

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CO-VALSARTÁN
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	--
Presentación:	Estuche por 3 blísteres OPA-AL-PVC/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minks, República de Belarús.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minks, República de Belarús. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	028-25D3
Fecha de Inscripción:	4 de abril de 2025
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Valsartán	160,0 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg
Lecitina	3,5 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos.

El medicamento Co-Valsartán está indicado para pacientes en los que no es posible lograr un control adecuado de la presión arterial con valsartán o hidroclorotiazida en monoterapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a valsartán, hidroclorotiazida, sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes.

Embarazo y lactancia

Disfunción hepática grave, cirrosis biliar y colestasis

Anuria, insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min);

Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática;

Niños y adolescentes menores de 18 años (no se ha establecido la seguridad y eficacia de su uso en niños menores de 18 años);

El uso concomitante de co-valsartán o medicamentos que contengan aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²).

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Cambios en el equilibrio de electrolitos

Valsartán

No se recomienda administrar valsartán concomitantemente con preparados de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, diuréticos ahorradores de potasio u otros fármacos que puedan aumentar la concentración de potasio en el suero sanguíneo (heparina, etc.). Es necesario un control adecuado de los niveles de potasio.

Hidroclorotiazida

Se han notificado casos de hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida. Se recomienda un control frecuente de los niveles séricos de potasio.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida, puede asociarse con la aparición de hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, aumentan la excreción de magnesio en la orina, lo que puede provocar el desarrollo de hipomagnesemia. Las tiazidas reducen la excreción de calcio en la orina, lo que puede conducir al desarrollo de hipercalcemia.

Cada paciente que toma diuréticos debe tener sus niveles de electrolitos séricos controlados periódicamente a intervalos apropiados.

Pacientes con deficiencia de sodio y/o disminución del volumen sanguíneo circulante (BCV)

Los pacientes que toman diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida, deben ser monitoreados para detectar signos clínicos de desequilibrio electrolítico-líquido.

En pacientes con deficiencias graves de sodio y/o líquidos que toman altas dosis de diuréticos, puede producirse hipotensión sintomática al comienzo del tratamiento con Co-Valsartán en casos raros. Antes de iniciar el tratamiento con Co-Valsartán, se debe corregir la deficiencia de sodio y/o líquidos en el organismo.

Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave u otras afecciones que impliquen la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

En pacientes en los que la función renal depende de la actividad del SRAA (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) puede ir acompañado de desarrollo de oliguria y/o azotemia progresiva y, en casos raros, insuficiencia renal aguda y/o muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto siempre debe incluir la evaluación de la función renal. No se ha estudiado el uso del fármaco en pacientes con insuficiencia cardíaca grave.

Por lo tanto, no se puede descartar que la inhibición del SRAA por Co-Valsartán también pueda conducir a un deterioro de la función renal. Co-Valsartán no debe usarse en este grupo de pacientes.

Estenosis de la arteria renal

El co-valsartán no debe utilizarse para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único

riñón, ya que puede haber un aumento en la concentración de urea en la sangre y la concentración de creatinina en la sangre en este grupo de pacientes.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben usar Co-Valsartán porque su sistema renina-angiotensina no está activado.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Al igual que con otros vasodilatadores, se debe tener especial precaución al usar Co-Valsartán en pacientes conestenosis aórtica o mitral o miocardiopatía obstructiva hipertrófica.

Deterioro de la función renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. Se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones séricas de potasio, creatinina y ácido úrico en pacientes con insuficiencia renal que toman Co-Valsartán.

Trasplante de riñón

Actualmente no hay datos sobre la seguridad de Co-Valsartán en pacientes que se han sometido recientemente a un trasplante de riñón.

Deterioro de la función hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, Co-Valsartán debe utilizarse con precaución. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución a pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática avanzada, ya que un ligero desequilibrio de líquidos y electrolitos puede provocar el desarrollo de un coma hepático.

Antecedentes de angioedema

Se han notificado casos de angioedema, incluyendo edema laríngeo y glotis, que provocan obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, los labios, la faringe y/o la lengua en pacientes que toman valsartán. Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema después de tomar otros fármacos, incluidos los inhibidores de la ECA. En caso de angioedema, los pacientes deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con Co-Valsartán, no se permite la readministración del fármaco.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha informado que los diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida, exacerbaban o activan las manifestaciones del lupus eritematoso sistémico.

Otros trastornos metabólicos

Los diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar alteración de la tolerancia a la glucosa y aumento de las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. Los pacientes con diabetes pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina o medicamentos hipoglucemiantes orales.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de iones de calcio en la orina y causar un ligero aumento transitorio de las concentraciones séricas de calcio. La hipercalcemia grave puede ser un síntoma de hiperparatiroidismo latente. El tratamiento con diuréticos tiazídicos debe suspenderse antes de realizar una prueba de evaluación de la función paratiroidea.

Fotosensibilidad

Se han notificado reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos. En caso de reacción de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento con Co-Valsartán. Si

es necesario volver a tomar diuréticos, se recomienda proteger la piel expuesta de la luz solar y la radiación UV.

Embarazo

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) no deben tomarse durante el embarazo. Si no se considera necesaria la continuación del tratamiento con ARA II, las pacientes que planean un embarazo deben cambiarse a terapias antihipertensivas alternativas que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Si se establece un embarazo, el tratamiento para ARA II debe interrumpirse inmediatamente y, si es necesario, se debe prescribir un tratamiento alternativo.

Infracciones generales

Se debe tener precaución en pacientes con hipersensibilidad a otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, ya que las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida son más comunes en pacientes con alergias o asma.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, al ser un derivado de la sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica, que puede conducir al desarrollo de derrame coroideo con defecto visual, miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio abrupto de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y, por lo general, ocurren a las pocas horas o semanas de comenzar el tratamiento. Si no se trata, el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede provocar la pérdida de la visión.

El tratamiento primario consiste en dejar de tomar el medicamento lo antes posible. Si la presión intraocular no está controlada, puede ser necesario un tratamiento conservador o quirúrgico de emergencia. Los factores de riesgo para el glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

Doble bloqueo de la RAAS

Existen pruebas de que el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal (incluida la insuficiencia renal aguda). Debido al doble bloqueo del SRAA, no se recomienda el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren.

El doble bloqueo del SRAA (si es absolutamente necesario) debe llevarse a cabo bajo la supervisión cuidadosa de un especialista y la monitorización obligatoria de la función renal, el equilibrio hidroelectrolítico y la presión arterial.

La combinación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina II no debe utilizarse en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no melanoma

Dos estudios epidemiológicos basados en datos del Registro Nacional Danés del Cáncer han identificado un mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel no melanoma (NSCC) (carcinoma de células basales (CCB) y carcinoma de células escamosas (CCE)) después de dosis acumuladas más altas de hidroclorotiazida.

Los pacientes que toman hidroclorotiazida deben ser informados del riesgo de TCMNM, de la necesidad de revisiones cutáneas periódicas para detectar nuevas lesiones y de la necesidad de informar de inmediato cualquier crecimiento cutáneo sospechoso. Para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de piel, se debe informar a los pacientes sobre las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV, y en caso de exposición, la necesidad de una protección adecuada de la piel. Es necesario examinar las lesiones cutáneas sospechosas lo antes posible, incluido el examen histológico del material

de la biopsia. En pacientes que han sido sometidos previamente a NSCC, puede que también sea necesario reconsiderar la necesidad de hidroclorotiazida (ver sección 4.8).

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos muy raros y graves de toxicidad respiratoria aguda, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de la hidroclorotiazida. El edema pulmonar generalmente se desarrolla a los pocos minutos u horas de tomar hidroclorotiazida. Al principio, los síntomas incluyen dificultad para respirar, fiebre, deterioro pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de SDRA, se debe suspender el fármaco y prescribir el tratamiento adecuado. La hidroclorotiazida no debe administrarse a pacientes que hayan sufrido previamente SDRA después de tomar hidroclorotiazida.

Excipientes

El medicamento Co-Valsartán contiene el colorante amarillo "Sunset" (E110), que puede causar reacciones alérgicas.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y los análisis de laboratorio se observaron con mayor frecuencia con la combinación de valsartán e hidroclorotiazida en comparación con el placebo. A continuación se presentan los informes posteriores al registro seleccionados de acuerdo con las clases de órganos del sistema. Las reacciones adversas que pueden ocurrir con cada componente solo, pero que no se han observado en ensayos clínicos, pueden ocurrir con el tratamiento con la combinación de valsartán/hidroclorotiazida.

Reacciones adversas

Por frecuencia, las reacciones adversas se clasifican de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia desconocida (no es posible determinar la frecuencia a partir de los datos disponibles) incluyendo mensajes individuales. En cada grupo, las reacciones adversas se organizan en orden descendente de gravedad.

Tabla 1. Incidencia de reacciones adversas causadas por valsartán/hidroclorotiazida

Trastornos metabólicos y nutricionales	
Infrecuentemente	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raro	Vértigo
Infrecuentemente	Parestesia
Frecuencia desconocida	Desmayo
Trastornos oculares	
Infrecuentemente	Visión borrosa
Trastornos del órgano auditivo y del laberinto	
Infrecuentemente	Acúfeno
Trastornos vasculares	
Infrecuentemente	Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentemente	Tos
Frecuencia desconocida	Edema pulmonar no cardiogénico
Trastornos gastrointestinales	
Muy raro	Diarrea
Trastornos musculares, esqueléticos y del tejido conectivo	
Infrecuentemente	Mialgia
Muy raro	Artralgia
Trastornos renales y de las vías urinarias	
Frecuencia desconocida	Deterioro de la función renal
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección	
Infrecuentemente	Aumento de la fatiga
Datos de laboratorio e instrumentales	
Frecuencia desconocida	Aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico, creatinina y bilirrubina, hipopotasemia, hiponatremia, aumento de nitrógeno ureico en sangre, neutropenia.

Información adicional sobre los componentes individuales: Las reacciones adversas notificadas anteriormente para cada uno de los componentes individuales también pueden desarrollarse con el tratamiento con la combinación de valsartán e hidroclorotiazida, incluso si no se han observado durante los ensayos clínicos o durante el período posterior a la comercialización.

Tabla 2. Incidencia de reacciones adversas causadas por el valsartán

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia desconocida	Disminución de los niveles de hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia desconocida	Otras reacciones alérgicas/hipersensibles, incluida la enfermedad del suero
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Frecuencia desconocida	Aumento de la concentración sérica de potasio, hiponatremia.
Trastornos del órgano auditivo y del laberinto	
Infrecuentemente	Vértigo
Trastornos vasculares	
Frecuencia	Vasculitis

desconocida	
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentemente	Dolor abdominal
Trastornos del hígado y de las vías biliares	
Frecuencia desconocida	Aumento de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia desconocida	Angioedema, dermatitis ampollosa, erupción cutánea, prurito cutáneo
Trastornos renales y de las vías urinarias	
Frecuencia desconocida	Insuficiencia renal

Tabla 3. Incidencia de reacciones adversas causadas por la hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida se ha utilizado ampliamente durante muchos años, a menudo en dosis más altas que con Co-Valsartán. Los pacientes que toman diuréticos tiazídicos en monoterapia, incluida la hidroclorotiazida, han informado de las siguientes reacciones adversas:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
Frecuencia desconocida	Cáncer de piel no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma escamoso)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raramente	Trombocitopenia, a veces acompañada de púrpura
Muy raro	Agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, supresión de la médula ósea
Frecuencia desconocida	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raro	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Muy a menudo	Hipopotasemia, aumento de los niveles de lípidos en sangre (principalmente con dosis altas del medicamento)
Frecuentemente	Hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia
Raramente	Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y deterioro metabólico en la diabetes mellitus
Muy raro	Alcalosis hipoclorémica
Trastornos mentales	
Raramente	Depresión, trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	

Raramente	Dolor de cabeza, mareos, parestesia
Trastornos oculares	
Raramente	Discapacidad visual
Frecuencia desconocida	Glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo
Trastornos cardíacos	
Raramente	Arritmia cardíaca
Trastornos vasculares	
Frecuentemente	Hipotensión postural
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raro	Síndrome de dificultad respiratoria con neumonitis y edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentemente	Disminución del apetito, náuseas, vómitos
Raramente	Estreñimiento, molestias gastrointestinales, diarrea
Muy raro	Pancreatitis
Trastornos del hígado y de las vías biliares	
Raramente	Colestasis o ictericia intrahepática
Trastornos renales y de las vías urinarias	
Frecuencia desconocida	Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentemente	Urticaria y otros tipos de erupciones cutáneas
Raramente	Fotosensibilización
Muy raro	Vasculitis necrotizante y necrólisis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas lúpus eritematoso, reactivación del lupus eritematoso cutáneo
Frecuencia desconocida	Eritema multiforme
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección	
Frecuencia desconocida	Hipertermia, astenia
Trastornos musculares, esqueléticos y del tejido conectivo	
Frecuencia desconocida	Espasmo muscular
Trastornos del aparato reproductor y de las glándulas mamarias	
Frecuentemente	Impotencia

Descripción de las reacciones adversas individuales

Cáncer de piel no melanoma: Sobre la base de los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha identificado una relación acumulativa dosis-dependiente entre la hidroclorotiazida y el cáncer de piel no melanoma.

Posología y modo de administración:

Dosificación

La dosis recomendada de Co-Valsartán es de 1 comprimido al día. Se recomienda la titulación de la dosis de los componentes individuales. En cada caso, es necesario controlar la titulación con un aumento de la dosis de los componentes individuales para reducir el riesgo de hipotensión y otros acontecimientos adversos. Si se justifica clínicamente, se puede considerar el cambio directo de monoterapia a medicamento combinado de dosis fija en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con valsartán o hidroclorotiazida en monoterapia, siempre que se siga la secuencia de ajuste de dosis recomendada de los componentes individuales.

La respuesta clínica al co-valsartán debe evaluarse después del inicio del tratamiento. Si la presión arterial no está controlada, se puede aumentar la dosis aumentando las dosis de los componentes individuales hasta una dosis máxima de 320 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

El efecto antihipertensivo se logra en 2 semanas.

En la mayoría de los pacientes, el efecto antihipertensivo máximo se logra dentro de las 4 semanas. Sin embargo, para algunos pacientes, puede ser necesario de 4 a 8 semanas de tratamiento. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de ajustar la dosis.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes con deterioro de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (tasa de filtración glomerular – TFG ≥ 30 mL/min). El fármaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min) y anuria porque contiene hidroclorotiazida.

Pacientes con deterioro de la función hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe exceder de 80 mg (ver sección 4.4). No es necesario cambiar la dosis de hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El fármaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y paciente con colestasis porque contiene valsartán.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada no requieren un ajuste de la dosis de Co-Valsartán.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de co-valsartán en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre la eficacia y la seguridad.

Forma de administración

Para administración oral.

El medicamento se puede tomar independientemente de las comidas, regado con una cantidad suficiente de agua.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones asociadas con valsartán e hidroclorotiazida

No se recomienda el uso concomitante

Litio

Se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y un aumento de la toxicidad cuando se administran conjuntamente con inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II y diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida. Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, el riesgo de toxicidad por litio parece aumentar aún más cuando se toma el fármaco Co-Valsartán. Si es necesario el uso concomitante de estos fármacos, se recomienda una estrecha monitorización de la concentración sérica de litio.

El uso simultáneo requiere precaución

Otros fármacos antihipertensivos

El co-valsartán puede potenciar los efectos de otros fármacos antihipertensivos (como la guanetidina, la metildopa, los vasodilatadores, los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes, los bloqueantes de los canales de calcio y los inhibidores directos de la renina).

Aminas presoras (por ejemplo, epinefrina, norepinefrina)

Es posible un debilitamiento de la respuesta terapéutica a los simpaticomiméticos. La importancia clínica de este efecto es desconocida y no es una razón para interrumpir el tratamiento.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), el ácido acetilsalicílico (más de 3 g/día) y otros AINE no selectivos

Los AINE pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA) y la hidroclorotiazida cuando se usan concomitantemente. Además, existe un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y aumento de las concentraciones séricas de potasio. Por lo tanto, se recomienda la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento y la hidratación adecuada del paciente.

Interacciones relacionadas con el valsartán

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) por ARA, inhibidores de la ECA o aliskiren

Los datos de estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA cuando se administra conjuntamente con bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia.

No se recomienda el uso concomitante

Diuréticos ahorradores de potasio, preparaciones de potasio y sustitutos de la sal que contienen potasio y otras sustancias que aumentan los niveles de potasio

Si se considera necesario el uso concomitante de valsartán con un fármaco que afecta a las concentraciones de potasio, se recomienda la monitorización de las concentraciones plasmáticas de potasio.

Transportadores

Los datos *in vitro* indican que el valsartán es un sustrato para los transportadores de captación hepática OATP1B1/OATP1B3 y el transportador de eflujo hepático MRP2. El uso concomitante con inhibidores de los transportadores de captación (p. ej., rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (p. ej., ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al valsartán Drogas.

Falta de interacción

En los estudios de interacción farmacológica con valsartán, no se encontraron interacciones clínicamente significativas con las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida. La digoxina y la indometacina pueden interactuar con la hidroclorotiazida como componente del co-valsartán (ver interacciones asociadas con la hidroclorotiazida).

Interacciones asociadas con la hidroclorotiazida

El uso simultáneo requiere precaución

Medicamentos que afectan el nivel de potasio en la sangre

El efecto hipopotasémico de la hidroclorotiazida puede mejorarse mediante la administración concomitante de otros diuréticos de potasio, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrópica, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido salicílico y salicilatos).

Si es necesario el uso concomitante con una combinación de hidroclorotiazida-valsartán, se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de potasio.

Fármacos que causan arritmias cardíacas en piruetas

Debido al riesgo de hipopotasemia, se debe tener precaución ante el uso concomitante de fármacos que causan arritmias cardíacas (torsades de pointes), en particular los fármacos antiarrítmicos de clase 1a y III y determinados fármacos antipsicóticos.

Medicamentos que afectan los niveles de sodio en la sangre

El efecto hiponatémico de los diuréticos puede aumentar cuando se utilizan concomitantemente con ciertos medicamentos, como antidepresivos, antipsicóticos y antiepilépticos. Se recomienda precaución en el uso a largo plazo de estos medicamentos.

Glucósidos cardíacos

La hipopotasemia o la hipomagnesemia causadas por tiazidas pueden ocurrir como eventos adversos que contribuyen a las arritmias cardíacas con glucósidos cardíacos.

Sales de calcio y vitamina D

El uso de diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida, con vitamina D o sales de calcio puede provocar un aumento de las concentraciones séricas de calcio. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con sales de calcio en pacientes predispuestos a la hipercalcemia (por ejemplo, hiperparatiroidismo, neoplasia maligna o afecciones asociadas con la vitamina D) puede dar lugar a hipercalcemia al aumentar la reabsorción tubular de calcio

Fármacos antidiabéticos (hipoglucemiantes orales e insulina)

Las tiazidas pueden tener un efecto sobre la tolerancia a la glucosa. Cuando se utilizan diuréticos tiazídicos, puede ser necesario ajustar la dosis de los fármacos antidiabéticos.

Se debe tener precaución al usar metformina debido al riesgo de acidosis láctica causada por una posible insuficiencia renal funcional mientras se toma hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida, pueden aumentar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Medicamentos para la gota (probenecid, sulfinpirazónico y alopurinol)

Puede ser necesario ajustar la dosis de los fármacos que promueven la excreción de ácido úrico, ya que la hidroclorotiazida puede aumentar la concentración de ácido úrico en el suero. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol

Fármacos anticolinérgicos y otros fármacos que afectan la motilidad gástrica

La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede aumentar con fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno), aparentemente debido a la disminución de la motilidad gastrointestinal y la tasa de vaciamiento gástrico. Por otro lado, se espera que los procinéticos como la cisaprida reduzcan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.

Amantadina

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden aumentar el riesgo de eventos adversos causados por la amantadina.

Resinas de intercambio iónico

La absorción de diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida, se reduce en presencia de colestiramina y colestipol. Esto puede resultar en un efecto subterapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, tomar hidroclorotiazida al menos 4 horas antes o 4 a 6 horas después de la ingestión de resinas de intercambio iónico puede minimizar potencialmente la interacción.

Agentes citotóxicos

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de fármacos citotóxicos (ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

Relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina)

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

Ciclosporina

El uso concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones similares a la gota.

Alcohol, barbitúricos y estupefacientes

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor de la presión arterial (por ejemplo, al reducir la actividad simpática del sistema nervioso central o por acción vasodilatadora directa) puede provocar hipotensión ortostática.

Metildopa

Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica en pacientes que toman hidroclorotiazida y metildopa de forma concomitante.

Agentes de contraste que contienen yodo

En el caso de la deshidratación causada por el uso de diuréticos tiazídicos, existe un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con el uso de altas dosis de fármacos que contienen yodo. Los pacientes requieren rehidratación antes de usar dichos medicamentos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Valsartán

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) en el primer trimestre del embarazo. El uso de ARA II está contraindicado en el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Los datos epidemiológicos sobre un mayor riesgo de exposición teratogénica con inhibidores de la ECA en el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes, pero no se puede

descartar un aumento del riesgo. Aunque no hay datos de riesgo controlados epidemiológicamente sobre los antagonistas de la angiotensina II (ARA II), puede existir un riesgo similar para esta clase de fármacos. Se ha prescrito un tratamiento antihipertensivo alternativo, que tiene un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Si se produce un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el ARA II y, si es necesario, se debe prescribir un tratamiento antihipertensivo alternativo.

Se sabe que la suplementación con APA II en el segundo y tercer trimestre causa fetotoxicidad (disminución de la función renal, oligohidramnios, osificación craneal lenta) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si una mujer tomó ARA II en el segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función de los riñones y el cráneo del feto.

Los lactantes cuyas madres han tomado ARA II deben ser vigilados estrechamente para detectar una posible hipotensión.

Hidroclorotiazida

La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, es limitada. Los datos obtenidos en las pruebas con animales son insuficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. Con base en el mecanismo de acción farmacológica de la hidroclorotiazida, cuando se utiliza en el segundo y tercer trimestre del embarazo, es posible la perfusión fetoplacentaria y el feto o recién nacido puede desarrollar ictericia, desequilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Lactancia

No hay datos sobre la posibilidad de prescribir valsartán durante la lactancia. La hidroclorotiazida penetra en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Co-Valsartán durante la lactancia. Los pacientes deben ser cambiados a un tratamiento farmacológico alternativo con un perfil de seguridad bien estudiado para la lactancia materna, especialmente si el lactante es recién nacido o prematuro.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de Co-Valsartán sobre la capacidad para conducir y manejar máquinas. Al conducir vehículos o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta la posibilidad de mareos o debilidad.

Sobredosis:

Síntomas

La sobredosis de valsartán puede provocar hipotensión grave, que puede provocar depresión de la conciencia, colapso vascular y/o shock. Los síntomas de una sobredosis de hidroclorotiazida son náuseas, somnolencia, hipovolemia y alteraciones electrolíticas acompañadas de arritmias cardíacas y espasmos musculares.

Tratamiento

Las medidas terapéuticas dependen del momento de la administración, del tipo y gravedad de los síntomas, del estado del sistema circulatorio, que es de suma importancia.

Con el desarrollo de hipotensión arterial, el paciente debe estar en posición supina, se inyectan soluciones salinas por vía intravenosa. El valsartán no se elimina por hemodiálisis debido a su fuerte unión a las proteínas plasmáticas, y la hidroclorotiazida puede eliminarse por hemodiálisis.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: C09DA03

Grupo farmacoterapéutico: C: Sistema cardiovascular; C09: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; C09D: Antagonistas de angiotensina II, combinaciones, C09DA: Antagonista de angiotensina II y diuréticos.

Valsartán/hidroclorotiazida 160 mg/12,5 mg

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado activamente, los pacientes que no recibieron un control adecuado de la presión arterial con hidroclorotiazida 12,5 mg tratados con valsartán/hidroclorotiazida 160/12,5 mg mostraron una disminución de la PA sistólica/diastólica media (12,4/7,5 mm Hg) en comparación con los pacientes tratados con hidroclorotiazida 25 mg (5,6/2,1 mm Hg) solos. Además, un mayor porcentaje de pacientes respondió a valsartán/hidroclorotiazida 160/12,5 mg (PA < 140/90 mmHg o una disminución de la PAS $\geq$ 20 mmHg o PAD $\geq$ 10 mmHg) (50%) en comparación con 25 mg de hidroclorotiazida (25%).

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado activamente, los pacientes que no recibieron un control adecuado de la presión arterial con valsartán 160 mg tratados con la combinación de valsartán/hidroclorotiazida 160/25 mg experimentaron una disminución de la PA sistólica/diastólica media (14,6/11,9 mm Hg) en comparación con los pacientes tratados con valsartán 160 mg (8,7/8,8 mm Hg). La diferencia en la reducción de la PA al comparar las dosis de 160/25 mg y 160/12,5 mg alcanzó significación estadística. Además, un mayor porcentaje de pacientes respondió (PA diastólica < 90 mm Hg o disminución >10 mm Hg) con valsartán/hidroclorotiazida 160/25 mg (68%) y 160/12,5 mg (62%) en comparación con valsartán 160 mg (49%).

Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de diseño factorial comparó diferentes dosis de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes. Al comparar placebo (1,9/4,1 mmHg), hidroclorotiazida 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hidroclorotiazida 25 mg (12,7/9,3 mmHg) y valsartán 160 mg (12,1/9,4 mmHg), la mayor reducción de la PA sistólica/diastólica media se observó con la combinación de valsartán/hidroclorotiazida 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) y 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg). Un mayor porcentaje de pacientes respondió al tratamiento (PA diastólica < 90 mm Hg o disminución >10 mm Hg) con valsartán/hidroclorotiazida 160/25 mg (81%) y 160/12,5 mg (76%) en comparación con placebo (29%) y la monoterapia correspondiente, hidroclorotiazida 12,5 mg (41%), 25 mg (54%), valsartán 160 mg (59%).

En estudios clínicos controlados de valsartán + hidroclorotiazida, se observó una disminución del potasio sérico dependiente de la dosis. Las disminuciones del potasio sérico fueron más frecuentes en los pacientes tratados con hidroclorotiazida 25 mg que en los pacientes tratados con hidroclorotiazida 12,5 mg.

En estudios clínicos controlados de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida, el efecto hipopotásico de la hidroclorotiazida se redujo como resultado del efecto ahorrador de potasio del valsartán.

Actualmente se desconocen los efectos beneficiosos del valsartán en combinación con hidroclorotiazida sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Valsartán

El valsartán es un antagonista selectivo oral del receptor de angiotensina II que tiene un efecto antagonista selectivo sobre los receptores AT1. Una consecuencia del bloqueo del receptor AT1 es un aumento en la concentración plasmática de angiotensina II, que puede estimular los receptores AT2 desbloqueados, lo que presumiblemente regula los efectos de los receptores AT1. El valsartán no tiene actividad agonista contra AT1-Receptores. Su afinidad por los receptores del subtipo AT1 es unas 20.000 veces mayor que la de los

receptores del subtipo AT2. El valsartán no interactúa ni bloquea los receptores de otras hormonas o canales iónicos implicados en la regulación de las funciones cardiovasculares.

El valsartán no inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA), también conocida como quininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y destruye la bradicinina. Debido a la falta de efecto sobre la ECA, los efectos de la bradicinina y la sustancia P no se potencian, por lo tanto, al tomar antagonistas de la angiotensina II, es poco probable que se desarrolle una tos seca. Los estudios clínicos que compararon el valsartán con un inhibidor de la ECA mostraron que la incidencia de tos seca fue significativamente menor en los pacientes tratados con valsartán en comparación con pacientes tratados con un IECA (2,6% versus 7,9%, respectivamente, $P > 0,05$). En estudios clínicos en pacientes con antecedentes de tos durante el tratamiento con inhibidores de la ECA, se notificó tos seca en el 19,5% de los pacientes que cambiaron a valsartán y en el 19,0% de los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos en comparación con el 68,5% de los pacientes tratados con un inhibidor de la ECA ($P > 0,05$).

En el tratamiento de la hipertensión, el valsartán reduce la presión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca (FC). En la mayoría de los pacientes, después de la administración oral de una dosis única del fármaco, el efecto antihipertensivo se desarrolla en 2 horas, y la disminución máxima de la presión arterial (PA) se logra en 4 a 6 horas. El efecto antihipertensivo del fármaco persiste durante 24 horas después de su administración. Con la administración repetida de valsartán, la reducción máxima de la presión arterial, independientemente de las dosis, se logra en 2 a 4 semanas y se mantiene en el nivel alcanzado durante la terapia a largo plazo. En combinación con hidroclorotiazida, se logra una reducción adicional significativa de la presión arterial.

La retirada brusca de valsartán no se asoció con hipertensión de "rebote" ni con otros eventos clínicos adversos.

En el curso de las observaciones, se reveló que, como resultado del uso de valsartán en pacientes que padecen diabetes tipo 2 y microalbuminuria, la excreción de proteínas en la orina disminuye. El estudio MARVAL (Reducción de la microalbuminuria con valsartán) evaluó la reducción de la excreción urinaria de proteínas (TMB) con valsartán (80-160 mg/día) en comparación con amlodipino (5-10 mg/día) en 332 pacientes con diabetes tipo 2 (edad media: 58 años; 265 pacientes varones) con microalbuminuria (valsartán: 58 µg/min; amlodipino: 55,4 µg/min), presión arterial normal o elevada y función renal preservada (creatinina en sangre <120 µmol/L). A las 24 semanas, la VNI disminuyó ($p < 0,001$) en un 42% (- 24,2 µg/min; IC del 95%: - 40,4 a - 19,1) con valsartán y en aproximadamente un 3% (- 1,7 µg/min; IC del 95%: - 5,6 a 14,9) con amlodipino, a pesar de niveles similares de reducción de la presión arterial en ambos grupos.

El estudio DROP (The Diovan Reduction of Proteinuria) continuó investigando la eficacia del valsartán en la reducción de la TMB en 391 pacientes con hipertensión (ADM50/88 mmHg) y diabetes tipo 2, albuminuria (media = 102 µg/min; 20-700 µg/min) y función renal preservada (creatinina sérica media = 80 µmol/L). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una de las 3 dosis de valsartán (160, 320 y 640 mg/una vez al día) y tratados durante 30 semanas. El objetivo del estudio fue establecer la dosis óptima de valsartán para reducir el VIN en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2. A las 30 semanas, el cambio porcentual en la TMB se redujo significativamente en un 36% desde el inicio con valsartán 160 mg (IC del 95%: 22 a 47%), con valsartán 320 mg, la reducción fue del 44% (IC del 95%: 31 a 54%). Se concluyó que el uso de 160-320 mg de valsartán provocó una disminución clínicamente significativa del VMB en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2.

Dos ensayos controlados aleatorios grandes, ONTARGET (ONgoing Telmisartan solo y en combinación con Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes), investigaron el uso de inhibidores de la ECA en combinación con bloqueadores de los receptores de angiotensina II.

El estudio ONTARGET se llevó a cabo en pacientes que padecían enfermedad cardiovascular y cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de signos de daño en los órganos terminales. El estudio VA NEPHRON-D se llevó a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

En comparación con la monoterapia, estos estudios no mostraron efectos beneficiosos significativos sobre la función renal y/o el resultado cardiovascular y la mortalidad, mientras que hubo un mayor riesgo de hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda y/o hipotensión. Debido a propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina II.

Por lo tanto, los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben usarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

El estudio ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) se diseñó para investigar los beneficios de añadir aliskiren al tratamiento estándar con inhibidores de la ECA o a los bloqueadores de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia renal crónica y enfermedad cardiovascular. El estudio se interrumpió antes de tiempo debido a un mayor riesgo de resultados adversos. El accidente cerebrovascular y la mortalidad cardiovascular se observaron con mayor frecuencia en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo. Las reacciones adversas (hiperpotasemia, hipotensión, disfunción renal) también fueron más frecuentes en el grupo de aliskiren.

Hidroclorotiazida

El sitio de acción de los diuréticos tiazídicos son principalmente los túbulos renales contorneados distales. En la capa cortical de los riñones hay receptores que tienen una alta afinidad y son el principal sitio de unión de los diuréticos tiazídicos, donde se suprime el transporte de NaCl a los túbulos contorneados distales. El mecanismo de acción de las tiazidas se debe a la inhibición del co-transporte de Na^+Cl^- , posiblemente debido a la competencia por los sitios de transporte de Cl^- , lo que afecta a los mecanismos de reabsorción de electrolitos: la excreción de iones de sodio y cloruro aumenta aproximadamente por igual. Indirectamente, como resultado de esta acción diurética, se observa una disminución del volumen plasmático, como resultado de lo cual se nota actividad de renina, secreción de aldosterona, excreción de potasio en la orina y, como resultado, una disminución de la concentración de potasio en el suero sanguíneo. La relación entre la renina y la aldosterona está mediada por la angiotensina II, por lo que cuando el valsartán se utiliza concomitantemente, la disminución de los niveles séricos de potasio es menos pronunciada que cuando se utiliza hidroclorotiazida como monoterapia.

Cáncer de piel no melanoma:

Sobre la base de los datos disponibles de los estudios epidemiológicos, existe una asociación acumulativa dependiente de la dosis entre la hidroclorotiazida y el cáncer de piel no melanoma. Un estudio incluyó una población compuesta por 71533 casos de carcinoma de células basales y 8629 casos de carcinoma de células escamosas que coincidían con las poblaciones de 1430833 y 172462 control, respectivamente. El uso de dosis altas de hidroclorotiazida (acumulada >50.000 mg) se asoció con un odds ratio (OR) ajustado de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el carcinoma basocelular y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el carcinoma de células escamosas. Se ha observado una clara relación dosis-respuesta tanto para el carcinoma basocelular como para el carcinoma escamoso. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio y la exposición a la hidroclorotiazida: se compararon 633 casos de cáncer de labio con 63.067 poblaciones de control utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación dosis-respuesta acumulativa con un valor de OR ajustado de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó a una OR de 3,9 (3,0-4,9) para la dosis acumulada alta (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) para la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Valsartán/Hidroclorotiazida

Cuando se administra conjuntamente con valsartán, la biodisponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida se reduce en aproximadamente un 30%. Por otro lado, el uso concomitante de hidroclorotiazida no tiene un efecto significativo sobre la cinética de valsartán. Esta interacción no afecta la eficacia del uso combinado de valsartán e hidroclorotiazida, ya que los ensayos clínicos controlados han demostrado un efecto antihipertensivo pronunciado que superó el efecto de cada uno de los principios activos por separado, así como el efecto placebo.

Valsartán

Absorción

Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima de valsartán se alcanza después de 2-4 horas. El valor medio de biodisponibilidad es del 23%. Cuando el valsartán se toma con alimentos, el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) disminuye en un 40% y la Cmax en un 50%, aunque a partir de la octava hora después de la ingestión, las concentraciones plasmáticas de valsartán tomadas con el estómago vacío y con los alimentos son las mismas. Una disminución del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, por lo que el fármaco puede utilizarse tanto antes como después de las comidas.

Distribución

El volumen de distribución de valsartán en estado estacionario después de la administración intravenosa es de aproximadamente 17 litros, lo que sugiere una baja distribución tisular de valsartán. El valsartán se une en gran medida (94-97%) a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina.

Biotransformación

El valsartán no se somete a una biotransformación intensa, solo el 20% de la dosis ingerida se detecta como metabolitos. El hidroximetabolito es farmacológicamente inactivo y es detectable en plasma a bajas concentraciones de menos del 10% del AUC para valsartán.

Eliminación

El valsartán presenta una cinética de eliminación multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ hora y $t_{1/2\beta}$ alrededor de 9 horas). El valsartán se excreta predominantemente en las heces (alrededor del 83%) y los riñones (alrededor del 13%), casi sin cambios. Después de la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es de aproximadamente 2 L/h y su aclaramiento renal es de 0,62 L/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total).

Hidroclorotiazida

Absorción

Después de la administración oral, la hidroclorotiazida se absorbe rápidamente ($t_{\text{máx}}$ es de aproximadamente 2 horas). En el rango de dosis terapéutica, el AUC medio aumenta en proporción a la dosis.

El efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad de la hidroclorotiazida no es clínicamente relevante. Después de la ingestión, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución

El volumen aparente de distribución es de 4-8 L/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a las proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida

también se acumula en los glóbulos rojos en concentraciones aproximadamente 3 veces superiores a las concentraciones plasmáticas.

Eliminación

La hidroclorotiazida se excreta predominantemente sin cambios. La vida media de eliminación terminal es de 6 a 15 horas. Cuando se toma una vez al día, la acumulación del fármaco es mínima y con la dosificación repetida de la dosis, no se producen cambios en la cinética, no se producen hidroclorotiazidas. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta sin cambios en la orina. El aclaramiento renal consiste en filtración pasiva y secreción activa en los túbulos renales.

Grupos de pacientes seleccionados

Pacientes de edad avanzada

En algunos pacientes de edad avanzada, la exposición sistémica al valsartán fue ligeramente más pronunciada en comparación con los pacientes más jóvenes, pero esto no tiene ninguna importancia clínica.

Los datos limitados sugieren que el aclaramiento sistémico de hidroclorotiazida se reduce en los pacientes de edad avanzada (tanto sanos como hipertensos) en comparación con los voluntarios jóvenes sanos.

Pacientes con deterioro de la función renal

La dosis recomendada de Co-Valsartán no requiere ajuste de dosis en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) de 30-70 ml/min.

No hay datos sobre el uso del fármaco en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis. El valsartán tiene un alto grado de unión a proteínas plasmáticas y no se excreta en hemodiálisis. La hidroclorotiazida, por el contrario, se excreta del cuerpo durante la hemodiálisis.

En la insuficiencia renal, la C_{max} media y el AUC de la hidroclorotiazida aumentan, y la tasa de excreción urinaria disminuye. En los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, el AUC de la hidroclorotiazida se triplica. En los pacientes con insuficiencia renal grave, el AUC de la hidroclorotiazida aumenta 8 veces. La hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con deterioro de la función hepática

En un estudio farmacocinético en el que participaron pacientes con insuficiencia hepática leve (n = 6) y moderada (n = 5), la exposición al valsartán fue aproximadamente 2 veces mayor en comparación con voluntarios sanos.

No hay datos sobre el uso de valsartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. La enfermedad hepática no afecta significativamente a la farmacocinética de la hidroclorotiazida.

Datos preclínicos de seguridad

La toxicidad potencial de la combinación de valsartán e hidroclorotiazida después de la administración oral se estudió en ratas y titíes en estudios que duraron hasta seis meses. No hay datos que excluyan el uso de dosis terapéuticas en humanos.

Los cambios debidos al uso de la combinación en los estudios de toxicidad crónica fueron probablemente causados por el componente valsartán. El órgano toxicológico objetivo fue el riñón, y la respuesta fue más pronunciada en los monos que en las ratas. La combinación resultó en daño renal (nefropatía con basofilia tubular, aumento de los niveles de urea, creatinina plasmática y potasio sérico, aumento del volumen de orina y del contenido de electrolitos urinarios a partir de 30 mg/kg/día Valsartán + 9 mg/kg/día de hidroclorotiazida en ratas y 10 mg/kg/día de valsartán + 3 mg/kg/día de hidroclorotiazida en monos),

probablemente debido a cambios en la hemodinámica renal. En ratas, estas dosis son 0,9 y 3,5 veces la dosis humana máxima recomendada (ERM) de valsartán e hidroclorotiazida, en mg/m², respectivamente. En el caso de los titíes, estas dosis son 0,3 y 1,2 veces la dosis humana máxima recomendada (ERM) de valsartán e hidroclorotiazida, respectivamente, en mg/m². (Los cálculos sugieren una dosis oral de valsartán de 320 mg/día en combinación con hidroclorotiazida de 25 mg/día y un paciente que pesa 60 kg).

Las dosis altas de la combinación de valsartán e hidroclorotiazida condujeron a una disminución de los parámetros de los eritrocitos (recuento de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, de 100 + 31 mg/kg/día en ratas y 30 + 9 mg/kg/día en monos). En ratas, estas dosis son 3,0 y 12 veces la dosis humana máxima recomendada (ERM) de valsartán e hidroclorotiazida, respectivamente, en mg/m². En los titíes, estas dosis son 0,9 y 3,5 veces la dosis humana máxima recomendada (ERM) de valsartán e hidroclorotiazida, respectivamente, en mg/m². (Los cálculos sugieren una dosis oral de valsartán de 320 mg/día en combinación con hidroclorotiazida de 25 mg/día y un paciente que pesa 60 kg).

En los titíes, se observó daño en la mucosa gástrica (de 30 + 9 mg/kg/día). La combinación también dio lugar a hiperplasia de ateriolas aferentes en los riñones (de 600 + 188 mg/kg/día en ratas y de 30 + 9 mg/kg/día en titíes). En el caso de los titíes, estas dosis son 0,9 y 3,5 veces superiores a la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida. En ratas, estas dosis son 18 y 73 veces superiores a la dosis máxima recomendada de valsartán e hidroclorotiazida, respectivamente, para humanos (MRHD) en mg/m². (Los cálculos sugieren una dosis oral de valsartán de 320 mg/día en combinación con hidroclorotiazida de 25 mg/día y un paciente que pesa 60 kg).

Los efectos anteriores parecen deberse a los efectos farmacológicos de las dosis altas de valsartán (bloqueo de la inhibición de la liberación de renina inducida por la angiotensina II con la estimulación de las células productoras de renina) y también ocurren con el uso de inhibidores de la ECA. Estos resultados no parecen ser relevantes para el uso de dosis terapéuticas de valsartán en humanos.

Las combinaciones de valsartán e hidroclorotiazida no se han probado para determinar la mutagenicidad, las anomalías cromosómicas o la carcinogenicidad porque no hay evidencia de una interacción entre las dos sustancias. Sin embargo, estas pruebas se realizaron por separado con valsartán e hidroclorotiazida y no proporcionaron evidencia de mutagenicidad, destrucción cromosómica o carcinogenicidad.

En ratas, las dosis tóxicas maternas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y lactancia provocaron una reducción de la supervivencia, pérdida de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento auricular y apertura del canal auditivo) en las crías (ver sección 4.6). Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada para humanos en mg/m² (los cálculos sugieren una dosis oral de 320 mg/día para un paciente que pesa 60 kg). Resultados similares se obtuvieron con valsartán/hidroclorotiazida en ratas y conejos. En los estudios de desarrollo embrionario-fetal (segmento II) con valsartán/hidroclorotiazida en ratas y conejos, no hubo evidencia de teratogenicidad; sin embargo, se ha observado fetotoxicidad asociada con toxicidad materna.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 4 de abril de 2025.