

Corosan® D 80/12,5

Valsartán 80 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg

Corosan® D 160/12,5

Valsartán 160 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de **Corosan® D 80/12,5** contiene: Valsartán 80 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg. Excipientes: crospovidona; celulosa microcristalina; polivinilpirrolidona K 30; lauril sulfato de sodio; estearato de magnesio; Opadry YS-1-7040; óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de **Corosan® D 160/12,5** contiene: Valsartán 160 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg. Excipientes: crospovidona; celulosa microcristalina; polivinilpirrolidona K 30; lauril sulfato de sodio; estearato de magnesio; Opadry YS-1-7040; óxido de hierro rojo.

Este medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo. Asociación de un antagonista específico de los receptores de angiotensina II (Valsartán) y un diurético (Hidroclorotiazida).

Código ATC: C09DA03.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial:

Corosan® D está indicado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes cuya presión arterial no es controlada satisfactoriamente con monoterapia. Puede utilizarse como tratamiento inicial en pacientes que probablemente necesiten múltiples fármacos para lograr los objetivos de presión arterial. Esta elección deberá ser personalizada para cada paciente teniendo en consideración su presión basal, su necesidad de control y la mayor posibilidad de lograr la meta terapéutica con una combinación en relación a la monoterapia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

Valsartán es un antagonista competitivo de la angiotensina II, que se une selectivamente al receptor subtipo AT₁, responsable de las acciones vasopresoras. La angiotensina II es una hormona activa en el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Sus efectos incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La angiotensina II se une a receptores específicos AT₁ localizados en las membranas celulares de diversos tejidos como músculo liso, vascular y glándulas suprarrenales. Posee una amplia variedad de efectos fisiológicos entre los que se destacan su participación directa e indirecta en la regulación de la tensión arterial al ser un vasoconstrictor potente. En varios tejidos existen también receptores AT₂ de Angiotensina II. Se desconoce si estos están relacionados con la homeostasis cardiovascular. El incremento de los niveles plasmáticos de Angiotensina II a consecuencia del bloqueo del receptor AT₁ producido por Valsartán, podría estimular el receptor AT₂ no bloqueado. De todos modos, Valsartán tiene una afinidad 20.000 veces mayor por el receptor AT₁. El metabolito de Valsartán es inactivo con afinidad 200 veces inferior que la droga madre.

Otras drogas antihipertensivas utilizadas en el SRAA son los IECA, que inhiben la síntesis de angiotensina II a partir de angiotensina I. Los IECA inhiben además la degradación de bradiquinina, reacción también catalizada por ECA. Valsartán no inhibe ECA, por lo tanto, no afecta la

respuesta a bradiquinina. No debe esperarse potenciación de los efectos colaterales relacionados con bradiquinina. Valsartán no se une o bloquea a otros receptores hormonales o canales iónicos conocidos por la regulación de la homeostasis cardiovascular.

El bloqueo del receptor de angiotensina II inhibe la regulación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, pero el incremento en la actividad de renina plasmática y los niveles de angiotensina II circulantes no alterarían el efecto de Valsartán sobre la presión arterial.

La combinación de Valsartán e Hidroclorotiazida ha mostrado un efecto mayor que Valsartán solo.

Los diuréticos tiazídicos como la Hidroclorotiazida actúan principalmente en el túbulo contorneado distal renal. Se demostró que existe un receptor de alta afinidad en la corteza renal con un sitio de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de Na+Cl- en el túbulo contorneado distal. Las tiazidas actuarían inhibiendo el symporter Na+Cl- (mecanismo que transporta dos sustancias simultáneamente a través de la membrana celular en la misma dirección, una de ellas a favor del gradiente de concentración y la otra en contra del mismo) quizás compitiendo por el sitio de cloro que afecta los mecanismos de reabsorción de electrolitos de dos modos:

- directamente, aumentando la excreción de sodio y cloruro en cantidades casi equivalentes,
- indirectamente, acción diurética que reduce el volumen plasmático, con consiguientes aumentos en la actividad de la renina plasmática, aumentos en la secreción de aldosterona, aumentos en la pérdida de potasio en orina y disminuciones en el potasio sérico.

La relación renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II, por lo tanto, la administración concomitante de un antagonista de los receptores de la angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos.

Farmacocinética

Valsartán:

Luego de la administración oral de Valsartán las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan luego de 2 a 4 horas. Su biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 25% (rango 10-35%). La administración oral de los comprimidos junto a alimentos disminuye el área bajo la curva (ABC) en un 40% y la concentración pico (C_{max}) un 50%. Sin embargo, esta reducción del ABC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico. Valsartán tiene farmacocinética lineal (en el rango terapéutico evaluado) que no se altera con dosis repetidas, su acumulación es escasa tras la administración en única dosis diaria.

Tiene una cinética de declinación multiexponencial (vida media α < 1 hora y vida media β de aprox. 9 horas).

Circula en plasma fuertemente unido a proteínas plasmáticas (94%-97%), principalmente a albúmina. El volumen de distribución constante es de aprox. 17 L.

Luego de su administración oral, del Valsartán disponible a nivel sistémico, aproximadamente el 70% se elimina en heces (bilis), y el resto por orina. Se elimina principalmente como compuesto inalterado. Un metabolito es valeril-hidroxi-valsartán. La enzima responsable del metabolismo no ha sido identificada pero no parece ser del sistema de isoenzimas CYP450, por lo que no se han registrado interacciones con drogas clínicamente relevantes (atenolol, digoxina, amlodipina, furosemida).

Hidroclorotiazida:

Luego de una dosis oral la absorción de Hidroclorotiazida es rápida (t_{max}= 2 horas). La cinética de distribución y de eliminación ha sido generalmente descrita por función bi-exponencial de declinación con una vida media terminal de 6 a 15 horas.

El aumento en la ABC promedio es lineal y proporcional a la dosis en el rango terapéutico. No hay cambios en la cinética de la Hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se la administra una vez al día.

Luego de la administración oral de Hidroclorotiazida su biodisponibilidad absoluta es del 50-80%, se excreta más del 95% de la dosis absorbida como compuesto sin cambios en la orina y aproximadamente el 4% como hidrolizado 2-amino-4-cloro-m-benzenodisulfonamida.

Se ha informado que la administración concomitante con los alimentos tanto aumenta como disminuye la biodisponibilidad sistémica de la Hidroclorotiazida en comparación con el estado en ayunas. Sin embargo, debido a la escasa magnitud de estos efectos, es escasa la importancia clínica de este evento.

Valsartán/Hidroclorotiazida:

Cuando se administran concomitantemente, disminuye la biodisponibilidad sistémica de la Hidroclorotiazida un 30% aproximadamente. La cinética de Valsartán no es afectada considerablemente por la administración conjunta de Hidroclorotiazida. Esta interacción observada no afecta el uso combinado de Valsartán e Hidroclorotiazida, ya que los estudios clínicos controlados han demostrado un claro efecto antihipertensivo, superior al logrado con la droga administrada sola, o con placebo.

Poblaciones especiales

Pediatría: la eliminación de Valsartán fue similar a la de adultos.

Ancianos: el ABC es mayor y la vida media también es más larga. Sin embargo, no tendría importancia clínica alguna. Existe información de que el clearance sistémico de la Hidroclorotiazida es reducido en pacientes de edad avanzada tanto sanos como hipertensos en comparación con voluntarios jóvenes sanos.

Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 70 ml/min. No se dispone de información sobre el uso de la combinación en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min), o en pacientes sometidos a diálisis. Valsartán se une considerablemente a las proteínas plasmáticas y no se elimina con diálisis, inversamente a la Hidroclorotiazida.

La depuración renal de la Hidroclorotiazida consiste en filtración pasiva y secreción activa en el túbulo renal. Como se trata de un compuesto que se elimina casi exclusivamente por los riñones, la función renal ejerce un efecto importante en la cinética de la Hidroclorotiazida.

Insuficiencia hepática: en casos de enfermedad hepática crónica leve a moderada no sería necesario en general ajuste de dosis de Valsartán. Sin embargo, administrar con precaución. Se carece de información en insuficiencia hepática grave. La hepatopatía no influye significativamente en la farmacocinética de la Hidroclorotiazida, por lo que no sería necesario el ajuste de dosis.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis debe individualizarse para cada paciente según criterio clínico del médico tratante. Como orientativo puede tenerse en cuenta lo siguiente:

Dosis sugerida: 1 comprimido recubierto de **Corosan® D** por día, puede administrarse con o sin comida. Para el tratamiento inicial la dosis recomendada es de 80/12,5.

La dosis usual de inicio es de 160/12,5 mg. La dosis puede ser incrementada gradualmente cada 1 a 2 semanas, según lo justifique el cuadro clínico, hasta un máximo diario de 320/25 mg, siempre paulatinamente evaluando respuesta terapéutica y tolerancia. El efecto antihipertensivo máximo se observa dentro de las 2-4 semanas.

En pacientes con depleción del volumen intravascular no se recomienda como terapia inicial. En estos casos se sugiere corregir el volumen antes de iniciar tratamiento con Valsartán+Hidroclorotiazida.

Nota: no se requiere ajuste de dosis en los pacientes con deterioro renal leve o moderado (clearance creatinina >30 ml/min), tampoco en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada de origen no biliar y sin colestasis.

Niños y adolescentes: no se han establecido la seguridad y la eficacia de Valsartán-Hidroclorotiazida en niños y adolescentes (menores de 18 años).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a Valsartán, Hidroclorotiazida o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

Hipersensibilidad a sulfonamidas o derivados.

Embarazo.

Deterioro hepático.

Deterioro renal severo (clearance de creatinina <30 ml/min), anuria.

Hipocalcemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias:

Lupus eritematoso sistémico: esta patología puede activarse o exacerbarse tras el uso de tiazidas incluso de Hidroclorotiazida.

Estenosis de la arteria renal: se ha establecido la seguridad de la asociación de Valsartán/Hidroclorotiazida en pacientes con stenosis unilateral o bilateral de las arterias renales o stenosis de un solo riñón.

Glaucoma de ángulo estrecho o miopía aguda: puede desarrollarse glaucoma de ángulo estrecho o miopía aguda transitoria tras la administración de Hidroclorotiazida. Este evento se incrementa en paciente con historia de alergia a sulfonamidas o penicilina. Se sugiere la suspensión de tratamiento ante la aparición de este evento y la consulta con un especialista para evaluación.

Precauciones:

Pediatría sérica: si fuera necesario administrar concomitantemente suplementos de potasio, otros diuréticos ahorradores de potasio, sales suplementadas con potasio, u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (ej. heparina), hacerlo con precaución. Se ha observado hipokalemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos. Se recomienda el control frecuente del potasio sérico. El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo la Hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, incluyendo la Hidroclorotiazida, incrementan la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede llevar a hipomagnesemia.

Pacientes con depleción de sodio y/o volumen: posteriormente al inicio de la dosis del medicamento puede presentarse (aunque raramente) hipotensión sintomática en pacientes con depleción severa de sodio y/o depleción de volumen, tales como aquellos que reciben dosis elevadas de diuréticos. La depleción de sodio y/o de volumen debe ser corregida antes de dar comienzo al tratamiento con Valsartán-Hidroclorotiazida.

En caso de presentarse hipotensión, colocar al paciente en posición supina y si es necesario podría administrarse una infusión intravenosa de solución salina normal. El tratamiento puede ser continuado una vez que la presión arterial se haya estabilizado.

Deterioro de la función renal: no se requiere ajuste de dosis en los pacientes con disfunción renal con clearance de creatinina \geq 30 ml/min.

En pacientes susceptibles, la consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) provocaría cambios en la función renal. En aquellos pacientes cuya función renal depende del SRAA (ej. insuf. Cardíaca severa) el tratamiento con drogas de la familia de los IECA, ARA II, se han asociado a oliguria, y/o uremia progresiva, y más raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

No se disponen datos de pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina <30 ml/min), ni de pacientes sometidos a diálisis.

Como la Hidroclorotiazida se depura casi exclusivamente a través de los riñones, la función renal tiene un marcado efecto sobre la cinética de la Hidroclorotiazida.

Otros trastornos metabólicos: los diuréticos tiazídicos, como la Hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa; podrá requerirse ajuste posológico o la administración de drogas antihipertensivas. Los diuréticos también pueden aumentar los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y ácido úrico.

Pacientes en tratamiento con litio: no se recomienda la asociación de diuréticos tiazídicos en estos pacientes.

Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría D. Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, un riesgo para el feto no puede ser excluido. Se ha informado que la exposición in útero a inhibidores de la ECA (una clase específica de medicamentos que actúan en el SRAA) administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre causa daño y muerte de feto en desarrollo.

Además, según datos retrospectivos, el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre se ha asociado con un posible riesgo de defectos congénitos. La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, está asociada con trombocitopenia fetal o neonatal

y puede estar asociada con otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos. Hubo informes de abortos espontáneos, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido cuando una mujer embarazada tomó Valsartán en forma inadvertida. Como sucede con cualquier droga que también actúa de manera directa sobre el SRAA, **Cosoran® D no debe ser utilizado durante el embarazo, ni en mujeres que prevean embarazarse.** Al prescribir fármacos que actúan en el SRAA a mujeres en edad de procrear, los profesionales sanitarios deben informarles sobre el posible riesgo que plantean durante el embarazo. Si durante el tratamiento se detecta un embarazo, debe suspenderse **Cosoran® D** tan pronto como sea posible.

Se desconoce si Valsartán fue excretado en la leche de ratas amamantadoras, por lo que **no es aconsejable emplear Cosoran® D en madres que amamantan.**

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias:

Tal como sucede con otros agentes antihipertensivos, se aconseja tener precaución cuando se conduzcan vehículos o se opere maquinaria.

Datos de toxicidad preclínica:

Estudios en varias especies animales con Valsartán, Hidroclorotiazida y la combinación de Valsartán-Hidroclorotiazida, no encontraron indicios de toxicidad sistémica o en órganos efectores. En las ratas las dosis altas de la combinación de Valsartán/Hidroclorotiazida (de 100:31,25 a 600:187,5 mg/kg de peso corporal) redujeron los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y modificaron la hemodinamia renal (elevación moderada o pronunciada de la urea plasmática, aumento de las concentraciones plasmáticas de potasio y magnesio y aumentos leves del volumen de orina y de los electrolitos urinarios, basofilia tubular mínima a leve e hipertrofia de las arteriolas aferentes con la dosis máxima). En los tities (de 30:9,375 a 400:125 mg/Kg) los cambios fueron similares pero más intensos, sobre todo con las dosis más elevadas y en los riñones, donde las alteraciones resultaron en una nefropatía con aumento de urea y creatinina. Las dos especies presentaron hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que todos los trastornos se debieron al efecto farmacológico de la combinación de Valsartán/Hidroclorotiazida, que no es aditivo sino más bien sinérgico (potenciación de casi 10 veces con respecto a la administración del Valsartán solo) y que produce una hipotensión prolongada, sobre todo en los tities. En el ser humano, utilizando las dosis terapéuticas de la combinación no parece revestir importancia la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares. La toxicidad preclínica parece ser resultante del efecto farmacológico de los compuestos, que parecen tener una acción sinérgica sin interacciones entre sí. En la práctica clínica, las acciones de los compuestos son aditivas y los resultados preclínicos no revisten importancia clínica.

Carcinogénesis:

No se ha evaluado la combinación de Valsartán/Hidroclorotiazida para determinar mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad. Individualmente cada droga no ha demostrado mutagenicidad, clastogenicidad ni carcinogenicidad.

INTERACCIONES

El efecto antihipertensivo puede ser incrementado con el uso concomitante de otras drogas antihipertensivas.

La administración concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio o de otras drogas que puedan alterar los electrolitos séricos debe hacerse con precaución y con frecuente control del potasio.

Valsartán:

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica con Valsartán. Los fármacos que se han estudiado en las experiencias clínicas comprenden la cimetidina, la warfarina, la furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la Hidroclorotiazida, la amlodipina y la glibenclámda.

Puesto que Valsartán no es metabolizado en grado significativo, no son esperables interacciones clínicamente relevantes con otras drogas, en

forma de inducción metabólica o de inhibición del sistema de citocromo P450. Si bien Valsartán presenta una alta unión a proteínas plasmáticas, los estudios *in vitro* no han demostrado ninguna interacción a este nivel con un rango de moléculas que comparten una alta ligadura proteica, tales como el diclofenac, la furosemida o la warfarina.

Resultados de estudios *in vitro* con tejido hepático humano indican que Valsartán es sustrato del transportador de captación OATP1B1 y del transportador de flujo MRP2. Por lo tanto, sería esperable que la administración conjunta con inhibidores del transportador de captación (como rifampicina o ciclosporina) o del transportador de flujo (ritonavir) incrementen los niveles plasmáticos de Valsartán.

El efecto antihipertensivo puede potenciarse con el uso concomitante de otros antihipertensivos.

Litio: no hay experiencia con el uso concomitante de Valsartán y litio, se sugiere control de litemia durante el uso concomitante.

Hidroclorotiazida:

Alcohol, barbitúricos, narcóticos: potencian hipotensión ortostática.

Antidiabéticos: puede ser necesario ajuste de dosis de insulina o antidiabéticos orales.

Otros antihipertensivos: efecto aditivo.

Colestiramina, colestipol: disminuyen la absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la Hidroclorotiazida.

Litio: los diuréticos reducen el clearance de litio y aumentan el riesgo de toxicidad; no debieran coadministrarse diuréticos junto a litio.

Curare: se potencia la acción de los derivados de curare.

AINES (ej. aspirina, indometacina): pueden disminuir la actividad diurética y antihipertensiva. La hipovolemia coexistente puede inducir insuficiencia renal aguda.

Diuréticos caluréticos, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico: potencian hipokalemia.

IECA: se observaron aumentos reversibles en la litemia y en su toxicidad.

Otras drogas antihipertensivas: efecto aditivo.

Otros diuréticos tiazídicos: puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al Allopurinol: puede aumentar reacciones de hipersensibilidad.

Amantadina: Hidroclorotiazida incrementa la posibilidad de desarrollo de efectos adversos por amantadina.

Diazóxido: Hidroclorotiazida incrementa efecto hiperglucemiante.

Drogas citotóxicas (ej. ciclofosfamida, metotrexate): la Hidroclorotiazida puede reducir la excreción renal de estas drogas, potenciando sus efectos mielosupresores.

Anticolinérgicos (atropina, biperideno): aumentan la biodisponibilidad de Hidroclorotiazida probablemente por disminución de la motilidad gastrointestinal y velocidad de vaciamiento estomacal.

Metildopa: se ha informado acerca de la aparición de anemia hemolítica ante el uso concomitante.

Vitamina D, sales de calcio: pueden potenciar el aumento del calcio en suero.

Ciclosporina: puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

Carbamazepina: puede desarrollarse hiponatremia ante el uso concomitante. Advertir a estos pacientes sobre la posibilidad de este evento y monitorear estrechamente.

REACCIONES ADVERSAS

La inocuidad de Valsartán/Hidroclorotiazida fue evaluada en más de 4300 pacientes y en general las reacciones adversas fueron leves y transitorias.

Se describen a continuación las reacciones adversas de 3 estudios comparativos que incluyeron 7616 pacientes y de los cuales 4362 recibieron Valsartán junto a Hidroclorotiazida. La incidencia total de reacciones adversas con la asociación fue similar a la de placebo. Se describen todas las reacciones con una incidencia $\geq 1\%$ en el grupo tratado con la asociación de Valsartán/Hidroclorotiazida, independientemente de la relación causalidad-efecto con el medicamento en investigación.

	Valsartán/HCTZ(%)* n=4372	Placebo (%) n=262
Cefalea	3,7	14,5
Mareos	3,5	3,8
Rinofaringitis (incluye faringitis y rinitis)	2,4	1,9
Cansancio	1,6	1,5
Infección vías respiratorias superiores	1,2	3,4
Tos	1,2	0,8
Diarrea	1,1	1,1
Artralgia	1,0	1,1
Lumbalgia	1,2	2,7

*Incluye todas las combinaciones de Valsartán/Hidroclorotiazida: 80, 160 y 320 mg de Valsartán con 12,5 y 25 mg de Hidroclorotiazida.

Otras reacciones adversas presentadas con frecuencia inferior a 1%: dolor abdominal, epigastralgia, ansiedad, artritis, astenia, bronquitis, bronquitis aguda, dolor torácico, mareos posturales, dispepsia, disnea, sequedad de boca, disfunción eréctil, gastroenteritis, hiperhidrosis, hipoestesia, hipopotasemia, hipotensión, gripe, insomnio, espasmos musculares, distensión muscular, náuseas, congestión nasal, dolor cervical, edema, edema periférico, otitis media, dolor en las extremidades, palpitaciones, parestesia, dolor faringolaringeo, poliquiuria, piroxia, congestión sinusal, sinusitis, somnolencia, esguinces, síncope, taquicardia, acúfenos, infección urinaria, vértigo, infección vírica, visión borrosa, trastornos visuales. Se desconoce si estos efectos guardan relación causal-efecto con el tratamiento.

Según los informes de farmacovigilancia se presentaron casos muy raros de edema angioneurótico, exantema, prurito y otras reacciones de hipersensibilidad o alergia, entre ellas enfermedad del suero y vasculitis. También se reportaron casos muy raros de insuficiencia renal y mialgia, y algunos casos de edema pulmonar inducido por la Hidroclorotiazida con infiltración granulocítica y depósito de IgG en las membranas alveolares. El edema pulmonar no cardiogénico podría constituir una reacción inmunitaria idiosincrásica rara a la Hidroclorotiazida. También alopecia. Raros casos de riodomiólisis se reportaron en pacientes que recibieron bloqueantes de la angiotensina II.

Como estas reacciones son de reporte espontáneo de miembros de la población, no es siempre posible estimar la frecuencia de aparición o establecer una relación de causalidad.

Valsartán:

En ensayos clínicos sobre la monoterapia con Valsartán se notificaron las siguientes reacciones adversas adicionales con una incidencia menor al 1%, independientemente de su relación causa-efecto con el medicamento en investigación: disminución de la libido, insuficiencia renal aguda, elevaciones ocasionales de los parámetros de la función hepática.

Hidroclorotiazida:

Esta es una droga con varios años en el mercado, de amplia prescripción, incluso en dosis mayores a las contenidas en **Cosoran® D**. Se observaron los siguientes efectos adversos en los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos solos, incluyendo Hidroclorotiazida: trastornos electrolíticos y metabólicos.

Otros: frecuentes: urticaria y otras formas de rash, pérdida del apetito, náuseas y vómitos leves, hipotensión postural la que puede estar agravada por el uso de alcohol, anestésicos o sedantes y disfunción eréctil.

Raras: fotosensibilidad, dolor abdominal, constipación, diarrea, colestasis intrahepática o ictericia, arritmias cardíacas, cefalea, mareo o aturdimiento, trastorno del sueño, depresión, parestesias, trastornos de la visión, trombocitopenia a veces con púrpura, nefritis intersticial.

Muy raras: vasculitis necrotizante y necrólisis epidérmica tóxica, reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, pancreatitis, leucopenia, agranulocitosis, depresión de médula ósea, anemia hemolítica, reacciones de hipersensibilidad, dificultad respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar. Glaucoma de ángulo estrecho, miopía aguda.

Hallazgos de laboratorio con asociación de Valsartán+Hidroclorotiazida: Disminuciones en el potasio sérico >20% se observaron en el 3,7% de los pacientes tratados con la asociación de Valsartán+Hidroclorotiazida, vs 3,1% de los tratados con placebo.

Elevaciones en la creatinina se presentó en el 1,9% de los pacientes tratados con Valsartán/Hidroclorotiazida vs 0,4% de los que recibieron placebo en estudio comparativo.

Elevaciones en el nitrógeno ureico (BUN) se presentaron en 14,7% de los pacientes tratados con Valsartán-Hidroclorotiazida vs 6,3% de los tratados con placebo.

Neutropenia: 0,1% de los tratados con la formula de referencia vs 0,4% con placebo.

Hemoglobina y hematocrito: disminución >20% en hemoglobina y hematocrito se observaron en menos de 0,1% de los pacientes tratados con la asociación de Valsartán-Hidroclorotiazida vs 0% en grupo placebo.

Alteraciones test función hepática: elevaciones ocasionales (<150%) de enzimas hepáticas se observaron en pacientes tratados con Valsartán-Hidroclorotiazida.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosificación podría producir hipotensión marcada con depresión de la conciencia, colapso circulatorio y/o shock. Ante ingestión reciente deberá inducirse el vómito. De otra forma, el tratamiento usual sería la infusión intravenosa de solución salina normal. Es improbable que Valsartán sea removido por hemodiálisis por su alta unión a proteínas plasmáticas, mientras que Hidroclorotiazida sí puede reverserse por diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Dr. A. Posadas: Tel.: (011) 4658-7777/4654-6648.
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

PRESENTACIONES

Cosoran® D 80/12,5 mg y 160/12,5 mg: se presenta en envases con 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Proteger de la humedad.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.015. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | elea.com

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Febrero/2013



511399-00
1-vu-ep

Elea