

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 blísteres 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 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la hipertensión en adultos y en niños y adolescentes de 6 a 18 años.

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 - Farmacodinamia).

Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio

Diovan está indicado para mejorar la supervivencia después de un infarto de miocardio en adultos 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 - Farmacodinamia).

Adultos hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa (TAG) y un elevado riesgo cardiovascular

Diovan está indicado, como complemento de las modificaciones del estilo de vida, para retrasar la progresión a diabetes de tipo 2 en adultos hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular (véase el apartado Farmacología clínica - Farmacodinamia).

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 bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) –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 y/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 decúbito supino y, si es necesario, administrar una infusión i.v. de solución salina isotónica. 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 al 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 BRA –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 –

Farmacocinética). 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 inhibidores de la ECA o con antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria o azotemia 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 inhibidor de la ECA, un betabloqueante y el valsartán (véase el apartado Farmacología Clínica – Farmacodinamia).

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 inhibidores de la ECA. 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 BRA –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)).

Población pediátrica

Pacientes con disfunción renal

No se ha estudiado el uso del valsartán en pacientes pediátricos cuya filtración glomerular es <30 ml/min/1.73 m² ni en pacientes pediátricos dializados, por lo que no se recomienda en estas poblaciones. No es necesario ajustar la dosis en pacientes pediátricos cuya filtración glomerular es >30 ml/min/1.73 m² (véase el apartado Farmacología Clínica – Farmacocinética). Es preciso vigilar estrechamente la función renal y el potasio sérico durante el tratamiento con el valsartán, sobre todo en presencia de otras afecciones (fiebre, deshidratación) que podrían alterar la función renal.

Pacientes con disfunción hepática

Como en los adultos, se requiere un cuidado particular al administrar el valsartán a pacientes pediátricos con trastornos obstructivos biliares (véase el apartado Farmacología Clínica – Farmacocinética). Es escasa la experiencia clínica con Diovan en pacientes pediátricos con disfunción hepática leve a moderada.

Efectos indeseables:

En los ensayos clínicos controlados en adultos 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 ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$), incluidos los casos aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las RA 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” relacionadas con datos de laboratorio, aparecen con una frecuencia “desconocida”

Tabla 1 Reacciones adversas en la hipertensión

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia desconocida	Descenso de la hemoglobinemia, descenso del hematocrito, neutrocitopenia, trombocitopenia.
Trastornos inmunitarios	
Frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia desconocida	Elevación del potasio sérico.
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuente	Vértigo.
Trastornos vasculares	
Frecuencia desconocida	Vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente	Tos.
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente	Dolor abdominal.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia desconocida	Elevación de los parámetros de la función hepática, incluida la bilirrubina sérica.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia desconocida	Edema angioneurótico, exantema, prurito.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Frecuencia desconocida	Mialgia.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia desconocida	Insuficiencia y disfunción renales, aumento de la creatininemia.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Infrecuente	Cansancio.

También se han observado los siguientes acontecimientos durante ensayos clínicos en pacientes hipertensos, independientemente de su asociación causal con el fármaco en investigación: artralgia, astenia, lumbalgia, diarrea, mareos, cefalea, insomnio, disminución de la libido, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores, infecciones víricas.

Adultos hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular

En el ensayo NAVIGATOR, las reacciones adversas al tratamiento con Diovan fueron similares a las notificadas anteriormente en pacientes hipertensos.

Población pediátrica (hipertensión)

El efecto antihipertensivo del valsartán se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados con doble enmascaramiento en los que participaron 561 pacientes pediátricos de 6 a 18 años. No se identificaron diferencias importantes en cuanto a tipo, frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre los pacientes pediátricos de 6 a 18 años y los pacientes adultos estudiados anteriormente.

Los estudios neurocognoscitivos y del desarrollo de pacientes pediátricos de 6 a 16 años no revelaron efectos adversos de importancia clínica después de un periodo de tratamiento con Diovan de hasta un año.

En un ensayo aleatorizado con doble enmascaramiento en el que participaron 90 niños de 1 a 6 años, que fue seguido de una extensión sin enmascaramiento de un año, hubo dos decesos y casos aislados de elevaciones pronunciadas de las transaminasas hepáticas. En un segundo ensayo aleatorizado en 75 niños de 1 a 6 años, no ocurrieron decesos y se observó un caso de elevación pronunciada de las transaminasas hepáticas durante la extensión sin enmascaramiento de un año. Estos casos se registraron en una población con una comorbilidad importante. No se ha establecido una relación causal con Diovan.

Se ha observado hiperpotasemia en niños y adolescentes de 6 a 18 años con nefropatía crónica subyacente.

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 inmunitarios	
Frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Infrecuente	Hiperpotasemia.
Frecuencia desconocida	Elevación del potasio sérico.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Mareos, mareos ortostáticos.
Infrecuente	Síncope, cefalea.
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuente	Vértigo.

Trastornos cardíacos	
Infrecuente	Insuficiencia cardíaca.
Trastornos vasculares	
Frecuente	Hipotensión, hipotensión ortostática.
Frecuencia desconocida	Vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente	Tos.
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente	Náuseas, diarrea.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia desconocida	Elevación de los parámetros de la función hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente	Edema angioneurótico.
Frecuencia desconocida	Exantema, prurito.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Frecuencia desconocida	Mialgia.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente	Insuficiencia y disfunción renales.
Infrecuente	Insuficiencia renal aguda, elevación de la creatininemia.
Frecuencia desconocida	Aumento del nitrógeno ureico en sangre.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Infrecuente	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, neutrocitopenia, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores, infecciones víricas.

Posología y método de administración:

Población adulta

Hipertensión

La dosis recomendada de Diovan es de un comprimido recubierto de 80 mg o 160 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.

Adultos hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular

La dosis inicial recomendada de Diovan es de un comprimido recubierto de 80 mg o 160 mg una vez al día. En los pacientes que comienzan el tratamiento con 80 mg, la dosis debe aumentarse progresivamente en función de la tolerabilidad hasta 160 mg una vez al día. Si no se logra controlar la hipertensión, véase el apartado Posología y Administración – hipertensión.

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.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (hipertensión pediátrica)

Niños y adolescentes de 6 a 18 años

Comprimidos recubiertos con película

La dosis inicial es de un comprimido de 40 mg una vez al día para niños y adolescentes que pesan menos de 35 kg, y de un comprimido de 80 mg una vez al día para los que pesan 35 kg o más. La dosis se ajustará en función de la tensión arterial alcanzada. La tabla a continuación presenta las dosis máximas estudiadas durante los ensayos clínicos.

No se recomienda emplear dosis superiores a las citadas en esta tabla porque no se han estudiado.

	Peso	Dosis máxima estudiada en los ensayos clínicos	
	≥ 18 kg y <35 kg	80 mg	
	≥ 35 kg y < 80 kg	160 mg	
	≥ 80 kg y ≤ 160 kg	320 mg	

Solución oral

Para los niños y adolescentes que no pueden tomar comprimidos se recomienda el uso de la solución oral de Diovan, con la que se consiguen exposiciones sistémicas y concentraciones plasmáticas máximas de valsartán aproximadamente 1.7 veces y 2.2 veces mayores que con los comprimidos.

La dosis inicial de la solución oral Diovan es de 20 mg una vez al día (aproximadamente 7 ml de solución) para niños y adolescentes que pesan menos de 35 kg, y de 40 mg una vez al día (aproximadamente 13 ml de solución) para los que pesan 35 kg o más. La dosis se ajustará en función de la tensión arterial alcanzada, hasta una dosis máxima de 40 mg de valsartán una vez al día (aproximadamente 13 ml de solución) para niños y adolescentes que pesan menos de 35 kg, y de 80 mg de valsartán (aproximadamente 27 ml de solución) para los que pesan 35 kg o más.

Cambio entre los comprimidos y la solución oral Diovan

Se desaconseja cambiar entre los comprimidos y la solución oral Diovan, a menos que el estado clínico del paciente lo exija.

Si se considera imprescindible cambiar de los comprimidos a la solución oral Diovan por el estado clínico del paciente, la dosis de valsartán deberá ajustarse siguiendo las instrucciones de la tabla a continuación y vigilando estrechamente la tensión arterial. La dosis debe ajustarse en función de la tensión arterial alcanzada y la tolerabilidad.

Comprimidos	Solución	
Dosis de valsartán	Dosis de valsartán que debe usarse al cambiar a la solución oral	Volumen administrado
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	No se recomienda el uso de la solución porque se necesitaría un volumen excesivo	No procede

Si se considera imprescindible cambiar de la solución oral a los comprimidos Diovan por el estado clínico del paciente, inicialmente deberá administrarse la misma dosis en miligramos. Posteriormente se medirá frecuentemente la tensión arterial porque la dosis podría ser insuficiente, ajustándola nuevamente en función de la tensión arterial alcanzada y la tolerabilidad.

Niños menores de 6 años

Los datos disponibles al respecto figuran en las secciones “Reacciones adversas”, “Farmacología clínica” y “Ensayos clínicos”. Sin embargo, no se han confirmado la inocuidad y la eficacia de Diovan en niños menores de 6 años.

Insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio reciente en la población pediátrica

Diovan no se recomienda para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio reciente en niños y adolescentes menores de 18 años dado que son escasos los datos sobre su inocuidad y eficacia en esta población.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película Diovan pueden 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 BRA, IECA o aliskireno: con respecto a una monoterapia, la coadministración de BRA –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 BRA –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 BRA –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 o sucedáneos de la sal que contienen potasio 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.

Antinflamatorios 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 su efecto antihipertensivo. Por otra parte, en los ancianos, los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o aquellos 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 inhibidores de la ECA 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 (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.

Población pediátrica

En niños y adolescentes hipertensos, en quienes son frecuentes las anomalías renales subyacentes, se recomienda precaución al coadministrar el valsartán con otras sustancias que inhiben el sistema de renina-angiotensina-aldosterona ya que pueden ocurrir elevaciones del potasio sérico. En estos pacientes debe vigilarse estrictamente la función renal y el potasio sérico.

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 que desean embarazarse. 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 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 inhibidores de la ECA (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 inhibidores de la ECA 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

Se desconoce 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:

Como ocurre con otros antihipertensores, es aconsejable tener precaución al conducir o manejar máquina

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 AT₁ responsables de los efectos conocidos de la angiotensina II. El aumento de las concentraciones plasmáticas de la Ang II tras el bloqueo de los receptores AT₁ por parte del valsartán puede estimular los receptores AT₂ no bloqueados, lo que parece contrarrestar el efecto de los receptores AT₁. El valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial de los receptores AT₁ y tiene una afinidad mucho mayor (unas 20 000 veces) por éstos que por los receptores AT₂.

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 inhibidor de la ECA, 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 inhibidor de la ECA (2,6% frente al 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, 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 inhibidor de la ECA ($p < 0,05$). El valsartán no bloquea 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 hidroxilo 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 ($t_{1/2\alpha} < 1$ hora y $t_{1/2\beta}$ de aproximadamente 9 horas). 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_{max} 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

Ancianos

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).

Población pediátrica

En un estudio de 26 pacientes pediátricos hipertensos de 1 a 16 años que recibieron una sola dosis de una suspensión de valsartán (media de 0,9 a 2 mg/kg, con una dosis máxima de 80 mg), la depuración del valsartán (litros/hora/kg) fue comparable en todo el intervalo de edades de 1 a 16 años y similar a la de adultos que tomaron la misma formulación (véase el apartado Advertencias y Precauciones en pacientes pediátricos).

Ensayos clínicos

Hipertensión

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 inhibidores de la ECA, la administración de dosis únicas y múltiples de valsartán junto con el inhibidor de la ECA 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 inhibidor de la ECA 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/m². 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 inhibidores de la ECA (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 inhibidor de la ECA ni un betabloqueante. Sin embargo, la reducción del riesgo observada en los pacientes que recibían una triterapia con un betabloqueante, un inhibidor de la ECA 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 inhibidores de la ECA, 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 $\leq 45\%$ que habían estado recibiendo un inhibidor de la ECA 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 inhibidor de la ECA 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 DDIV 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 (*VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion*), 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 $\leq 40\%$ en la ventriculografía isotópica o $\leq 35\%$ 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 inhibidor de la ECA 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%), inhibidores de la ECA (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.

Adultos hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular

El ensayo clínico NAVIGATOR (*Nateglinide And Valsartan Impaired Glucose Tolerance Outcome Research* – Investigación de los resultados del tratamiento con nateglinida y valsartán en pacientes con tolerancia anormal a la glucosa) fue un estudio multinacional, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, con ajuste forzoso de la dosis y un diseño factorial de 2 x 2, en el que 9306 pacientes con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular fueron distribuidos aleatoriamente entre cuatro grupos: placebo, valsartán (dosis de 80 mg al día ajustada progresivamente a 160 mg una vez al día en función de la tolerabilidad), nateglinida (derivado de la D-fenilalanina con actividad insulínica), y asociación de nateglinida y valsartán, además de modificaciones del estilo de vida. La mediana del periodo de observación del posible desarrollo de diabetes fue de 5 años. La población estudiada incluía un 49% de varones, un 43% de pacientes mayores de 65 años y un 83% de sujetos de raza blanca. Los factores de riesgo cardiovasculares más frecuentes al principio del estudio consistían en hipertensión (78%) y dislipidemia (45%), y la mayoría de estos pacientes recibía un tratamiento antihipertensivo o hipolipemiente, respectivamente. El 24% de los pacientes padecía una afección cardiovascular confirmada, siendo más frecuentes los diagnósticos de infarto de miocardio previo (12%) y angina de pecho con cardiopatía isquémica multivaso documentada (9%). Durante el estudio, el 56% de los pacientes utilizó hipolipemiantes y el 55% antitrombóticos.

El estudio incluyó tres covariables principales: 1) desarrollo de diabetes; 2) variable cardiovascular compuesta amplia (muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, hospitalización debida a insuficiencia cardíaca, revascularización arterial u hospitalización debida a angina inestable); 3) variable cardiovascular compuesta básica, que excluía la angina inestable y la revascularización arterial.

Mientras que se registró una reducción estadísticamente significativa del 14% del riesgo de progresión a diabetes en los pacientes tratados con el valsartán que también introdujeron modificaciones en su estilo de vida, hubo un efecto neutro en las variables cardiovasculares compuestas básica y amplia. Estos efectos se observaron constantemente tanto en el amplio subgrupo de pacientes hipertensos como en los subgrupos definidos por criterios de edad, sexo y raza. Dado el reducido número de pacientes de raza negra, los resultados registrados en este subgrupo deben interpretarse con precaución.

Se observó asimismo una reducción significativa del riesgo de desarrollo de microalbuminuria en los pacientes tratados con el valsartán frente a los pacientes que recibieron otro tratamiento [5,8% frente al 8,4%; razón de riesgos instantáneos: 0,68; IC del 95% (0,573; 0,800); $p < 0.0001$].

Población pediátrica (hipertensión)

El efecto antihipertensivo del valsartán se evaluó en cuatro ensayos clínicos aleatorizados con doble enmascaramiento en los que participaron 561 pacientes pediátricos de 6 a 18 años y 165 de 1 a 6 años. Los trastornos renales y urinarios, así como la obesidad, fueron las enfermedades subyacentes más comunes que posiblemente contribuyeron a la hipertensión de los niños y adolescentes incluidos en estos estudios.

Experiencia clínica en niños y adolescentes de 6 años o más

En un ensayo clínico en el que participaron 261 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años, los que pesaban <35 kg recibieron diariamente un comprimido de 10, 40 o 80 mg de valsartán (dosis baja, intermedia y alta), y los que pesaban ≥35 kg un comprimido diario de 20, 80 y 160 mg de valsartán (dosis baja, intermedia y alta). Al cabo de 2 semanas, el valsartán redujo la tensión arterial tanto sistólica como diastólica en función de la dosis. Globalmente, las tres dosis de valsartán (bajo, intermedia, alta) redujeron de manera significativa la tensión arterial sistólica (8, 10 y 12 mmHg con respecto a los valores iniciales, respectivamente). Los pacientes fueron aleatorizados nuevamente para seguir recibiendo la misma dosis de valsartán o bien para cambiar a un placebo. En los que continuaron con las dosis intermedia y alta de valsartán, la tensión arterial sistólica alcanzó valores mínimos 4 y 7 mmHg más bajos que en los que cambiaron al placebo. La tensión arterial sistólica mínima de los que siguieron recibiendo la dosis baja de valsartán fue similar a la de los que cambiaron al placebo. De manera general, el efecto antihipertensivo del valsartán en función de la dosis fue constante en todos los subgrupos demográficos.

En otro ensayo clínico que abarcó 300 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 18 años, los que resultaron elegibles fueron aleatorizados para recibir comprimidos de valsartán o de enalapril durante 12 semanas. Los niños que pesaban entre ≥18 kg y <35 kg recibieron 80 mg de valsartán o 10 mg de enalapril, aquellos entre ≥35 kg y <80 kg recibieron 160 mg de valsartán o 20 mg de enalapril y los ≥80 kg recibieron 320 mg de valsartán o 40 mg de enalapril. Las reducciones de la tensión arterial sistólica fueron comparables entre el valsartán (15 mmHg) y el enalapril (14 mmHg) (análisis de no inferioridad: $p < 0.0001$). Se obtuvieron resultados uniformes en cuanto a la tensión arterial diastólica, con reducciones de 9.1 mmHg y 8.5 mmHg con el valsartán y el enalapril, respectivamente.

Experiencia clínica en niños menores de 6 años

Se realizaron dos ensayos clínicos en pacientes de 1 a 6 años (90 y 75 pacientes, respectivamente). En estos ensayos no participó ningún niño menor de 1 año. El primer ensayo confirmó la eficacia del valsartán frente al placebo, pero fue imposible demostrar una relación entre la respuesta y la dosis. En el segundo ensayo, la administración de dosis más elevadas de valsartán produjo mayores reducciones de la tensión arterial, pero esta tendencia no fue estadísticamente significativa y la diferencia con respecto al placebo tampoco fue significativa. Debido a estos resultados contradictorios, no se recomienda el valsartán en este grupo de edad (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Datos sobre toxicidad preclínica

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) redujo los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y alteró la hemodinamia renal (leves aumentos de la urea plasmática, 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/m², 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 títiles que recibieron dosis comparables, las alteraciones fueron similares aunque más pronunciadas, sobre todo las renales que evolucionaron a nefropatía acompañada de

elevaciones de la urea y 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. En estudios sobre el desarrollo embriofetal (Segment II) en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada con toxicidad materna en ratas con dosis de valsartán ≥ 200 mg/kg/día y en conejos con dosis ≥ 10 mg/kg/día. En un estudio sobre el desarrollo perinatal y posnatal (Segment 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.

No se han observado signos de poder mutágeno, clastógeno o teratógeno en ratas, ni de poder cancerígeno en ratones y ratas.

Población pediátrica

En ratas recién nacidas y en ratas jóvenes, la administración del 7º al 70º día posnatal de dosis orales diarias de valsartán de tan sólo 1 mg/kg/día (equivalentes a aproximadamente un 10-35% de la dosis máxima recomendada para uso pediátrico [4 mg/kg/día] basándose en la exposición sistémica), produjo daño renal persistente e irreversible. Los efectos mencionados antes representan una exageración del efecto farmacológico previsible de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y de los bloqueadores de tipo 1 de la angiotensina II; tales efectos se observan en ratas si éstas reciben el tratamiento en los primeros 13 días de vida. Este periodo coincide con la 36ª semana de gestación en el ser humano, que podría ocasionalmente prolongarse hasta la 44ª semana después de la concepción. Las ratas jóvenes del estudio recibieron el valsartán hasta el día 70, periodo durante el cual no pueden excluirse efectos en la maduración renal (4-6 semanas del periodo posnatal). La maduración renal funcional constituye un proceso constante durante el primer año de vida del ser humano; en consecuencia, no puede descartarse un efecto de importancia clínica en niños <1 año de edad, mientras que los datos preclínicos no indican cuestiones de seguridad en niños mayores de 1 año.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de julio de 2014