

Corosan®

Valsartán 80 mg

Valsartán 160 mg

Valsartán 320 mg

Comprimidos

Venta bajo receta

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido de 80 mg contiene: Valsartán 80 mg. Excipientes: crospovidona, celulosa microcristalina (PH 102), PVP K30, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo.

Cada comprimido de 160 mg contiene: Valsartán 160 mg. Excipientes: crospovidona, celulosa microcristalina (PH 102), PVP K30, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo.

Cada comprimido de 320 mg contiene: Valsartán 320 mg. Excipientes: crospovidona, celulosa microcristalina (PH 102), PVP K30, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo.

Este medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo, antagonista específico de receptores de Angiotensina II.

Código ATC: C09C.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en aquellos pacientes tratados con inhibidores de la ECA o betabloqueantes pero no ambos y en aquellos que no toleren inhibidores de la ECA.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacodinamia

La hormona activa del SRAA es la angiotensina II, la cual se forma a partir de la angiotensina I por medio de la ECA. La angiotensina II se une a receptores específicos situados en las membranas celulares de varios tejidos. Posee una amplia variedad de efectos fisiológicos, incluyendo, en particular, el compromiso tanto directo como indirecto en la regulación de la presión arterial. Como vasoconstrictor potente, la angiotensina II ejerce una respuesta presora directa. Asimismo, promueve la retención de sodio y la estimulación de la secreción de aldosterona. El Valsartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II, activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el subtipo 1 (AT1) del receptor, el cual es responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. El Valsartán no presenta actividad agonista parcial en el receptor AT1 y tiene aproximadamente 20.000 veces más afinidad por el receptor AT1 que por el subtipo 2 (AT2). El Valsartán no inhibe la ECA, conocida también como quininas II, la cual convierte a la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. No debe esperarse potenciación de los efectos colaterales relacionados con la bradiquinina. El Valsartán no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales iónicos importantes en la regulación cardiovascular. La administración de Valsartán a pacientes con hipertensión produce reducción de la presión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca. En la mayoría de los pacientes, luego de la administración de una sola dosis oral, el comienzo de la actividad antihipertensiva se produce dentro de las 2 horas, y el pico de reducción de la presión arterial se logra dentro de las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas luego de su administración. Durante la administración repetida,



la reducción máxima de la presión arterial, con cualquier dosis, generalmente se logra dentro de las 2-4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado.

Farmacocinética

La biodisponibilidad absoluta promedio para los comprimidos de Valsartán es de aproximadamente 25% (rango: entre 10 y 35%). La ingesta de Valsartán con las comidas disminuye el AUC y la $C_{\text{máx}}$ en aproximadamente 40-50% respectivamente.

Distribución: Vd=17 litros. **Unión a proteínas plasmáticas:** muy alta (95%), principalmente a albúmina. **Biotransformación:** las enzimas responsables del metabolismo del Valsartán no han sido identificadas; sin embargo, se cree que el Valsartán no es metabolizado por las isoenzimas del citocromo P-450. El metabolito primario, el valeril-4-hidroxivalsartán, es inactivo. Aproximadamente el 20% de la dosis administrada es eliminada como metabolitos.

Vida media de eliminación: aproximadamente 6 horas. **Tiempo al pico de concentración:** de 2 a 4 horas. **Eliminación:** renal (13%), fecal (83%).

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Valsartán es de 80 mg una vez por día, independientemente de la raza, la edad o el sexo. El efecto antihipertensivo se presenta dentro de las 2 semanas, y los efectos máximos se observan después de 4 semanas. En los pacientes cuya presión arterial no es adecuadamente controlada, la dosis diaria puede ser aumentada a 320 mg o puede agregarse un diurético. Los pacientes que requieren reducciones mayores de su presión arterial, pueden iniciar el tratamiento con una dosis más alta. El Valsartán puede ser utilizado en un rango de dosis de 80 mg a 320 mg diarios, administrados una sola vez al día. En 7 estudios realizados con Valsartán como monoterapia controlados contra placebo, se incluyeron más de 2.000 pacientes aleatorizados a diferentes dosis de Valsartán (entre 10 y 320 mg), con alrededor de 800 pacientes asignados al azar a placebo. Las dosis inferiores a 80 mg no difirieron considerablemente de las del placebo, pero las dosis de 80, 160 y 320 mg produjeron reducciones en la presión sistólica y diastólica, las cuales fueron dependientes de la dosis, con una diferencia respecto del placebo de aproximadamente 6-9/3-5 mmHg con las dosis de 80-160 mg y 9/6 mmHg con la dosis de 320 mg. No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con alteración renal o con insuficiencia hepática de origen no biliar y sin colestasis. El Valsartán puede administrarse asimismo con otros agentes antihipertensivos. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Valsartán en niños. Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la dosis de inicio es 40 mg dos veces por día, la cual debe titularse a 80 mg y 160 mg dos veces por día, elevando la misma hasta la dosis máxima que el paciente tolere. La dosis máxima de Valsartán utilizada en estudios clínicos fue de 320 mg en el día.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al principio activo y a cualquier componente de este producto. Embarazo (ver sección Embarazo y lactancia en Precauciones).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Pacientes con depleción de sodio y/o volumen: en pacientes con depleción severa

de sodio y/o depleción de volumen, tales como aquellos que reciben dosis elevadas de diuréticos, puede producirse raramente hipotensión sintomática luego de la iniciación del tratamiento con Valsartán. La depleción de sodio y/o volumen debe ser corregida antes del inicio del tratamiento con Valsartán, por ejemplo, reduciendo la dosis del diurético. Si se presenta hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y de ser necesario se le administrará una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede ser continuado una vez que la presión arterial se haya estabilizado.

Estenosis de la arteria renal: la administración de Valsartán, durante un corto plazo, a 12 pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal, no indujo ningún cambio significativo en la hemodinamia renal, la creatinina sérica o en la urea sanguínea (BUN). Sin embargo, puesto que otras drogas que afectan el sistema reninaangiotensina-aldosterona pueden incrementar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal, se recomienda realizar controles como medida de seguridad.

Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis en los pacientes con alteración renal. Sin embargo, no se dispone de información con respecto a casos severos (clearance de creatinina <10 ml/minuto), por lo que se aconseja precaución.

Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. El Valsartán se elimina mayormente en forma inalterada por vía biliar. Los pacientes con trastornos obstructivos biliares mostraron un menor clearance del Valsartán, por lo que se tendrá especial cuidado cuando se administre a este tipo de pacientes.

Embarazo y lactancia: embarazo: categoría C. Aún cuando no existen experiencias en el uso de Valsartán en mujeres embarazadas, se ha informado que la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) a mujeres durante el segundo y tercer trimestres de embarazo, causa daño y muerte del feto en desarrollo. Por lo tanto, el Valsartán no debe ser utilizado durante el embarazo, y en caso de detectarse embarazo durante el uso con Valsartán, éste debe ser suspendido tan pronto como sea posible. Se desconoce si el Valsartán es excretado en la leche materna, pero se ha observado que se excreta en la leche de ratas; por lo tanto, no es aconsejable el empleo de Valsartán en madres que amamantan.

Interacciones: no se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica. Los fármacos que se han estudiado en las experiencias clínicas comprenden: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina y glibenclamida. Puesto que el Valsartán no es metabolizado en grado significativo, no se esperan interacciones clínicamente relevantes con otras drogas, en forma de inducción metabólica o de inhibición del citocromo P-450. Si bien el 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 unión a proteínas, tales como diclofenaco, furosemida o warfarina. El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo: espironolactona, amilorida, triamtereno), suplementos de potasio o sustitutos salinos que contienen potasio, puede conducir a incrementos en el potasio sérico, por lo que se recomienda especial precaución cuando se administren concomitantemente con el Valsartán.

Carcinogénesis, mutagénesis, daño en la fertilidad: estudios de toxicidad crónica oral realizados en ratas y ratones, durante 2 años, a dosis de 160 y 200 mg/kg/día, respectivamente, no indicaron potencial carcinogénico para el Valsartán. Estas dosis representan 2.6 y 6 veces la dosis máxima recomendada respectivamente (en mg/m²), asumiendo una dosis de 320 mg/día y un paciente de 60 kg. No fue detectada mutagenicidad, ni a nivel genómico ni a nivel cromosómico, en tests de mutagenicidad realizados en bacterias (*Salmonella* y *E. coli*), en células de hámster chino V79 o test citogenético con células de ovario de hámster chino o test de micronúcleos de rata. El Valsartán no presentó efectos adversos sobre la performance reproductiva de ratas macho y hembra, a las cuales se les administraron dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos (en mg/m²), asumiendo una dosis de 320 mg/día y un paciente de 60 kg.

Pediatría: la seguridad y eficacia del Valsartán no han sido establecidas en menores de 18 años.

REACCIONES ADVERSAS

Según lo publicado en el PDR, el Valsartán ha sido evaluado en más de 4.000 pacientes,

incluyendo más de 400 pacientes tratados por más de 6 meses, y más de 160 tratados por más de 1 año. Los efectos adversos han sido generalmente moderados y transitorios y raramente han conducido a la suspensión de la terapia con Valsartán. La incidencia global de efectos adversos observados con el Valsartán ha sido similar a la observada con el placebo. La frecuencia global de efectos adversos no está relacionada con la dosis, sexo, edad, raza o régimen de dosificación. La discontinuación de la terapia debido a los efectos adversos fue requerida en el 2.3% de los pacientes tratados con Valsartán y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. Las razones más comunes para la discontinuación de la terapia con Valsartán fueron cefalea y mareos. El siguiente enunciado de efectos adversos se basa en diez estudios controlados por placebo, en pacientes tratados con diversas dosis de Valsartán (10-320 mg) por hasta 12 semanas. De los 2.316 pacientes, 1.281 y 660 recibieron 80 mg y 160 mg, respectivamente. Se incluyen todas las experiencias adversas que presentaron una incidencia del 1% o más, en el grupo de tratamiento con Valsartán, independientemente de su asociación causal con la droga en estudio: cefalea, mareos, infección viral, infección del tracto respiratorio superior, tos, diarrea, fatiga, rinitis, sinusitis, dolor lumbar, dolor abdominal, náuseas, faringitis, artralgias. Otros efectos adversos observados con una incidencia <1% fueron: edema, astenia, insomnio, rash, disminución de la libido, vértigo. Se desconoce si estos efectos adversos están relacionados causalmente con el Valsartán.

Hallazgos de laboratorio: en raras ocasiones, fueron observados cambios en los parámetros de laboratorio, clínicamente significativos, asociados con la administración de Valsartán, en estudios clínicos controlados.

Test de funcionalidad hepática: se observaron elevaciones ocasionales (>150%) de las enzimas hepáticas, en los pacientes tratados con Valsartán. Tres de estos pacientes (<0,1%) discontinuaron el tratamiento debido a estas elevaciones.

SOBREDOSIFICACIÓN

Las complicaciones que se preverían por sobredosis incluyen: hipotensión y taquicardia; puede ocurrir bradicardia por una estimulación parasimpática (vagal). El tratamiento es sintomático y de soporte. El Valsartán no puede ser eliminado del plasma por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160.

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

PRESENTACIONES

Valsartán 80/160/320 mg: envases conteniendo 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.651.

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: Marzo/2007

508539-00 1-ep-ep



Elea