

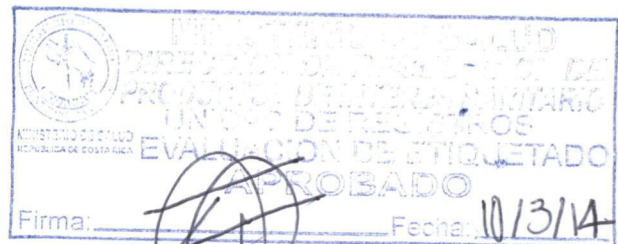
Copia para devolución con
sello de Aprobado

Hoja de Información (Monografía)

Co-Valsapress

(Valsartan + Hidroclorotiazida)

80 mg + 12.5 mg, 160 mg + 12.5 mg, 160 mg + 25 mg,
320 mg + 12.5 mg, Tabletas Recubiertas



1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

- Co-valsapress[®] (Valsartan + Hidroclorotiazida) 80 mg +12.5 mg, tabletas recubiertas
- Co-valsapress[®] (Valsartan + Hidroclorotiazida) 160 mg +12.5 mg, tabletas recubiertas
- Co-valsapress[®] (Valsartan + Hidroclorotiazida) 160 mg + 25 mg, tabletas recubiertas
- Co-valsapress[®] (Valsartan + Hidroclorotiazida) 320 mg +12.5 mg, tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA EN TÉRMINOS DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS

- Cada tableta de Co-valsapress[®] 80 mg +12.5 mg, tabletas recubiertas contiene:

Valsartan: 80.00 mg

Hidroclorotiazida: 12.5mg

Excipientes: c.s.p.

- Cada tableta de Co-valsapress[®] 160 mg +12.5 mg, tabletas recubiertas contiene:

Valsartan: 160.00 mg

Hidroclorotiazida: 12.5 mg

Excipientes: c.s.p.

- Cada tableta de Co-valsapress[®] 160 mg + 25 mg, tabletas recubiertas contiene:

Valsartan: 160.00 mg

Hidroclorotiazida: 25 mg

Excipientes: c.s.p.

- Cada tableta de Co-valsapress[®] 320 mg +12.5 mg, tabletas recubiertas contiene:

Valsartan: 320.00 mg

Hidroclorotiazida: 12.5 mg

Excipientes: c.s.p.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1. Indicaciones

Hipertensión arterial en adultos: Co-valsapress (Valsartan + hidroclorotiazida) está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Co-valsapress (Valsartan + hidroclorotiazida) puede ser utilizado tanto como terapia antihipertensiva inicial, como para substituir o ser agregado a otras terapias antihipertensivas en pacientes cuya hipertensión no se encuentra adecuadamente controlada mediante monoterapia.

Los pacientes con hipertensión en etapa 2 se encuentran en un riesgo relativamente alto de sufrir eventos cardiovasculares (tales como derrames, infartos de miocardio e insuficiencia cardíaca), insuficiencia renal, o problemas visuales, de manera que el tratamiento oportuno es clínicamente

relevante. La decisión de utilizar una combinación como terapia inicial debe ser individualizada tomando en consideración aspectos tales como el valor inicial de presión arterial, el valor meta de presión arterial, y la posibilidad de alcanzar dicha meta usando un producto combinado en comparación a monoterapia. El valor meta de presión arterial puede variar dependiendo del riesgo del paciente.

4.2. Dosis y método de administración

La dosis inicial usual de Co-valsapress es de 160/12.5 mg diariamente por vía oral. La dosis puede ser aumentada después de 1 a 2 semanas de terapia hasta un máximo de 320/25 mg una vez al día por vía oral, según sea necesario para controlar la presión sanguínea.

Co-valsapress se encuentra también disponible en una presentación de 80 mg +12.5 mg, tabletas recubiertas, para el caso de que el médico tratante considere necesario iniciar el tratamiento, sustituirlo o agregarlo a otro tratamiento antihipertensivo previo utilizando una dosis más baja.

El efecto antihipertensivo máximo se alcanza usualmente dentro de 2 a 4 semanas después de un cambio de dosis.

No se recomienda el uso de Co-valsapress como terapia inicial en pacientes con depleción de volumen intravascular.

Co-valsapress puede ser utilizado con otros agentes antihipertensivos

4.3. Contraindicaciones

- Co-valsapress se encuentra contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento.
- Debido al componente de hidroclorotiazida, Co-valsapress se encuentra contraindicado en pacientes con anuria o hipersensibilidad a otros fármacos derivados de sulfonamidas.
- No coadministre aliskiren y Co-valsapress en pacientes con diabetes mellitus.
- Co-valsapress se encuentra contraindicado durante el embarazo.
- La seguridad y eficacia de Valsartan-hidroclorotiazida en pacientes pediátricos no ha sido establecida

4.4. Advertencias especiales y precauciones para el empleo

- *Hipotensión en pacientes con depleción de sal y/o volumen*

En pacientes con hipertensión no complicada tratados con Valsartan + hidroclorotiazida en estudios clínicos controlados, raramente (0.7%) se observó una reducción excesiva de la presión sanguínea. En pacientes con un sistema renina-angiotensina activado, tales como los pacientes con depleción de sal y/o volumen que reciben dosis altas de diuréticos, puede presentarse hipotensión sintomática. Esta condición debe ser corregida antes de la administración de Co-valsapress, o el tratamiento debe iniciarse bajo supervisión médica cercana.

Si se presenta hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, de ser necesario, se le debe administrar una infusión intravenosa de solución salina normal. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para el tratamiento adicional, que usualmente puede ser continuado sin dificultad una vez que la presión sanguínea se ha estabilizado.

- ***Función renal disminuida***

Cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal aguda pueden ser ocasionados por fármacos que inhiben el sistema renina angiotensina y por diuréticos. Los pacientes cuya función renal dependa en parte de la actividad del sistema renina-angiotensina (tales como los pacientes con estenosis de la arteria renal, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, o depleción de volumen) pueden encontrarse en mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda si reciben Co-valsapress. Vigile periódicamente la función renal en estos pacientes. Considere detener o discontinuar la terapia en pacientes que desarrollen una disminución clínicamente significativa de la función renal mientras reciben Co-valsapress.

- ***Reacciones de hipersensibilidad***

Hidroclorotiazida: pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, aunque es más probable que se presenten en pacientes con tal historia.

- ***Lupus eritematoso sistémico***

Hidroclorotiazida: se ha reportado que los diuréticos tiazídicos causan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

- ***Interacción con litio***

Hidroclorotiazida: generalmente no debe administrarse litio concomitantemente con tiazidas.

- ***Anormalidades en el potasio***

Valsartan-hidroclorotiazida: en los estudios controlados de diversas dosis de Valsartan-hidroclorotiazida, la incidencia de hipokalemia (potasio sérico <3.5 mEq/L) en pacientes hipertensos fue de 3.0%; la incidencia de hiperkalemia (potasio sérico > 5.7 mEq/L) fue de 0.4%. La hidroclorotiazida puede ocasionar hipokalemia e hiponatremia. La hipomagnesemia puede resultar en hipokalemia que parece difícil de tratar a pesar de la repleción de potasio. Los fármacos que inhiben al sistema renina angiotensina pueden ocasionar hiperkalemia. Monitoree periódicamente los electrolitos séricos.

Si la hipokalemia se acompaña de signos clínicos (tales como debilidad muscular, paresia, o alteraciones electrocardiográficas), debe discontinuarse la administración de Valsartan-hidroclorotiazida. Se recomienda la corrección de la hipokalemia y de cualquier hipomagnesemia coexistente antes de comenzar a administrar tiazidas.

Algunos pacientes con insuficiencia cardíaca desarrollan aumentos en la concentración sérica de potasio al recibir terapia con Valsartan. Estos efectos son usualmente menores y transitorios, y es más posible que se presenten en pacientes con insuficiencia renal pre-existente. Pudiera requerirse la reducción de la dosis y/o la discontinuación del diurético y/o del Valsartan.

- ***Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado.***

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede ocasionar una reacción idiosincrática, que resulta en una miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen inicio agudo de disminución en la agudeza visual o dolor ocular, y típicamente se presenta dentro de horas a semanas del inicio de la administración del fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es la discontinuación de la administración de la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Debe considerarse la necesidad de un pronto tratamiento médico o quirúrgico

si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a sulfonamidas o penicilinas.

- **Trastornos metabólicos.**

Hidroclorotiazida: puede alterar la tolerancia a la glucosa, elevar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, elevar el nivel de ácido úrico en suero (debido a una reducción en el aclaramiento del ácido úrico, pudiendo ocasionar o exacerbar la hiperuricemia y precipitar gota en pacientes sensibles), disminuir la excreción de calcio en orina y ocasionar elevaciones en el calcio sérico. Debe vigilarse el nivel de calcio sérico en pacientes con hipercalcemia que reciben Valsartan-hidroclorotiazida.

- **Neonatos con historia de exposición in utero al Valsartan-hidroclorotiazida**

Si se presenta hipotensión u oliguria, dirija la atención hacia el sostén de la presión sanguínea y de la perfusión renal. Pudiera requerirse transfusiones de intercambio o diálisis como un medio para revertir la hipotensión y/o substituir la función renal trastornada

- **Pacientes ancianos**

No se observaron diferencias globales en eficacia y seguridad al utilizar Valsartan-hidroclorotiazida en pacientes ancianos y en pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos ancianos.

- **Insuficiencia renal**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Valsartan-hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal severa (<30 ml/min). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl 60-90 ml/min) a moderada (CrCl 30-60 ml/min).

- **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis de Valsartan en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada. No es posible hacer recomendaciones para pacientes con insuficiencia hepática severa.

En el caso de presencia de disminuciones en la función hepática o en presencia de enfermedad hepática progresiva, alteraciones menores en los niveles de lípidos y electrolitos pudieran precipitar coma hepático.

4.5. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

4.5.1. Valsartan

- No se ha observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando Valsartan fue coadministrado con amlodipina, atenolol, cimetidina, digoxina, furosemida, gliburida, hidroclorotiazida, o indometacina. La combinación Valsartan-hidroclorotiazida tuvo un efecto antihipertensivo mayor que cualquiera de los componentes solos, pero no redujo la frecuencia cardíaca en mayor grado que el atenolol solo.
- La coadministración de Valsartan y warfarina no cambió la farmacocinética del Valsartan ni el curso temporal de las propiedades anticoagulantes de la warfarina
- **Interacciones CYP450:** los estudios in vitro sobre el metabolismo indican que las interacciones medicamentosas mediadas por el CYP450 entre el Valsartan y otros fármacos coadministrados son poco probables debido al bajo grado de metabolismo.

- **Transportadores:** los resultados de un estudio in vitro con tejido hepático humano indican que el Valsartan es un sustrato del transportador de captación hepática OATP1B1 y del transportador de flujo hepático MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de captación (rifampin, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al Valsartan.
- **Agentes antiinflamatorios no esteroideos incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (Inhibidores COX-2):** en pacientes ancianos, con depleción de volumen (incluyendo aquellos sometidos a terapia con diuréticos), o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINEs, incluyendo inhibidores COX-2, junto con inhibidores de los receptores de angiotensina II, incluyendo a Valsartan, puede resultar en un deterioro de la función renal, incluyendo la posibilidad de insuficiencia renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Vigile periódicamente la función renal en aquellos pacientes que reciben simultáneamente terapia con Valsartan y AINEs. El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo Valsartan, puede ser atenuado por los AINEs, incluyendo a los inhibidores selectivos de la COX-2.
- **Potasio:** el uso concomitante de Valsartan con otros agentes que bloquean al sistema renina-angiotensina, diuréticos ahorradores de potasio (tales como espironolactona, triamtereno, amilorida) suplementos de potasio, o sustitutos de sal que contengan potasio, pueden conducir a incrementos en el potasio sérico y en pacientes con insuficiencia cardíaca a incrementos en la creatinina sérica. Si se considera necesario su uso simultáneo, es aconsejable monitorear el nivel sérico de potasio.
- **Bloqueo doble del sistema renina-angiotensina (RAS):** el bloqueo doble del RAS con bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores ECA, o aliskiren, se encuentra asociado a un aumento en el riesgo de hipotensión, hiperkalemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación a la monoterapia. Vigile de cerca la presión sanguínea, función renal y electrolitos en los pacientes que reciben Valsartan-hidroclorotiazida y otros agentes que afecten el RAS.
- No coadministre *aliskiren* junto con Valsartan-hidroclorotiazida en pacientes con diabetes. Evite el uso de aliskiren junto con Valsartan-hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal (GFR < 60 ml/min)

4.5.2. Hidroclorotiazida

Cuando se administran concurrentemente, los siguientes fármacos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

- **Fármacos antidiabéticos (agentes orales e insulina):** pudiera requerirse ajustar la dosis del fármaco antidiabético.
- **Litio:** los agentes diuréticos aumentan el riesgo de toxicidad del litio. Consulte la información para prescribir de los medicamentos que contengan litio antes de usar concomitantemente dichos medicamentos con Valsartan-hidroclorotiazida. Se recomienda el monitoreo de las concentraciones séricas de litio durante el uso concurrente.
- **Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2):** cuando se administran concurrentemente Valsartan-hidroclorotiazida y AINEs, el paciente debe ser vigilado de cerca para determinar si se obtiene el efecto deseado del diurético.

- **Carbamazepina:** puede llevar a hiponatremia sintomática.
- **Resinas de intercambio iónico:** separe la administración de hidroclorotiazida y resinas de intercambio iónico (tales como colestiramina, Colestipol) de manera que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de resinas con el fin de minimizar la posibilidad de interacción.
- **Ciclosporina:** el tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones del tipo de gota
- **Alcohol, barbitúricos o narcóticos:** puede presentarse potenciación de la hipotensión ortostática.
- **Relajantes musculoesqueléticos:** posible incremento en la respuesta a relajantes musculares tales como los derivados del curare
- **Glicósidos digitálicos:** la hipokalemia e hipomagnesemia inducida por las tiazidas puede predisponer a los pacientes a toxicidad por digital.
- **Fármacos que alteran la motilidad gastrointestinal:** la biodisponibilidad de las tiazidas pudiera verse aumentada por fármacos anticolinérgicos (tales como atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la tasa de vaciamiento gástrico). Al contrario, los gastroprocinéticos pueden disminuir la biodisponibilidad de las tiazidas.
- **Agentes antineoplásicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexate):** el uso concomitante de tiazidas puede reducir la excreción renal de agentes citotóxicos y aumentar sus efectos mielosupresores.

4.6. Embarazo y lactancia

4.6.1. Embarazo

Embarazo categoría D. el uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina durante el segundo y tercer trimestre el embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede estar asociado a hipoplasia del pulmón fetal y a deformaciones esqueléticas. Los posibles efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia craneana, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta un embarazo, discontinúe Co-valsapress tan pronto como sea posible.

En el caso inusual de que no haya alternativa terapéutica apropiada para los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina para una paciente en particular, informe a la madre sobre el riesgo potencial para el feto. Lleve a cabo exámenes seriados con ultrasonido para evaluar el ambiente intra-amniótico. Si se observara oligohidramnios, discontinúe la administración de Co-valsapress, a menos que se considere que el medicamento es esencial para la vida de la madre. Las evaluaciones fetales pueden ser apropiadas, considerando la edad gestacional. Los médicos y pacientes deben saber, sin embargo, que el oligohidramnios pudiera no aparecer sino hasta después de que el feto ha recibido lesiones irreversibles. Vigile cercanamente a los infantes con historial de exposición in utero a Co-valsapress en busca de hipotensión, oliguria e hiperkalemia.

Hidroclorotiazida: las tiazidas pueden cruzar la placenta, y las concentraciones alcanzadas en la vena umbilical se acercan a aquellas en el plasma materno. Estos fármacos no deben ser usados para tratar la hipertensión en la embarazada. Debe evitarse el uso de hidroclorotiazida para otras indicaciones (por ejemplo, enfermedad cardíaca) durante el embarazo

4.6.2. Lactancia

Se desconoce si el Valsartan es excretado en la leche humana. Valsartan fue excretado en la leche de ratas que amamantan; sin embargo, los niveles de fármaco en la leche materna animal pudieran no reflejar con exactitud los niveles en leche materna. La hidroclorotiazida es excretada en la leche materna humana. Debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas ocasionadas por Valsartan-hidroclorotiazida en infantes que son amamantados, debe decidirse si discontinuar la lactancia o discontinuar la administración del fármaco, teniendo en consideración la importancia del fármaco para la madre.

4.7. Efectos sobre la habilidad para conducir y operar maquinaria

Debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas tales como vértigo y síncope, no se debe conducir u operar maquinaria peligrosa, sino hasta conocer los efectos del fármaco en el individuo en particular.

4.8. Reacciones adversas

4.8.1. Estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas a las tasas en los estudios clínicos de otros fármacos y pudieran no reflejar las tasas observadas en la práctica. La información sobre reacciones adversas proveniente de estudios clínicos, sin embargo, proporciona una base para identificar los eventos adversos que parecen estar relacionados al fármaco y para aproximar las tasas.

Los eventos adversos han sido de naturaleza generalmente leve y transitoria y sólo con poca frecuencia han requerido la discontinuación de la terapia. La incidencia global de reacciones adversas con Valsartan-hidroclorotiazida fue comparable con aquella de placebo.

La frecuencia global de reacciones adversas no estuvo relacionada a la dosis y tampoco al género, edad o raza. En estudios clínicos controlados, se requirió la discontinuación de la terapia debido a efectos colaterales en 2.3% de los pacientes tratados con Valsartan-hidroclorotiazida y en 3.1% de los pacientes tratados con placebo. Las razones más comunes para la discontinuación de la terapia con Valsartan-hidroclorotiazida fueron cefalea y mareo.

La única reacción adversa que ocurrió en estudios controlados en al menos 2% de los pacientes tratados con Valsartan-hidroclorotiazida y a una mayor incidencia en pacientes tratados con Valsartan-hidroclorotiazida que en pacientes tratados con placebo fue nasofaringitis (2.4% versus 1.9%).

Se vieron efectos ortostáticos relacionados a la dosis en menos de 1% de los pacientes. En estudios individuales, en pacientes tratados con Valsartan-hidroclorotiazida, se observó un aumento relacionado a la dosis en la incidencia de mareo.

Abajo se listan otras reacciones adversas que han sido reportadas con Valsartan-hidroclorotiazida (>0.2% de los pacientes tratados durante estudios controlados con Valsartan-hidroclorotiazida), independientemente de su relación de causalidad:

Sistema cardiovascular: palpitaciones, taquicardia

- *Trastornos del oído y laberinto: tinnitus y vértigo.*

- *Trastornos gastrointestinales:* dispepsia, diarrea, flatulencia, boca seca, náusea, dolor abdominal, dolor abdominal superior, vómito.
- *Condiciones generales y condiciones del sitio de administración:* astenia, dolor en el pecho, fatiga, edema periférico, pirexia.
- *Infecciones e infestaciones:* bronquitis, bronquitis aguda, influenza, gastroenteritis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto urinario.
- *Pruebas de laboratorio:* aumento en el nivel de urea en sangre
- *Trastornos musculoesqueléticos:* artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, mialgia y dolor en las extremidades.
- *Trastornos del Sistema nervioso:* mareo postural, parestesia, somnolencia.
- *Trastornos psiquiátricos:* ansiedad e insomnio.
- *Trastornos renales y urinarios:* poliaquiuria.
- *Trastornos de la reproducción:* disfunción eréctil.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:* disnea, tos, congestión nasal, dolor faringolaríngeo, congestión nasal
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* hiperhidrosis y erupción
- *Trastornos vasculares:* hipotensión

Otras reacciones reportadas vistas menos frecuentemente en estudios clínicos incluyeron anomalías en la visión, anafilaxis, broncoespasmo, estreñimiento, depresión, deshidratación, disminución de la libido, disuria, epistaxis, rubor, gota, aumento del apetito, debilidad muscular, faringitis, prurito, quemaduras solares, síncope e infección viral.

En estudios en los que se comparó el Valsartan contra un inhibidor ECA con o sin placebo, la incidencia de tos seca fue significativamente mayor en el grupo bajo inhibidor ECA (7.9%) que en los grupos que recibieron Valsartan (2.6%) o placebo (1.5%). En un estudio con 129 pacientes limitado a pacientes que tuvieron tos cuando recibieron previamente inhibidores de la ECA, la incidencia de tos en pacientes que recibieron Valsartan, hidroclorotiazida o lisinopril fue de 20%, 19% y 69%, respectivamente ($p < 0.001$)

Otras reacciones reportadas vistas menos frecuentemente en estudios clínicos incluyeron dolor torácico, síncope, anorexia, vómito y angioedema.

Hidroclorotiazida: otras reacciones adversas no listadas arriba que han sido reportadas con el uso de hidroclorotiazida, independientemente de su causalidad, se listan a continuación.

- *Cuerpo como un todo:* debilidad.
- *Trastornos digestivos:* pancreatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática), sialoadenitis, calambres, irritación gástrica.
- *Trastornos hematológicos:* anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia.
- *Trastornos de hipersensibilidad:* púrpura, fotosensibilidad, urticaria, angieítis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), fiebre, distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas
- *Trastornos metabólicos:* hiperglicemia, glucosuria, hiperuricemia.
- *Trastornos musculoesqueléticos:* espasmo muscular.

- *Trastornos nerviosos/psiquiátricos*: intranquilidad.
- *Trastornos renales*: insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial.
- *Trastornos dermatológicos*: eritema multiforme, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica.
- *Sentidos especiales*: visión borrosa transitoria, xeroftalmia.

En estudios clínicos controlados, cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio estuvieron raramente asociados a la administración de Valsartan-hidroclorotiazida

- *Creatinina/nitrógeno ureico (BUN)*: se presentaron elevaciones menores en creatinina y BUN en 2% y 15% respectivamente de los pacientes que tomaron Valsartan-hidroclorotiazida y en 0.4% y 6% respectivamente, de los pacientes que recibieron placebo durante estudios clínicos controlados.
- *Hemoglobina y hematocrito*: se observaron disminuciones mayores de 20% en la hemoglobina y hematocrito en menos de 0.1% de los pacientes que recibieron Valsartan-hidroclorotiazida, en comparación a 0% de los pacientes tratados con placebo
- *Pruebas de función hepática*: se presentaron elevaciones (mayores del 150%) ocasionales en las pruebas de función hepática en los pacientes que recibieron Valsartan-hidroclorotiazida.
- *Neutropenia*: se observó neutropenia en 0.1% de los pacientes tratados con Valsartan-hidroclorotiazida y 0.4% de los pacientes tratados con placebo.

4.8.2. Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas durante la experiencia postcomercialización de Valsartan o de Valsartan-hidroclorotiazida. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- *Hipersensibilidad*: hay raros reportes de angioedema. Algunos de estos pacientes experimentaron angioedema con otros fármacos incluyendo inhibidores ECA. Valsartan-hidroclorotiazida no debe ser readministrado a pacientes que han tenido angioedema.
- *Trastornos digestivos*: elevación de enzimas hepáticas y muy raros reportes de hepatitis
- *Trastornos renales*: disminución de la función renal.
- *Pruebas clínicas de laboratorio*: hiperkalemia.
- *Trastornos dermatológicos*: alopecia.
- *Trastornos vasculares*: vasculitis.
- *Trastornos del sistema nervioso*: síncope
- *Se han reportado raros casos de rabdomiólisis en pacientes que reciben bloqueadores de los receptores de angiotensina II*

4.8.3. Hidroclorotiazida

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas durante la experiencia postcomercialización con hidroclorotiazida: insuficiencia renal aguda, trastornos renales, anemia aplásica, eritema multiforme, pirexia, espasmo muscular, astenia, glaucoma agudo de ángulo cerrado, falla de la médula ósea, empeoramiento del control de la diabetes, hipokalemia, aumento

de los lípidos en sangre, hiponatremia, hipomagnesemia, hipercalcemia, alcalosis hipoclorémica, disfunción eréctil, disminución visual.

En unos pocos pacientes sometidos a terapia prolongada con tiazidas, se han observado cambios patológicos en las glándulas paratiroides de pacientes con hipercalcemia e hipofosfatemia. Si se presentara hipercalcemia, es necesaria la evaluación diagnóstica adicional.

4.9. Sobredosis

Valsartan-hidroclorotiazida: se dispone de datos limitados relacionados a sobredosis en humanos. Las manifestaciones más probables de sobredosis serían hipotensión y taquicardia; pudiera presentarse bradicardia debido a estimulación parasimpática (vagal). Se ha reportado depresión del estado de conciencia, colapso circulatorio y choque. Si se presentara hipotensión sintomática, debe instituirse tratamiento de sostén.

El Valsartan no es eliminado del plasma mediante diálisis.

No se ha determinado el grado en que la hidroclorotiazida es removida mediante hemodiálisis. Los signos y síntomas más comunes observados en pacientes son aquellos causados por depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y por la deshidratación resultante del uso excesivo de diuréticos. Si también se ha administrado digital, la presencia de hipokalemia pudiera acentuar las arritmias cardíacas.

En ratas y monos, dosis orales únicas de Valsartan de hasta 1524 y 762 mg/kg en combinación con hidroclorotiazida a dosis de hasta 476 y 238 mg/kg, respectivamente, fueron bien toleradas sin efectos relacionados al tratamiento. Estas dosis con ausencia de efectos adversos en ratas y monos, respectivamente, representan 46.5 y 23 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de Valsartan y 188 y 113 veces la MRHD de hidroclorotiazida con base en mg/m^2 . (Los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día de Valsartan en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Valsartan: el Valsartan careció de efectos adversos gruesamente observables a dosis orales únicas de hasta 2000 mg/kg en ratas y de hasta 1000 mg/kg en monos, excepto por salivación y diarrea en la rata y vómito en el mono a la dosis más alta (60 y 31 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos con base en mg/m^2). (Los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un sujeto de 60 kg).

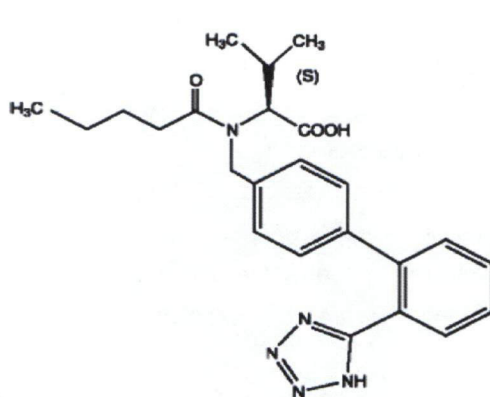
Hidroclorotiazida: la LD50 oral para hidroclorotiazida es mayor de 10 g/kg tanto en ratas como ratones, lo que representa 2027 y 4054 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos con base en mg/m^2 . (Los cálculos asumen una dosis oral de 25 mg/día y un paciente de 60 kg)

5. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Co-Valsapress (Valsartan-hidroclorotiazida) es una combinación de hidroclorotiazida (un diurético) y Valsartan, un bloqueador específico, activo por vía oral, que actúa sobre el subtipo AT_1 de receptores de angiotensina II (ARB)

El Valsartan es un polvo fino, blanco a prácticamente blanco. Es soluble en etanol y en etanol y ligeramente soluble en agua.

Valsartan se describe químicamente como N-(1-oxopentil)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-L-valina. Su fórmula empírica es $C_{24}H_{29}N_5O_3$, su peso molecular es 435.5, y su fórmula estructural es:

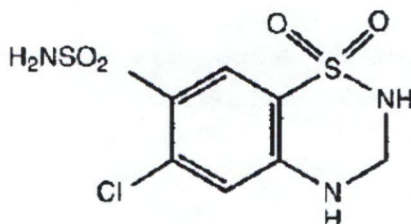


Código ATC: C09CA03

Número CAS: 137862-53-4

La hidroclorotiazida es un polvo cristalino, blanco o prácticamente blanco, prácticamente sin olor. Es ligeramente soluble en agua, libremente soluble en solución de hidróxido de sodio, en n-butilamina y en dimetilformamida; ligeramente soluble en metanol; insoluble en éter, cloroformo y en ácidos minerales diluidos. La hidroclorotiazida es químicamente el 1,1-dióxido de 6-cloro-3, 4-dihidro-2H-1, 2, 4-benzotiadiazina-7-sulfonamida.

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. Su fórmula empírica es $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, su peso molecular es 297.73 y su fórmula estructural es:



Código ATC: C03AA03

Número CAS: 58-93-5

5.1. Mecanismo de acción

La angiotensina II es formada a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA, kininasa II). La angiotensina II es el principal agente presor del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y absorción renal de sodio. El Valsartan bloquea el

efecto vasoconstrictor y los efectos secretores de aldosterona de la angiotensina II bloqueando selectivamente la unión de la angiotensina II a los receptores AT₁ en muchos tejidos, tales como el músculo liso vascular y la glándula adrenal. Su acción es independiente de las vías para la síntesis de angiotensina II.

También hay un receptor AT₂ que se encuentra en muchos tejidos, pero se desconoce que el AT₂ se encuentre asociado a la homeostasia cardiovascular. El Valsartan tiene mucha mayor afinidad (cerca de 20,000 veces) por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂. El metabolito primario del Valsartan es esencialmente inactivo con una afinidad por el receptor AT₁ que es cerca de 1/200 de la afinidad del Valsartan en sí.

Se desconoce el mecanismo de la acción antihipertensiva de las tiazidas.

5.2. Propiedades farmacodinámicas

Valsartan-hidroclorotiazida: en estudios clínicos controlados, la combinación de Valsartan e hidroclorotiazida resultó en disminuciones aditivas ajustadas a placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica.

Valsartan: el Valsartan inhibe el efecto presor de las infusiones de angiotensina II. No se dispone de información sobre el efecto de dosis mayores. La eliminación de la retroalimentación negativa de la angiotensina II ocasiona una elevación del doble al triple en la renina en plasma con la elevación consiguiente de la concentración plasmática de la angiotensina II en pacientes hipertensos. Se observaron disminuciones mínimas en la aldosterona plasmática después de la administración de Valsartan; se observó muy poco efecto sobre el potasio sérico. La administración de Valsartan a pacientes con hipertensión esencial resulta en una reducción significativa de la presión sanguínea sistólica y diastólica en posición sedente, supina y de pie, usualmente con poco o ningún cambio ortostático.

El efecto antihipertensivo es independiente de la edad, género o raza. La interrupción abrupta de la administración de Valsartan no ha sido asociada a un incremento rápido de la presión sanguínea.

Hidroclorotiazida. Después de la administración oral de hidroclorotiazida, la diuresis comienza dentro de 2 horas, alcanza su pico en cerca de 4 horas y dura cerca de 6 a 12 horas.

5.3. Propiedades farmacocinéticas

Valsartan. Las concentraciones plasmáticas pico de Valsartan se alcanzan dentro de 2 a 4 horas de la administración.

Hidroclorotiazida. La biodisponibilidad absoluta estimada de la hidroclorotiazida después de la administración oral es de cerca de 70%. Las concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) de hidroclorotiazida se alcanzan dentro de 2 a 5 horas después de la administración oral. Los alimentos no tienen efecto clínicamente significativo sobre la biodisponibilidad de la hidroclorotiazida.

5.3.1. Distribución

El Valsartan se une altamente a proteínas séricas (95%), principalmente a la albúmina sérica.

5.3.2. Metabolismo

El metabolito primario del Valsartan es el valeril-4-hidroxi-valsartan. Los estudios in vitro del metabolismo con enzimas CYP450 recombinantes indicaron que la isoenzima CYP2C9 es responsable

de la formación de valeril-4-hidroxi-valsartan. El Valsartan no inhibe a las isoenzimas del CYP450 a concentraciones clínicamente relevantes. Las interacciones farmacológicas mediadas por el CYP450 entre Valsartan y otros fármacos coadministrados son poco probables debido al bajo grado de metabolismo.

La hidroclorotiazida no es metabolizada

5.3.3. Excreción

Cuando se administra Valsartan como solución oral, se le recupera primariamente en las heces (cerca de 83% de la dosis) y la orina (cerca de 13% de la dosis). La recuperación es principalmente como fármaco sin cambios.

Cerca del 70% de una dosis oral de hidroclorotiazida es eliminada en la orina como fármaco sin cambios.

5.4. Farmacocinética en poblaciones especiales

- **Ancianos:** la exposición (medida mediante el ABC) al Valsartan es 70% mayor y la vida media es 35% más prolongada en ancianos que en jóvenes. **Género:** la farmacocinética del Valsartan no difiere significativamente entre hombres y mujeres.
- **Raza:** no se ha estudiado diferencias en la farmacocinética debidas a la raza.
- **Insuficiencia renal:** no hay correlación aparente entre la función renal (medida mediante el aclaramiento de creatinina) y la exposición (medida mediante el ABC) al Valsartan en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal.
- **Insuficiencia hepática:** en promedio, los pacientes con enfermedad hepática crónica leve a moderada tienen el doble de la exposición (medida según los valores de ABC) al Valsartan de los voluntarios sanos (equiparados según sexo, edad y peso)

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1. Listado de excipientes

Co-valsapress® (Valsartan + Hidroclorotiazida) 80 mg +12.5 mg tabletas recubiertas

Crospovidona (Kollidon CL), celulosa microcristalina 102, estearato de magnesio, magnesio estearato, dióxido de silicio coloidal, *recubrimiento*, Methocel E5 (hipromelosa 2910), lactosa monohidratada 350, MESH, polietilenglicol 8000, color rojo cochinilla CI 16255, Ponceau 4r (8.5%), color amarillo D&C, 10 ci 47005 laca, dióxido de titanio, agua desionizada

Valsartan 160mg + hidroclorotiazida 12.5mg tabletas

Celulosa microcristalina 102, crospovidona (Kollidon CL), dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Methocel E5 (Hipromelosa 2910), lactosa monohidratada 350 MESH, polietilenglicol 8000, dióxido de titanio, color café (óxido de hierro 77491 + 77499) BASF Sicovit 75 E172, agua desionizada.

Valsartan 160mg + hidroclorotiazida 25mg tabletas

Celulosa microcristalina 102, crospovidona (Kollidon CL), dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Methocel E5 (hipromelosa 2910), lactosa monohidratada 350 MESH, polietilenglicol 8000,

dióxido de titanio, color negro # 85 (óxido de hierro), color amarillo FD&C 6 CI 15985 laca, agua desionizada

VALSARTAN 320mg + HIDROCLOROTIAZIDA 12.5mg TABLETAS

Celulosa microcristalina 102, crospovidona (Kollidon CL), dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Methocel E5 (hipromelosa 2910), lactosa monohidratada 350 MESH, polietilenglicol 8000, dióxido de titanio, color rojo D&C 30 CI 73360 laca, agua desionizada

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Vida útil de almacenamiento

24 meses

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Manténgase en un lugar fresco (no mayor a 30°), seco, protegido de la luz

6.5. Naturaleza y contenido del contenedor

Empaque primario: Blíster PVC + PVDC Ámbar/Aluminio

Empaque secundario: Estuche de cartulina.

6.6. Instrucciones para el uso y manipulación

Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

7. PRESENTACIONES

- **Co-valsapress® (Valsartan + Hidroclorotiazida) 80 mg + 12.5 mg**
Blíster: por 7 y por 10 tabletas; caja por 14, 28, 30 tabletas
Muestra médica: blíster por 2 y por 7 tabletas; caja: por 2 y por 7 tabletas
- **Co-valsapress® (Valsartan + Hidroclorotiazida) 160 mg + 12.5 mg**
Blíster: por 7 y por 10 tabletas; caja por 14, 28, 30 tabletas
Muestra médica: blíster por 2 y por 7 tabletas; caja: por 2 y por 7 tabletas
- **Co-valsapress® (Valsartan + Hidroclorotiazida) 160 mg + 25 mg**
Blíster: por 7 y por 10 tabletas; caja por 14, 28, 30 tabletas
Muestra médica: blíster por 2 y por 7 tabletas; caja: por 2 y por 7 tabletas
- **Co-valsapress® (Valsartan + Hidroclorotiazida) 320 mg + 12.5 mg**
Blíster: por 7 y por 10 tabletas; caja por 14, 28, 30 tabletas
Muestra médica: blíster por 2 y por 7 tabletas; caja: por 2 y por 7 tabletas

8. REFERENCIAS

CareNotes® System valsartan-hydrochlorothiazide, disponible en el sitio web

<http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

Drug details - MICROMEDEX® 2 valsartan-hydrochlorothiazide, disponible en el sitio web

<http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

Martindale - MICROMEDEX® 2 hydrochlorothiazide, disponible en el sitio web

<http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>.

Martindale - MICROMEDEX® 2 valsartan, disponible en el sitio web

<http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

020818s056lbl Diovan HCT FDA, disponible en el sitio web de la FDA.

Fecha de última revisión: 18-02-2014

Versión No: 02