

##### **Fabricante**

Novartis Farma S.p.A., Italia

##### **Vida útil**

36 meses

® = marca registrada

**Titular: Novartis Pharma AG, Suiza**

Alineado a país de referencia: Suiza  
Fecha de aprobación: 28 de mayo de 2025  
Fecha de publicación: 27 de junio de 2025  
Versión: 2025-PSB/GLC-1486-I

Corresponde a la versión SwissMedic para el Core Labeling Package N/A (versión 4.0) con fecha 21-febrero-2021