CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS,EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	**Diovan® 80** (Valsartán)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	80,0 mg
Presentación:	Estuche por uno o 2 blisteres con 14 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	Novartis Pharma Schweiz AG, Suiza.
Fabricante, país:	Novartis Pharma Stein AG, Suiza. Novartis Farmacéutica S.A., España.
Número de Registro Sanitario:	M-04-279-C09
Fecha de Inscripción:	25 de noviembre de 2004
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Valsartán	80,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 ºC.

Indicaciones terapéuticas:

Hipertensión arterial

Tratamiento de la hipertensión.

Insuficiencia cardíaca

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca (clases II–IV de la NYHA) en adultos que reciben tratamientos habituales con diuréticos, digitálicos y o bien inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o bien betabloqueantes, pero no ambos; no es obligatorio que el paciente esté recibiendo todos estos tratamientos habituales.

Diovan reduce la morbilidad en estos pacientes, fundamentalmente disminuyendo las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Asimismo, en comparación con el placebo, Diovan frena la evolución de la insuficiencia cardíaca, mejora la clasificación de la escala funcional de la NYHA, la fracción de expulsión, y los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, así como la calidad de vida (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio

Diovan está indicado para mejorar la supervivencia después de un infarto de miocardio en pacientes con un estado clínico estable pero con signos, síntomas o hallazgos radiológicos de insuficiencia ventricular izquierda o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al valsartán o a cualquiera de los excipientes de Diovan.

Embarazo (véase el apartado MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) –incluido Diovan– o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), con el aliskireno (véase el apartado INTERACCIONES – Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)).

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Pacientes con hiponatremia o hipovolemia

En casos raros, los pacientes con hiponatremia o hipovolemia graves, como los que reciben dosis altas de diuréticos, pueden presentar hipotensión sintomática tras iniciar el tratamiento con Diovan. Tanto la hiponatremia como la hipovolemia deben corregirse antes de empezar el tratamiento con Diovan, por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.

En caso de hipotensión, colocar al paciente en posición supina y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa de solución fisiológica. Una vez estabilizada la tensión arterial se puede reanudar el tratamiento.

Pacientes con estenosis de la arteria renal

La administración de Diovan durante un breve periodo a doce pacientes con hipertensión arterial vasculorrenal secundaria a una estenosis unilateral de la arteria renal no modificó en un grado significativo la hemodinamia renal, la creatininemia ni el nitrógeno ureico en sangre. Sin embargo, dado que otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pueden elevar la urea en sangre y la creatininemia en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal, por seguridad se recomienda vigilar ambos parámetros.

Pacientes con disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, se carece de datos en la insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <10 ml/min), por lo que se recomienda precaución.

En pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular (FG) < 30 ml/min) debe evitarse la coadministración de ARA –incluido Diovan– o de IECA con el aliskireno (véase el apartado INTERACCIONES – Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)).

Pacientes con disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. El valsartán se elimina en su mayor parte inalterado en la bilis, y su depuración es menor en los pacientes con trastornos obstructivos biliares (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se recomienda tomar precauciones particulares al administrar el valsartán a pacientes con trastornos obstructivos biliares.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio

En los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio es frecuente que Diovan cause una cierta reducción de la tensión arterial, pero normalmente no se observa hipotensión sintomática persistente que obligue a interrumpir el tratamiento siempre y cuando se respeten las instrucciones de administración.

Al comenzar el tratamiento debe procederse con precaución en los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Debido a la inhibición del SRAA, pueden ocurrir alteraciones de la función renal en personas predispuestas. En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal podría depender de la actividad del SRAA, el tratamiento con IECA o con antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria o azoemia progresiva y, en casos raros, con insuficiencia renal aguda o muerte. La evaluación de los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca se debe tener precaución al usar una triterapia compuesta por un IECA, un betabloqueante y el valsartán (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Edema angioneurótico

Se han notificado casos de edema angioneurótico en pacientes tratados con el valsartán, que ha incluido inflamación de la laringe y la glotis así como obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes ya habían presentado anteriormente edema angioneurótico con otros fármacos, incluidos los IECA. Si el paciente presenta edema angioneurótico, Diovan debe retirarse inmediatamente sin intentar reintroducirlo posteriormente.

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA**)**

Se requiere precaución al coadministrar ARA –incluido Diovan– con otros fármacos que bloquean el SRA, tales como IECA o aliskireno (véase el apartado INTERACCIONES – Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)).

Efectos indeseables:

En los ensayos clínicos controlados en pacientes hipertensos, la incidencia total de reacciones adversas (RA) fue comparable a la registrada con el placebo, lo que es coherente con la farmacología del valsartán. La incidencia de RA no guardó relación con la dosis o la duración del tratamiento, y tampoco se asoció con el sexo, la edad o la raza del paciente.

La Tabla 1 enumera las RA notificadas en ensayos clínicos y durante la farmacovigilancia posterior, así como las RA relacionadas con datos de laboratorio, siguiendo una clasificación por sistema y órgano.

Las RA se clasifican por orden de frecuencia decreciente, aplicando la convención siguiente: muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); infrecuente (≥ 1/1000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1000); muy rara (< 1/10.000), incluidos los casos aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Como no es posible asignar una frecuencia a las RA notificadas durante la farmacovigilancia y a las RA relacionadas con datos de laboratorio, aparecen con una frecuencia “desconocida”.

Hipertensión arterial

Tabla 1 Reacciones adversas en la hipertensión

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia desconocida	Disminución de la hemoglobina, disminución

	del hematócrito, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Frecuencia desconocida	Hiperpotasemia
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	
Frecuencia desconocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia desconocida	Anomalías de las pruebas de la función hepática, incluida la hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia desconocida	Edema angioneurótico, dermatitis ampollosa, exantema, prurito
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia desconocida	Insuficiencia y disfunción renales,elevación de la creatinina hemática
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Cansancio

A continuación figuran otras reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, independientemente de su relación causal con el fármaco en investigación: artralgia, astenia, lumbalgia, diarrea, mareos, cefalea, insomnio, disminución de la libido, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones víricas.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio

Los ensayos clínicos controlados en pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio han mostrado un perfil general de seguridad distinto al observado en pacientes hipertensos, lo cual podría relacionarse con la enfermedad subyacente del paciente. Las RA observadas en pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio se enumeran en la Tabla 2:

Tabla 2 Reacciones adversas en la insuficiencia cardíaca o tras un infarto de miocardio

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia desconocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Infrecuentes	Hiperpotasemia
Frecuencia desconocida	Potasio elevado en sangre
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Mareos, mareos ortostáticos
Infrecuentes	Síncope, cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	
Frecuente	Hipotensión, hipotensión ortostática
Frecuencia desconocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia desconocida	Prueba de la función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Edema angioneurótico
Frecuencia desconocida	Dermatitis ampollosa, exantema, prurito
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente	Insuficiencia y disfunción renales
Infrecuentes	Insuficiencia renal aguda, aumento de la creatinina

Frecuencia desconocida	Aumento del nitrógeno ureico en sangre
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Astenia, cansancio

También se han observado los siguientes acontecimientos durante ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca o que habían sufrido un infarto de miocardio, independientemente de la asociación causal con el fármaco en investigación: artralgia, dolor abdominal, lumbalgia, insomnio, disminución de la libido, neutropenia, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones víricas.

Posología y método de administración:

Hipertensión arterial

La dosis recomendada de Diovan es de un comprimido recubierto de 80 mg una vez al día, independientemente de la raza, la edad o el sexo del paciente. El efecto antihipertensivo es ya considerable a las 2 semanas de comenzar el tratamiento y alcanza su máximo a las 4 semanas. Cuando no se logre controlar adecuadamente la tensión arterial puede aumentarse la dosis diaria a un comprimido recubierto de 320 mg o añadir un diurético.

Diovan también puede administrarse junto con otros antihipertensivos.

Insuficiencia cardíaca

La dosis inicial recomendada de Diovan es de un comprimido recubierto de 40 mg dos veces al día. Ésta debe aumentarse a 80 mg y luego a 160 mg dos veces al día hasta llegar a la dosis más alta que tolere el paciente. Debe estudiarse la pertinencia de reducir la dosis de los diuréticos coadministrados. La dosis máxima diaria administrada por vía oral en ensayos clínicos ha sido de 320 mg repartidos en varias tomas.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir una valoración de la función renal.

Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio

El tratamiento puede iniciarse 12 horas después del infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de valsartán de 20 mg dos veces al día, el tratamiento debe ajustarse a un comprimido recubierto de 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas posteriores. La dosis inicial se obtiene dividiendo un comprimido de 40 mg.

La dosis máxima ideal es de 160 mg dos veces al día. En general, se recomienda que a las dos semanas de iniciar el tratamiento, el paciente haya llegado a la dosis de 80 mg dos veces al día y que a los tres meses esté recibiendo la dosis máxima ideal, en función de la tolerabilidad observada durante el ajuste posológico. En caso de hipotensión sintomática o disfunción renal, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis.

El valsartán puede usarse junto con otros tratamientos administrados después de un infarto de miocardio, como trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes o estatinas.

La evaluación de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

NOTA válida para todas las indicaciones**:** no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal o con insuficiencia hepática que no sea de origen biliar y no se acompañe de colestasis.

Uso en niños y adolescentes

No se han establecido la inocuidad y la eficacia de Diovan en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Modo de administración

Comprimidos recubiertos: Diovan puede tomarse a un horario diferente del de las comidas, con un poco de agua.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA) con ARA, IECA o aliskireno: con respecto a una monoterapia, la coadministración de ARA –incluido Diovan– con otros fármacos que actúan en el SRA se asocia con un aumento de la incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y el equilibrio electrolítico en los pacientes que reciben Diovan junto con otros fármacos que actúan en el SRA (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En pacientes con disfunción renal grave (FG < 30 ml/min) debe evitarse la coadministración de ARA –incluido Diovan– o de IECA con el aliskireno (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de ARA –incluido Diovan– o de IECA con el aliskireno (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Potasio: la coadministración de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, sucedáneos de la sal que contienen potasio u otros fármacos que pueden incrementar las concentraciones de potasio (heparina, etc.) puede aumentar las concentraciones séricas de potasio y, en pacientes con insuficiencia cardíaca, las de creatinina. Si se considera necesario administrarlos junto con Diovan, es aconsejable supervisar el potasio sérico.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE**),** incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensivo.
Por otra parte, en los ancianos con hipovolemia (incluyendo los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede elevar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda supervisar la función renal al iniciar o modificar el tratamiento en los pacientes que están recibiendo valsartán y AINE de manera concomitante.

Litio: se han notificado elevaciones reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio tras la coadministración con IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluido Diovan. En consecuencia, en caso de coadministración se recomienda una estricta supervisión de las concentraciones séricas de litio. Si se coadministra con un diurético, Diovan podría elevar aún más el riesgo de toxicidad por litio.

Transportadores*:* Los resultados de un estudio *in vitro* con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de captación de OATP1B1 y del transportador hepático de expulsión de MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de captación (por ejemplo, rifampicina, ciclosporina) o del transportador de expulsión (ritonavir) puede elevar la exposición sistémica al valsartán.

No se han observado interacciones farmacológicas de trascendencia clínica. Los compuestos que se han estudiado en los ensayos clínicos comprenden la cimetidina, la warfarina, la furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la hidroclorotiazida, el amlodipino y la glibenclamida.

Dado que el valsartán no se metaboliza en una proporción significativa, no se prevén interacciones farmacológicas de trascendencia clínica en forma de inducciones o

inhibiciones metabólicas del sistema del citocromo P450. Aunque el valsartán se une considerablemente a las proteínas plasmáticas, los estudios *in vitro* no han revelado ninguna interacción a este nivel con una serie de moléculas que también muestran un alto grado de unión a las proteínas, como el diclofenaco, la furosemida y la warfarina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Mujeres en edad de procrear

Como ocurre con cualquier otro fármaco que actúa directamente en el SRAA, Diovan no debe utilizarse en las mujeres en edad de procrear. Los profesionales sanitarios que prescriben fármacos que actúan en el SRAA deben informar a las mujeres en edad de procrear del riesgo que puede entrañar tomarlos durante el embarazo.

Embarazo

Como todos los fármacos que actúan directamente en el SRAA, Diovan no debe emplearse durante el embarazo (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no puede excluirse un riesgo para el feto. Se ha informado que la exposición intrauterina a los IECA (grupo específico de fármacos que actúan en el SRAA) durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo causa lesiones y muertes fetales. Asimismo, según datos retrospectivos, el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con un riesgo de anomalías congénitas. Se han comunicado casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal del neonato en mujeres embarazadas que tomaron accidentalmente el valsartán. Si se detecta el embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse el tratamiento con Diovan lo antes posible (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Lactancia

No se sabe si el valsartán se excreta en la leche materna. Sin embargo, como se excreta en la leche de ratas, no es aconsejable usar Diovan durante la lactancia.

Fecundidad

Se carece de información sobre los efectos de Diovan en la fecundidad humana. Estudios en ratas no mostraron efectos del valsartán en la fecundidad (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Una sobredosis de Diovan puede ocasionar una hipotensión acentuada que podría conducir a un descenso del nivel de consciencia y a un colapso circulatorio o shock. Si la ingestión es reciente debe inducirse el vómito. En caso contrario, el tratamiento habitual es una infusión i.v. de solución salina isotónica.

Es poco probable que se pueda eliminar el valsartán por hemodiálisis.

Propiedades farmacodinámicas:

La hormona activa del SRAA es la angiotensina II, que se sintetiza a partir de la angiotensina I por la acción de la ECA. La angiotensina II se une a receptores específicos situados en las membranas celulares de diversos tejidos. Tiene efectos fisiológicos muy diversos, en particular participa directa e indirectamente en la regulación de la tensión arterial. Por ser un vasoconstrictor potente, la angiotensina II provoca una respuesta vasopresora directa. Además, favorece la retención de sodio y estimula la secreción de aldosterona.

Diovan (valsartán) es un potente antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (Ang II) que actúa por vía oral y que ejerce un efecto selectivo en los receptores del subtipo AT_1 responsables de los efectos conocidos de la angiotensina II. El aumento de las concentraciones plasmáticas de la Ang II tras el antagonismo de los receptores AT_1 por parte del valsartán puede estimular los receptores AT_2 no antagonizados, lo que parece contrarrestar el efecto de los receptores AT_1. El valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial de los receptores AT_1 y tiene una afinidad mucho mayor (unas 20.000 veces) por éstos que por los receptores AT_2.

El valsartán no inhibe la ECA, también conocida como cininasa II, que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradicinina. Dado que no tienen efecto sobre la ECA y no potencian ni la bradicinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II provoquen tos. En ensayos clínicos que compararon el valsartán con un IECA, la incidencia de tos seca fue significativamente más baja ($p < 0,05$) entre los pacientes tratados con el valsartán que entre los tratados con un IECA (2,6% frente al 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un IECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibían el valsartán y el 19,0% de los que recibían un diurético tiazídico tuvieron tos, frente al 68,5% de los tratados con un IECA ($p < 0,05$). El valsartán no antagoniza ni se une a otros receptores hormonales o canales iónicos importantes en la regulación cardiovascular.

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

Absorción

Tras la administración del valsartán solo por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2-4 horas. Su biodisponibilidad absoluta media es del 23%. Cuando el valsartán se administra con alimentos, el área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas en función del tiempo se reduce un 48%, aunque transcurridas unas 8 horas desde la última dosis, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares entre el grupo que lo toma con alimentos y el que lo toma en ayunas. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, por lo que el valsartán puede administrarse con alimentos o sin ellos.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución del valsartán en el estado de equilibrio es de aproximadamente 17 litros, lo cual indica que el valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. El valsartán se une en una gran proporción a las proteínas séricas (94–97%), fundamentalmente a la seroalbúmina.

Biotransformación

El valsartán no es sometido a un grado importante de biotransformación ya que sólo el 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxi en el plasma, aunque en bajas concentraciones (menos del 10% del AUC del valsartán) y sin actividad farmacológica.

Eliminación

La cinética del valsartán sigue una función de disminución multiexponencial ($t½\alpha$ <1 h y $t½ß$ de aproximadamente 9 h). El valsartán se elimina principalmente por vía fecal (83% de la dosis) y urinaria (alrededor del 13% de la dosis), sobre todo en forma de fármaco inalterado. Tras la administración intravenosa, la depuración plasmática del valsartán es de aproximadamente 2 litros/hora y la depuración renal de 0,62 litros/hora (aproximadamente 30% de la depuración total). La semivida del valsartán es de 6 horas.

La farmacocinética del valsartán es lineal en el intervalo de dosis estudiado. La cinética del valsartán no varía con la administración repetida, y la acumulación es escasa cuando se toma una vez al día. Las concentraciones plasmáticas son similares en varones y en mujeres.

El tiempo medio transcurrido hasta la concentración máxima y la semivida de eliminación del valsartán en los pacientes con insuficiencia cardíaca son similares a los observados en voluntarios sanos. Los valores del AUC y la $C_{máx}$ del valsartán aumentan linealmente y son casi proporcionales a la dosis dentro del intervalo posológico clínico (entre 40 y 160 mg dos veces al día). La media del factor de acumulación del valsartán es de 1,7 aproximadamente y su depuración aparente después de la administración oral de alrededor de 4,5 litros/hora. La edad no altera la depuración aparente en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (edad igual o superior a 65 años)

En algunos ancianos, la exposición sistémica al valsartán ha sido un poco más elevada que en sujetos jóvenes, pero esto no ha revestido importancia clínica.

Disfunción renal

Como cabe esperar en el caso de un fármaco cuya depuración renal representa sólo el 30% de la depuración plasmática total, no se ha observado una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al valsartán. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes sometidos a diálisis. Sin embargo, el valsartán se une en una gran proporción a las proteínas plasmáticas, por lo que es poco probable que se elimine por diálisis.

Disfunción hepática

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se excreta por la bilis, fundamentalmente como fármaco inalterado. El valsartán no sufre una biotransformación importante y, como es de prever, la exposición sistémica al valsartán no se correlaciona con el grado de disfunción hepática. Por consiguiente, no se necesita ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática que no sea de origen biliar y no se acompañe de colestasis. Se ha observado que el AUC del valsartán es aproximadamente dos veces mayor en los pacientes con cirrosis biliar o colestasis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ENSAYOS CLÍNICOS

Hipertensión arterial

La administración de Diovan a pacientes hipertensos reduce la tensión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, el efecto antihipertensivo de una dosis oral única comienza en las 2 horas siguientes a la toma, y la máxima reducción de la tensión arterial se logra a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante las 24 horas posteriores a la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial se alcanza generalmente en 2-4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado con todas las dosis. Al administrarlo junto con la hidroclorotiazida se logra una reducción adicional significativa de la tensión arterial.

La retirada repentina de Diovan no se ha acompañado de hipertensión de rebote ni de otros acontecimientos adversos clínicos.

En estudios de administración de dosis múltiples en pacientes hipertensos, el valsartán no tuvo efectos notorios en el colesterol total, los triglicéridos en ayunas, la glucemia en ayunas o el ácido úrico.

Insuficiencia cardíaca

Hemodinamia y neurohormonas. En dos ensayos de corta duración sobre el tratamiento crónico se determinaron la hemodinamia y las neurohormonas plasmáticas en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II–IV de la NYHA y presión pulmonar de enclavamiento >15 mm Hg. En uno de los ensayos, en el que participaron pacientes que recibían un tratamiento crónico con IECA, la administración de dosis únicas y múltiples de valsartán junto con el IECA mejoró la hemodinamia, incluidas la presión pulmonar de enclavamiento (PPE), la presión diastólica de la arteria pulmonar (PDAP) y la tensión arterial sistólica (TAS). Después de 28 días de tratamiento se observaron descensos de la aldosterona plasmática (AP) y la noradrenalina plasmática (NAP). En el segundo ensayo, en el que sólo participaron pacientes que no habían recibido un IECA durante al menos 6 meses antes del reclutamiento, después de 28 días de tratamiento el valsartán mejoró significativamente la PPE, la resistencia vascular sistémica (RVS), el gasto cardíaco (GC) y la TAS. En el ensayo a largo plazo sobre el valsartán en la insuficiencia cardíaca (Val-HeFT), la noradrenalina plasmática y el péptido natriurético cerebral (PNC) descendieron significativamente respecto a los valores iniciales en el grupo del valsartán en comparación con el grupo placebo.

Morbilidad y mortalidad. El ensayo clínico multinacional Val-HeFT, con un diseño aleatorizado y controlado, comparó los efectos del valsartán y del placebo sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II de la NYHA (62%), de clase III (36%) y de clase IV (2%) que estaban recibiendo un tratamiento convencional y tenían una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) <40% y un diámetro diastólico interno del ventrículo izquierdo (DDIVI) >2,9 cm/m^2. Participaron en el ensayo 5010 pacientes de 16 países que fueron asignados aleatoriamente a recibir valsartán o un placebo además del resto de los tratamientos pertinentes como IECA (93%), diuréticos (86%), digoxina (67%) y betabloqueantes (36%). La duración media del seguimiento fue de aproximadamente dos años. La dosis diaria media de Diovan en el ensayo Val-HeFT fue de 254 mg. El estudio tenía dos variables principales: la mortalidad por cualquier causa (tiempo transcurrido hasta el fallecimiento) y la morbilidad debida a la insuficiencia cardíaca (tiempo hasta el primer episodio), definida como muerte, paro cardíaco con reanimación, hospitalización por insuficiencia cardíaca o necesidad de administrar por vía intravenosa fármacos inotrópicos o vasodilatadores durante cuatro horas o más, sin hospitalización. La mortalidad por cualquier causa fue similar en los grupos del valsartán y del placebo. La reducción de la morbilidad con el valsartán fue significativa (13,2%) en comparación con el placebo. El principal beneficio fue una reducción del riesgo del 27,5% para el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los beneficios más notables se registraron en los pacientes que no recibían ni un IECA ni un betabloqueante. Sin embargo, la reducción del riesgo observada en los pacientes que recibían una triterapia con un betabloqueante, un IECA y el valsartán fue inferior a la registrada con el placebo. No obstante, ha disminuido la preocupación respecto a la triterapia a raíz de ulteriores ensayos clínicos como VALIANT (véase el apartado sobre pacientes que han sufrido un infarto de miocardio), en los que no se observó un aumento de la mortalidad en estos pacientes.

Tolerancia al esfuerzo y capacidad de esfuerzo. Se empleó el Protocolo de Naughton modificado para determinar los efectos del valsartán, asociado con el tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca, sobre la tolerancia al esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II–IV de la NYHA que presentaban disfunción ventricular izquierda (FEVI ≤40%). El tiempo de esfuerzo aumentó en todos los grupos de tratamiento respecto a los valores iniciales. El aumento medio del tiempo de esfuerzo respecto a los valores iniciales fue mayor en los grupos tratados con el valsartán que en los que recibieron

el placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las mejorías más notables correspondieron al subgrupo de pacientes no tratados con IECA, en el que el aumento medio del tiempo de esfuerzo fue dos veces mayor con el valsartán que con el placebo. Se utilizó la prueba de marcha de seis minutos para comparar los efectos del valsartán y del enalapril sobre la capacidad de esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II y III de la NYHA y una FEVI ≤45% que habían estado recibiendo un IECA durante al menos 3 meses antes de incorporarse al estudio. El valsartán, en dosis de 80 mg a 160 mg una vez al día, fue al menos tan eficaz como el enalapril en dosis de 5 mg a 10 mg dos veces al día en lo relativo a la capacidad de esfuerzo, según los resultados de la prueba de marcha de seis minutos en pacientes anteriormente estabilizados con un IECA y que cambiaron directamente al tratamiento con el valsartán o el enalapril.

Clase de la escala funcional de la NYHA, signos y síntomas, calidad de vida, fracción de expulsión. En el ensayo Val-HeFT, comparados con el grupo placebo, los pacientes tratados con el valsartán mostraron una mejoría significativa de la clasificación de la escala funcional de la NYHA y de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca como disnea, cansancio, edema y estertores. Los pacientes que recibieron el valsartán mostraron una mejor calidad de vida que los que recibieron el placebo, como puso de manifiesto la variación entre el comienzo y el final del estudio de la puntuación sobre calidad de vida del cuestionario “Vivir con insuficiencia cardíaca” de Minnesota. En los pacientes tratados con el valsartán, la fracción de expulsión aumentó significativamente y el DDIVI se redujo significativamente entre el comienzo y el final del estudio en comparación con el placebo.

Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio

En el ensayo multinacional VALIANT (**VAL**sartan **I**nAcute myocardiali**N**farc**T**ion– Valsartán en el infarto agudo de miocardio), con un diseño aleatorizado, controlado y con doble enmascaramiento, participaron 14.703 pacientes con infarto agudo de miocardio y signos, síntomas o hallazgos radiológicos de insuficiencia cardíaca congestiva o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión ≤ 40% en la ventriculografía isotópica o ≤ 35% en la ecocardiografía o la ventriculografía de contraste). Entre 12 horas y 10 días después de la aparición de los síntomas de infarto de miocardio, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente entre tres grupos de tratamiento: el grupo del valsartán (con ajuste de la dosis desde 20 mg dos veces al día hasta la mayor dosis tolerada, sin superar la máxima de 160 mg dos veces al día), el grupo del IECA captopril (con ajuste de la dosis desde 6,25 mg tres veces al día hasta la mayor dosis tolerada, sin superar la máxima de 50 mg tres veces al día) y el grupo de la biterapia con el valsartán y el captopril. En el grupo de la biterapia, se ajustó la dosis de valsartán desde 20 mg dos veces al día hasta la mayor dosis tolerada, sin superar la máxima de 80 mg dos veces al día, mientras que la dosis de captopril fue la misma que en la monoterapia. El tratamiento duró una media de dos años. La dosis diaria media de Diovan en el grupo de la monoterapia fue de 217 mg. Al comienzo del estudio, el tratamiento comprendía ácido acetilsalicílico (91%), betabloqueantes (70%), IECA (40%), trombolíticos (35%) y estatinas (34%). El 69% de la población estudiada era de sexo masculino, el 94% era de raza blanca y el 53% tenía 65 años o más. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa.

El valsartán fue al menos tan eficaz como el captopril para reducir la mortalidad por cualquier causa tras un infarto de miocardio. La mortalidad por cualquier causa fue similar en los grupos del valsartán (19,9%), del captopril (19,5%) y de la biterapia con el valsartán y el captopril (19,3%). El valsartán logró asimismo retrasar y reducir los siguientes acontecimientos: mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, recidiva del infarto de miocardio, paro cardíaco con reanimación y accidente cerebrovascular no mortal (variable compuesta secundaria).

Dado que se trataba de un ensayo comparativo con un fármaco de referencia (captopril), se llevó a cabo otro análisis de la mortalidad por cualquier causa para estimar cuál habría sido la eficacia del valsartán frente al placebo. Basándose en los resultados de ensayos clínicos

de referencia anteriores sobre el infarto de miocardio –SAVE, AIRE y TRACE– se calculó que el valsartán mantenía el 99,6% del efecto del captopril (IC del 97,5% = 60–139%). La coadministración del valsartán y del captopril no tuvo más efectos beneficiosos que el captopril en monoterapia. No hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa en función de la edad, el sexo, la raza, los tratamientos existentes al comienzo del estudio o la enfermedad subyacente.

No se observaron diferencias en la mortalidad por cualquier causa ni en la mortalidad o la morbilidad cardiovasculares cuando se administraron betabloqueantes junto con la biterapia de valsartán y captopril, o el valsartán y el captopril en monoterapia. Fuera cual fuera el tratamiento del estudio, la mortalidad fue mayor en el grupo que no recibió un betabloqueante, lo que confirmó el conocido efecto beneficioso de los betabloqueantes en esta población. Asimismo, en los pacientes tratados con betabloqueantes se mantuvieron los efectos beneficiosos de la biterapia con el valsartán y el captopril y de las monoterapias con el valsartán o el captopril.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano en los estudios convencionales de toxicidad, genotoxicidad, actividad cancerígena y efectos sobre la fecundidad.

Farmacología de seguridad y toxicidad a largo plazo

En los diferentes ensayos preclínicos de toxicidad que se efectuaron en varias especies animales, no se encontraron resultados que prohibieran el uso de dosis terapéuticas del valsartán en el ser humano. En los ensayos de toxicidad preclínica, la administración de dosis elevadas de valsartán a ratas (de 200 a 600 mg/kg de peso corporal al día) redujo los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y alteró la hemodinamia renal (leves aumentos del nitrógeno ureico en sangre, así como hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis administradas a ratas (de 200 y 600 mg/kg/día) son, en mg/m^2, aproximadamente 6 y 18 veces mayores que la máxima dosis recomendada para el ser humano (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). En titíes que recibieron dosis comparables, las alteraciones fueron similares aunque más pronunciadas, sobre todo las renales que evolucionaron a nefropatía acompañada de elevaciones del nitrógeno de urea en sangre y de la creatinina. Ambas especies presentaron asimismo hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que todas las alteraciones se deben al efecto farmacológico del valsartán, que da lugar a hipotensión prolongada, sobre todo en los titíes. La hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece revestir importancia para el ser humano al usar las dosis terapéuticas recomendadas.

Toxicidad en la reproducción

El valsartán no comportó ninguna reacción adversa en cuanto a la función reproductora de las ratas hembras o machos en dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. En estudios sobre el desarrollo embriofetal (Segmento II) en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada con toxicidad materna en ratas con dosis de valsartán de 600 mg/kg/día y en conejos con dosis de 10 mg/kg/día. En un estudio sobre el desarrollo perinatal y posnatal (Segmento III), las crías de ratas que recibieron 600 mg/kg durante el último trimestre y durante la lactancia mostraron una pequeña reducción de la tasa de supervivencia y un ligero retraso del desarrollo (véase el apartado MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD). Los principales hallazgos de toxicidad preclínica se atribuyen a la acción farmacológica del compuesto y no se ha constatado que tengan trascendencia clínica.

Poder mutágeno

El valsartán estuvo exento de poder mutágeno tanto en los genes como en los cromosomas en los estudios realizados con diversas pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

Poder cancerígeno

No hubo indicio alguno de poder cancerígeno al administrar el valsartán junto con el alimento a ratones y ratas durante 2 años en dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día, respectivamente.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de mayo de 2015.