

# FICHA TECNICA

## CO-DIOVAN®

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Co-Diován®

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por comprimido:

Valsartán	80 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial. La combinación de dosis fija Co-Diován (valsartán 80 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg) está indicada en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con valsartán o hidroclorotiazida en monoterapia.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Puede ser recomendable la titulación individual de la dosis de los componentes. Se puede considerar un cambio directo de monoterapia a la combinación fija en aquellos casos en los que se considere clínicamente adecuado.

La dosis recomendada de Co-Diován es un comprimido recubierto al día (80 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida), dosis que no debe excederse. El efecto antihipertensivo máximo de Co-Diován se observa a las 2 - 4 semanas.

Co-Diován puede administrarse independientemente de las comidas y debe administrarse con líquido.

Puede utilizarse esta combinación fija tanto en pacientes de edad avanzada como en jóvenes.

No se requiere ningún ajuste posológico en los pacientes con alteración de la función renal ligera a moderada (aclaramiento de creatinina  $\approx$ 30 ml/min), ni en los pacientes con alteración hepática ligera a moderada y sin colestasis.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Co-Diován en los niños.

#### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Co-Diován y a los fármacos derivados de la sulfonamida.

Embarazo y lactancia (véase sección 4.6. «Embarazo y lactancia»).

Alteración hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

Anuria, alteración renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) y pacientes sometidos a diálisis.

Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Alteraciones de las concentraciones séricas de electrolitos

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.) deberá realizarse con precaución. Se han observado casos de hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, por lo que se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de potasio.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede conducir a una hipomagnesemia. La excreción de calcio disminuye con los diuréticos tiazídicos, lo que puede dar lugar a hipercalcemia.

##### Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

En los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos debe observarse si aparecen signos clínicos de desequilibrio de líquidos o electrolitos. Los signos que indican desequilibrio de líquidos o electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, dolor muscular con el movimiento o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náuseas o vómitos.

Los enfermos con depleción grave de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en raras ocasiones, hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento con Co-Diován. Así pues, la depleción de electrolitos y/o de volumen deberá corregirse antes de iniciar el tratamiento con Co-Diován.

##### Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave

En pacientes en los que la función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y en casos raros con fallo renal agudo. No se ha establecido la

seguridad de Co-Diován en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva crónica grave. Por tanto, no puede excluirse que la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona pueda estar asociado a la alteración de la función renal. Co-Diován no debe utilizarse en estos pacientes.

##### Estenosis de la arteria renal

No se ha establecido la seguridad de Co-Diován en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o con estenosis en pacientes con un único riñón. Por tanto, no debe utilizarse Co-Diován para tratar la hipertensión en estos pacientes.

##### Transplante renal

No existe experiencia en el uso de Co-Diován en pacientes que hayan sufrido recientemente un transplante renal. Por tanto, no debe utilizarse Co-Diován para tratar la hipertensión en estos pacientes.

##### Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no deberían ser tratados con Co-Diován ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por esta enfermedad.

##### Estenosis valvular aórtica y mitral

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

##### Alteración de la función renal

No es necesario ajustar la posología en los enfermos con alteración de la función renal con un aclaramiento de creatinina  $\approx$  30 ml/min (véase sección 4.3.).

##### Alteración de la función hepática

Co-Diován debe utilizarse con precaución en pacientes con alteración hepática ligera a moderada sin colestasis. No es necesario un ajuste posológico en estos pacientes, ya que la combinación fija no supera la dosis recomendada para ellos (80 mg de valsartán). Además, la enfermedad hepática no altera significativamente la farmacocinética de la hidroclorotiazida (véase sección 4.3.).

##### Lupus eritematoso sistémico

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

##### Otras alteraciones metabólicas

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

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de otros fármacos antihipertensivos puede aumentar el efecto antihipertensivo de Co-Diován.

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan alterar los niveles de potasio (heparina, etc.), debe realizarse con precaución y monitorizando frecuentemente los niveles séricos de potasio.

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tiazidas. No existe experiencia con el uso concomitante de valsartán y litio. Por tanto, se recomienda el control de las concentraciones séricas de litio durante el uso conjunto.

Durante la monoterapia con valsartán, no se han descrito interacciones farmacológicas clínicamente significativas con los siguientes fármacos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

El componente tiazídico de Co-Diován puede dar lugar a las siguientes interacciones farmacológicas:

Las tiazidas potencian la acción de los derivados del curare.

El uso concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. derivados del ácido salicílico, indometacina) puede disminuir el efecto diurético y antihipertensivo del componente tiazídico de Co-Diován. Una hipovolemia concomitante puede provocar una insuficiencia renal aguda.

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido. Puede ser necesario reajustar la dosificación de insulina y de hipoglucemiantes orales.

El efecto hipopotasémico de los diuréticos puede ser potenciado por diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G y derivados del ácido salicílico.

La hipopotasemia o hipomagnesemia provocada por las tiazidas puede presentarse como efectos indeseados, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por los digitálicos.

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede disminuir el efecto de los fármacos hipouricemiantes, noradrenalina y adrenalina.

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol, elevar el riesgo de efectos adversos debidos a la amantadina y reducir la excreción renal de los fármacos citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida o metotrexato), así como potenciar sus efectos mielosupresores.

La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede aumentar con los fármacos anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno), aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago.

La administración concomitante de tetraciclinas y diuréticos tiazídicos aumenta el riesgo de incremento de la urea inducido por tetraciclinas. Probablemente esta interacción no sea aplicable a la doxiciclina.

La hipotensión postural puede agravarse por el alcohol, anestésicos y sedantes.

Se han descrito en la literatura casos de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

La colestiramina y el colestipol disminuyen la absorción de las tiazidas.

La administración de diuréticos tiazídicos con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio.

El tratamiento concomitante con la ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.

#### 4.6. Embarazo y lactancia

Los antagonistas de la angiotensina II pueden causar lesiones fetales similares a los efectos fetales producidos por los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Se ha observado que la exposición intrauterina a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), durante el segundo y tercer trimestre de gestación, provoca lesiones y muerte del feto en desarrollo. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria y la exposición intrauterina a los diuréticos tiazídicos se asocia con trombocitopenia en el feto o en el recién nacido y puede acompañarse de otras reacciones adversas observadas en adultos. Como ocurre con cualquier otro fármaco con acción directa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el tratamiento con Co-Diován no debe aplicarse durante el embarazo. Si se detecta embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse la terapia con Co-Diován lo antes posible.

Se desconoce si valsartán se excreta en la leche materna, aunque sí se excreta en la leche de las ratas que amamantan. La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna, por lo que se desaconseja el uso de Co-Diován durante la lactancia (véase sección 4.3 "Contraindicaciones").

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto de este medicamento en la capacidad de conducción. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo o fatiga.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las experiencias adversas observadas en dos ensayos clínicos controlados en los que participaron en total 1570 pacientes, 730 de los cuales recibieron valsartán combinado con hidroclorotiazida, son las siguientes:

Ocasionalmente: cefalea, mareos, fatiga, faringitis, infección de las vías respiratorias altas, tos, diarrea, infección viral, dolor torácico, náusea, rinitis, dispepsia, infección de las vías urinarias, dolor abdominal, micción frecuente, dolor de brazos, dolor de piernas, luxaciones y esguinces, visión anormal y artritis.

Otras experiencias adversas con una frecuencia inferior al 1% fueron mialgia, sudoración, tinnitus y debilidad muscular.

##### Datos de laboratorio

Se han observado aumentos ocasionales de los niveles séricos de ácido úrico y disminuciones ocasionales de los niveles séricos de sodio y potasio. En casos muy raros se ha descrito trombocitopenia.

##### Valsartán

Otras experiencias adversas descritas en los ensayos clínicos en los que se administró valsartán en monoterapia, independientemente de su relación causal con el medicamento en estudio, fueron:

ocasionales: artralgia; dolor de espalda, sinusitis  
raras: gastroenteritis, neuralgia, astenia, conjuntivitis, epistaxis, depresión, calambres en las piernas, calambres musculares, insomnio, vértigo.

Los datos posteriores a la comercialización del producto muestran casos muy raros de angioedema, rash, prurito y otras reacciones alérgicas/de hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero y vasculitis.

Se han observado elevaciones ocasionales de los valores de la función hepática en pacientes tratados con valsartán.

##### Hidroclorotiazida

En pacientes tratados con diuréticos tiazídicos solos, incluida la hidroclorotiazida frecuentemente a dosis superiores a las que contiene Co-Diován, se han presentado las siguientes reacciones adversas:

*Trastornos electrolíticos y metabólicos* (véase sección 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

##### Otras

Frecuentemente: urticaria y otras formas de erupción cutánea, pérdida del apetito, ligeras náuseas y vómito, hipotensión postural e impotencia.

Raramente: fotosensibilización, estreñimiento, diarrea y malestar gastrointestinal, colestasis intrahepática o ictericia, arritmias cardíacas, cefalea, mareos o aturdimiento, trastornos del sueño, depresión, parestesias, trastornos de la visión y trombocitopenia, a veces con púrpura.

Muy raramente: vasculitis necrotizante y necrólisis tóxica epidérmica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, pancreatitis, leucopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, reacciones de hipersensibilidad, insuficiencia respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar.

#### 4.9. Sobredosificación

No existe ninguna experiencia de sobredosificación con Co-Diován. El principal síntoma que cabría esperar por sobredosificación con valsartán sería una marcada hipotensión con mareo. Además, se pueden presentar los siguientes signos y síntomas debidos a una sobredosificación por hidroclorotiazida: náusea, somnolencia, hipovolemia y alteraciones electrolíticas asociadas con arritmias cardíacas y espasmos musculares. Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas, siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio.

Deberá administrarse al paciente una cantidad suficiente de carbón activado. Si el paciente ha ingerido la dosis recientemente, deberá practicarse un lavado gástrico y si el paciente está consciente también puede considerarse la inducción del vómito.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y de volumen.

Valsartán no puede eliminarse por hemodíalisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, pero la hidroclorotiazida sí puede depurarse por diálisis.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

##### Valsartán / hidroclorotiazida

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo, con control activo ha demostrado una normalización de la presión arterial en pacientes no respondedores a hidroclorotiazida, definida como presión arterial diastólica en sedestación inferior a 90 mmHg al final del ensayo, en el 42,6% de los pacientes tratados con Co-Diován.

##### Valsartán

Valsartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (Ang II) con actividad por vía oral. Esta sustancia actúa de manera selectiva sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Valsartán no posee ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1 y muestra una afinidad muy superior (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT1 que por el receptor AT2.

Valsartán tampoco inhibe la ECA, también conocida como quininas II, que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. No debe esperarse una potenciación de los efectos adversos relacionados con la bradiquinina. La incidencia de tos seca resultó significativamente menor ( $p < 0,05$ ) en los pacientes tratados con valsartán durante los ensayos clínicos comparativos frente a un IECA (2,6% con valsartán frente a 7,9% con el IECA). En un ensayo clínico, en el que intervinieron enfermos con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con IECA, el 19,5% y el 19,0% de los que recibieron valsartán o un diurético tiazídico respectivamente, experimentaron tos, frente al 68,5% de los tratados con el IECA ( $p < 0,05$ ). Valsartán no se une ni tampoco bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos que intervienen en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán a los enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca.

Cuando se administra una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tienen lugar en las primeras dos horas en la mayoría de pacientes y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4 - 6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial suele ocurrir entre la 2 - 4 semana con todas las dosis y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Si se añade hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial.

##### Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, tal vez compitiendo por el lugar del ión cloruro, por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico. El enlace renina-aldosterona está mediado por la angiotensina II, de manera que con la administración concomitante de valsartán, la reducción de potasio sérico es menos marcada que la observada con hidroclorotiazida sola.

Actualmente se desconocen los efectos beneficiosos de valsartán en combinación con hidroclorotiazida sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Los estudios epidemiológicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se están realizando estudios para investigar los efectos de valsartán y de valsartán combinado con hidroclorotiazida en morbilidad y mortalidad cardiovascular.

#### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

##### Valsartán

La absorción del valsartán después de la administración oral tiene lugar rápidamente, si bien la cantidad absorbida es muy variable. La biodisponibilidad absoluta media de valsartán es del 23%.

La cinética de eliminación de valsartán es multiexponencial ( $t_{1/2} \alpha < 1$  h y  $t_{1/2} \beta$  aprox. 9 h).

Valsartán sigue una farmacocinética lineal en el rango de dosis estudiado. Tras administración repetida, la cinética sigue siendo lineal y la acumulación después de administrar una dosis diaria es muy escasa. Las concentraciones plasmáticas observadas en personas de ambos sexos son similares.

Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina. El volumen de distribución, en estado estacionario, es de aprox. 17 l. El aclaramiento plasmático es relativamente bajo (aprox. de 2 l/hora) comparado con el flujo sanguíneo hepático (aprox. 30 l/hora). Valsartán se elimina principalmente como compuesto inalterado en la bilis y en la orina. Con una tasa de filtración glomerular normal (120 ml/min), el aclaramiento renal representa aprox. el 30% del aclaramiento plasmático total. Se ha identificado un metabolito hidroxilado en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo. Tras administración oral, el 83% se excreta en heces y el 13% en orina, principalmente como compuesto inalterado.

Si se administra valsartán con la comida, se reduce el área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) de valsartán en un 48%, aunque, a partir de la 8ª hora post-dosis, las concentraciones plasmáticas de valsartán en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento son similares. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico.

#### **Hidroclorotiazida**

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida ( $t_{max}$  de aprox. de 2 horas) después de una dosis oral, presentando las formulaciones en suspensión y en comprimidos características de absorción similares. La cinética de distribución y de eliminación ha sido generalmente descrita mediante una función biexponencial, con una vida media terminal de 6 a 15 horas.

El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. La cinética de la hidroclorotiazida no se modifica por la administración repetida y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. 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 sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 1,8 veces el nivel plasmático.

Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 60 al 80%, excretándose más del 95% de la dosis en la orina de forma inalterada.

Se ha observado que la administración concomitante con comida puede tanto aumentar como disminuir la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. Estos efectos son leves y carecen de importancia clínica.

#### **Valsartán/hidroclorotiazida**

La disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida disminuye en aproximadamente un 30% al administrarse de manera conjunta con valsartán. La cinética de valsartán no se modifica de manera marcada con la administración concomitante de hidroclorotiazida. Esta interacción no afecta el uso combinado de valsartán e hidroclorotiazida, ya que los ensayos clínicos controlados han demostrado un evidente efecto antihipertensivo, superior al que se obtiene con cada fármaco solo o con la administración de placebo.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Pacientes de edad avanzada**

Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica a valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha mostrado tener ninguna relevancia clínica.

Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye tanto en personas de edad avanzada sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

##### **Alteración de la función renal**

La dosis recomendada de Co-Diován no hace necesario ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 70 ml/min.

No se dispone de información sobre la administración de Co-Diován en pacientes que sufran una alteración renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas plasmáticas y no puede eliminarse por diálisis, mientras que la hidroclorotiazida sí.

El aclaramiento renal de la hidroclorotiazida consiste en una filtración pasiva y una secreción activa en el túbulo renal. Por ello, es previsible que para un compuesto cuyo aclaramiento se efectúa casi exclusivamente por vía renal, la función renal posea un marcado efecto sobre la cinética de la hidroclorotiazida (véase Sección 4.3. "Contraindicaciones").

##### **Alteración de la función hepática**

En un ensayo farmacocinético en pacientes con disfunción hepática ligera (n=6) y moderada (n=5), la exposición a valsartán prácticamente se duplica comparada con sujetos sanos. No se dispone de datos sobre el uso de valsartán en pacientes con disfunción hepática grave.

La enfermedad hepática no afecta significativamente la farmacocinética de la hidroclorotiazida, por lo que no se considera necesario disminuir la dosis.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Se investigó la toxicidad potencial de la combinación de valsartán e hidroclorotiazida tras la administración oral en ratas y títis en estudios de hasta seis meses de duración y no surgieron hallazgos que excluyeran su uso a dosis terapéuticas en el hombre.

Los cambios producidos por la combinación en los estudios de toxicidad crónica parecen causados probablemente por valsartán. El órgano diana toxicológico era el riñón, siendo la reacción más marcada en títis que en ratas. La combinación dio lugar a una lesión renal (nefropatía con basofilia tubular, aumentos de la urea plasmática, la creatinina plasmática y el potasio sérico, aumentos del volumen de orina y de electrolitos urinarios desde 30 mg/kg/día de valsartán + 9 mg/kg/día de hidroclorotiazida en ratas y 10 + 3 mg/kg/día en títis), probablemente debido a una hemodinamia renal alterada.

Dosis elevadas de la combinación de valsartán e hidroclorotiazida causaron disminuciones en los índices eritrocitarios (recuento de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, a partir de 100 + 31 mg/kg/día en ratas y 30 + 9 mg/kg/día en títis).

En títis, se observó un deterioro de la mucosa gástrica (a partir de 30 + 9 mg/kg/día). La combinación también dio lugar a hiperplasia de las arteriolas aferentes renales (a 600 + 188 mg/kg/día en ratas y a partir de 30 + 9 mg/kg/día en títis).

Los efectos mencionados parecen ser debidos a los efectos farmacológicos de las dosis elevadas de valsartán (bloqueo de la angiotensina II-inhibición inducida de la liberación de renina, con estimulación de las células productoras de renina), pero también se presentan con los inhibidores de la ECA. Parece que estos hallazgos carecen de relevancia para el uso de dosis terapéuticas de valsartán en el hombre.

La combinación de valsartán e hidroclorotiazida no se estudió en cuanto a mutagenicidad, rotura cromosómica o carcinogénesis, puesto que no existe evidencia de interacción entre las dos sustancias. No obstante, estas pruebas se realizaron de forma separada con valsartán e hidroclorotiazida y no mostraron evidencia de mutagenicidad, rotura cromosómica ni carcinogénesis.

### **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

#### **6.1. Lista de excipientes**

Acido silícico coloidal, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172) y dióxido de titanio (E171).

#### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

#### **6.3. Período de validez**

3 años.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar a menos de 30°C.  
Conservar en el envase original.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

Envase blister de Al/PVC/PE/PVDC. Envase con 28 comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos, ovalados e indivisibles de aproximadamente 10,2 por 5,4 mm de diámetro y 3,7 mm de grosor, con un peso aproximado de 156 mg. Los comprimidos son de color anaranjado claro y con la marca HGH por un lado y CG por el otro.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona

### **8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

40763.00.00

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

21 Octubre 1997

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO**

Abril 2001