

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diován 3 mg/ml solución oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 3 mg de valsartán.

#### Excipientes:

Cada ml de solución contiene 0,3 g de sacarosa, 1,22 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218) y 5 mg de poloxámero (188).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes de 1 a menos de 18 años de edad.

#### 4.2. Posología y forma de administración

.

#### Posología

Se recomienda administrar Diován solución oral a niños y adolescentes que no puedan tragar los comprimidos. La exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de valsartán son aproximadamente 1,7 y 2,2 veces mayores con la solución que con los comprimidos.

#### Niños de 1 a menos de 6 años de edad

La dosis habitual de inicio es 1 mg/kg una vez al día. En la siguiente tabla se muestra el volumen de Diován solución oral que corresponde a algunas dosis seleccionadas.

| Peso del niño | Dosis de valsartán (para la dosis habitual de inicio de 1 mg/kg) | Volumen of Diován solución oral |
|---------------|--|---------------------------------|
| 10 kg         | 10 mg  | 3,5 ml                          |
| 15 kg         | 15 mg  | 5,0 ml                          |
| 20 kg         | 20 mg  | 6,5 ml                          |
| 25 kg         | 25 mg  | 8,5 ml                          |
| 30 kg         | 30 mg  | 10 ml                           |

En ciertos casos puede considerarse una dosis de inicio más alta de 2 mg/kg cuando se necesite una reducción rápida de la presión arterial. La dosis debe ajustarse basándose en la respuesta de la presión arterial y la tolerabilidad hasta una dosis máxima de 4 mg/kg una vez al día. Dosis mayores a 4 mg/kg no han sido estudiadas en niños entre 1 y menos de 6 años de edad.

Al alcanzar los seis años de edad se recomienda la transición a la posología para niños de 6-17 años de edad. Sin embargo, algunos niños pueden recibir una dosis de valsartán mayor a la recomendada para niños de 6-17 años de edad. Si esta dosis es bien tolerada, la dosis puede mantenerse bajo un estrecho control de la presión arterial y la tolerabilidad.

#### Niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años de edad

La dosis inicial de Diován solución oral es de 20 mg (que equivalen a 7 ml de solución) una vez al día en niños y adolescentes cuyo peso corporal sea inferior a 35 kg y 40 mg (que equivalen a 13 ml de solución) una vez al día para aquellos cuyo peso corporal sea de 35 kg o más. La dosis debería ajustarse en función de la respuesta de la presión arterial hasta un máximo de 40 mg de valsartán una vez al día (que equivalen a 13 ml de solución) para niños y adolescentes con un peso corporal inferior a 35 kg y 80 mg valsartán (que equivalen a 27 ml de solución) para niños y adolescentes con un peso corporal de 35 kg o superior. En niños que ya hayan recibido valsartán antes de los seis años de edad, ver la posología para niños de 1 a menos de 6 años de edad.

#### Intercambio entre Diovan comprimidos y Diován solución oral

A no ser que sea clínicamente necesario, no se recomienda cambiar el tratamiento con Diován comprimidos a Diován solución oral.

Si por razones clínicas se considera imprescindible el cambio del tratamiento con Diován comprimidos a Diován solución oral, la dosis de valsartán debe ajustarse tal como se detalla en la tabla incluida a continuación y debe controlarse cuidadosamente la presión arterial. La dosis debe titularse en función de la respuesta de la presión arterial y la tolerabilidad.

| Comprimidos        | Solución   |                       |
|--------------------|--|-----------------------|
| Dosis de valsartán | Dosis de valsartán que se ha de proporcionar cuando se realiza el cambio                         | Volumen a administrar |
| 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 debido al elevado volumen de solución que sería necesario | No procede            |

Si clínicamente se considera imprescindible cambiar el tratamiento con Diován solución oral a Diován comprimidos, inicialmente debe administrarse la misma dosis en miligramos. Posteriormente, debe controlarse frecuentemente la presión arterial teniendo en cuenta una posible infra dosificación y la dosis debe además titularse en función de la respuesta de la presión arterial y la tolerabilidad.

Los comprimidos de Diován no son adecuados para niños de 1 a 5 años de edad ni para aquellos que tengan dificultad en tragar los comprimidos.

#### Niños menores de 1 año de edad

Los datos disponibles se presentan en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. Sin embargo no se ha establecido el perfil de seguridad y eficacia de Diován en niños menores de 1 año de edad.

#### Uso en pacientes pediátricos de 1 a menos de 18 años de edad con insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por ello valsartán no está recomendado en estos pacientes. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina >30 ml/min. Debe controlarse estrechamente la función renal y los niveles de potasio en suero (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### Uso en pacientes pediátricos de 1 a menos de 18 años de edad con insuficiencia hepática

Al igual que en los adultos, Diován está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). En pacientes pediátricos

con insuficiencia hepática de leve a moderada, se dispone de una limitada experiencia clínica con Diován. En estos pacientes, la dosis de valsartán no debe exceder de 80 mg.

#### Insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio reciente en pediatría

Diován no está recomendado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca o el infarto de miocardio reciente en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

#### Forma de administración

Diován puede tomarse con independencia de las comidas.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Diován con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Hiperpotasemia

No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

#### Insuficiencia renal

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de Diován en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis, por lo que valsartán debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, Diován debe utilizarse con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Pacientes con depleción de sodio y/o volumen

Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con Diován. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con Diován; por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.

#### Estenosis de la arteria renal

No se ha establecido la seguridad de Diován en pacientes conestenosis bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón.

La administración a corto plazo de Diován a doce pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal no indujo cambios significativos en la hemodinámica renal, la creatinina sérica ni el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Sin embargo, dado que otros agentes que alteran el sistema renina-angiotensina pueden incrementar la urea en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, se recomienda monitorizar la función renal cuando se trata a estos pacientes con valsartán.

#### Trasplante renal

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de Diován en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

### Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con Diován ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

### Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

### Diabetes

Diován solución oral contiene 0,3 g de sacarosa por ml. Ello deberá tenerse en cuenta en el caso de pacientes con diabetes mellitus.

### Intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar Diován solución oral ya que contiene sacarosa.

### Parahidroxibenzoato de metilo

Diován solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo por lo que puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Diován solución oral contiene poloxámero (188) que puede causar heces blandas.

### Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con un Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAI, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAI y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

### Antecedentes de angioedema

En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs). La administración de Diován debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema, y Diován no debe volver a administrarse (ver sección 4.8).

### Otras afecciones con estimulación del sistema renina-angiotensina

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como valsartán es un antagonista de la angiotensina II, no puede excluirse que el uso de Diován pueda asociarse con una alteración de la función renal.

### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de IECAs, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de IECAs, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

### Población pediátrica

#### Cambio de la forma farmacéutica

Diován solución oral no es bioequivalente con la formulación en comprimidos y los pacientes no deben ser cambiados de tratamiento a no ser que sea clínicamente imprescindible. Respecto a las dosis recomendadas en este caso ver la sección 4.2.

#### Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por ello valsartán no está recomendado en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina  $>30$  ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2). Durante el tratamiento con valsartán debe controlarse estrechamente la función renal y los niveles de potasio en suero. Esto particularmente aplica cuando valsartán se administra en presencia de otras condiciones (fiebre, deshidratación) que pueden deteriorar la función renal.

#### Insuficiencia hepática

Al igual que en los adultos, Diován está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 4.3 y 5.2). En pacientes pediátricos con insuficiencia hepática de leve a moderada, se dispone de una limitada experiencia clínica con Diován. En estos pacientes, la dosis de valsartán no debe exceder de 80 mg.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARAII, IECAs o aliskireno

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de IECAs, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

### Uso concomitante no recomendado

#### *Litio*

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo Diován. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más.

#### *Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio*

Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

### Precauciones necesarias con el uso concomitante

*Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico ( $> 3$  g/día) y AINEs no selectivos*

Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II concomitantemente con AINEs, puede atenuarse el efecto antihipertensivo. Asimismo, la administración concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

#### Transportadores

Datos de estudios *in vitro* indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1/OATP1B3 y del transportador de eflujo hepático MRP2. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (p. ej. rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (p. ej. ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán. Proceder con el debido cuidado al iniciar o finalizar un tratamiento concomitante con estos fármacos.

#### *Otros*

En estudios de interacción farmacológica con valsartán, no se han hallado interacciones clínicamente significativas entre valsartán y cualquiera de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

#### Población pediátrica

En la hipertensión en niños y adolescentes, donde son frecuentes anomalías renales subyacentes, se recomienda precaución con el uso concomitante de valsartán y otras sustancias que inhiben el sistema renina angiotensina aldosterona, el cual puede aumentar los niveles de potasio en suero. Debe controlarse cuidadosamente la función renal y el potasio en suero.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de los ARAII está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados acerca del riesgo con los inhibidores de los Receptores de Angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia); ver también sección 5.3. “Datos preclínicos sobre seguridad”. Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).



## Lactancia

No se recomienda el uso de Diován durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la lactancia y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

## Fertilidad

Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir. Al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo o fatiga.

### **4.8. Reacciones adversas**

En ensayos clínicos controlados en pacientes adultos con hipertensión, la incidencia total de reacciones adversas al medicamento (RAMs) fue comparable a la del placebo y acorde con la farmacología de valsartán. La incidencia de RAs no pareció estar relacionada con la dosis ni con la duración del tratamiento y tampoco mostró asociación alguna con el sexo, la edad o la raza

Las RAs notificadas en los ensayos clínicos, experiencia post-comercialización y datos de laboratorio se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas.

#### Reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Para todas las RAMs notificadas en la experiencia post-comercialización y en los datos de laboratorio, no es posible aplicar ninguna frecuencia, y por tanto, se mencionan con una “frecuencia no conocida”.

#### - Hipertensión

|  |  |
|--|--|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>     |  |
| Frecuencia no conocida                                     | Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                 |  |
| Frecuencia no conocida                                     | Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero  |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>        |  |
| Frecuencia no conocida                                     | Aumento del potasio sérico   |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>                 |  |
| Poco frecuentes  | Vértigo  |
| <b>Trastornos vasculares</b>                               |  |
| Frecuencia no conocida                                     | Vasculitis   |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |  |

|  |  |
|--|--|
| Poco frecuentes  | Tos  |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     |  |
| Poco frecuentes  | Dolor abdominal  |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>   |  |
| Frecuencia no conocida   | Elevación de los valores de la función hepática, incluyendo aumento de la bilirrubina sérica |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     |  |
| Frecuencia no conocida   | Angioedema, dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito                                    |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>            |  |
| Frecuencia no conocida   | Mialgia  |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                    |  |
| Frecuencia no conocida   | Insuficiencia y deterioro renal, elevación de la creatinina sérica                           |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |  |
| Poco frecuentes  | Fatiga   |

## Población pediátrica

### Hipertensión

El efecto antihipertensivo de valsartán se ha evaluado en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego (cada uno de ellos seguido por un periodo de extensión o de ensayo) y un ensayo abierto. Estos ensayos incluyeron 711 pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad con y sin enfermedad renal crónica (ERC), de los cuales 560 pacientes recibieron valsartán. Exceptuando trastornos gastrointestinales aislados (tales como dolor abdominal, náuseas, vómitos) y mareos, no se han identificado diferencias relevantes respecto al tipo, frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad y el notificado con anterioridad para pacientes adultos.

La evaluación neurocognitiva y del desarrollo de los pacientes de 6 a 16 años de edad en general no mostró ningún impacto adverso clínicamente relevante tras el tratamiento de hasta un año con Diován.

Se llevó a cabo un análisis combinado de 560 pacientes pediátricos hipertensos (edad 6-17 años) en tratamiento con valsartán en monoterapia [n=483] o una terapia combinada de antihipertensivos que incluía valsartán [n=77]. De los 560 pacientes, 85 (15,2%) tenía ERC (FG basal <90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). En total 45 (8,0%) de los pacientes discontinuó el ensayo debido a reacciones adversas. Un total de 111 (19,8%) pacientes experimentaron alguna reacción adversa (RAM), siendo las más frecuentes cefalea (5,4%), mareos (2,3%) e hiperpotasemia (2,3%). En los pacientes con ERC, las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperpotasemia (12,9%), cefalea (7,1%), aumento de creatinina en sangre (5,9%) e hipotensión (4,7%). En pacientes sin ERC, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (5,1%) y mareos (2,7%). Se observaron RAMs más frecuentemente en pacientes que recibieron valsartán en combinación con otra medicación antihipertensiva que en los que recibieron solo valsartán.

El efecto antihipertensivo de valsartán en niños de 1 a menos de 6 años de edad se ha evaluado en tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego (cada uno seguido de un periodo de extensión). En el primer estudio en 90 niños de 1 a menos de 6 años de edad, se observaron dos muertes y casos aislados de marcadas elevaciones de las transaminasas hepáticas. Estos casos se presentaron en una población con comorbilidades importantes. No se ha establecido una relación causal con Diován. En dos estudios posteriores, en los que se aleatorizaron 202 niños de 1 a menos de 6 años de edad, no se produjeron elevaciones significativas de las transaminasas hepáticas o muertes con el tratamiento con valsartán.

En un análisis combinado de dos estudios posteriores en 202 niños hipertensos (de 1 a menos de 6 edad), todos los pacientes recibieron valsartán en monoterapia en los periodos a doble ciego (excluyendo el periodo de retirada del placebo). De éstos, 186 pacientes continuaron en el estudio de extensión o en la



fase abierta. De los 202 pacientes, 33 (16,3%) tuvieron ERC (FG basal <90 ml/min). En el periodo a doble ciego, dos pacientes (1%) discontinuaron debido a un acontecimiento adverso y en la fase abierta o el periodo de extensión cuatro pacientes (2,1%) discontinuaron debido a un acontecimiento adverso. En el periodo a doble ciego, 13 (7,0%) pacientes experimentaron al menos una RAM. Las RAMs más frecuentes fueron vómitos n=3 (1,6%) y diarrea n=2 (1,1%). Hubo una RAM (diarrea) en el grupo ERC. En la fase abierta, 5,4% pacientes (10/186) tuvieron al menos una RAM. La RAM más frecuente fue disminución del apetito que se notificó en dos pacientes (1,1%). Tanto en el periodo a doble ciego como en la fase abierta se notificó hiperpotasemia en un paciente de cada periodo. No hubieron casos de hipotensión o mareos en el periodo doble ciego ni en la fase abierta.

La hiperpotasemia se observó con más frecuencia en niños y adolescentes de 1 a menos de 18 años de edad con enfermedad renal crónica subyacente (ERC). El riesgo de hiperpotasemia puede ser mayor en niños de 1 a 5 años de edad en comparación con niños de 6 a menos de 18 años de edad.

El perfil de seguridad observado en estudios clínicos controlados en pacientes adultos después de un infarto de miocardio o con insuficiencia cardiaca es diferente del perfil general de seguridad observado en pacientes hipertensos. Esto puede tener relación con la enfermedad subyacente de los pacientes. Las RAs que tuvieron lugar en pacientes adultos tras un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca se enumeran a continuación:

- Después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca (estudiado solamente en pacientes adultos)

|   |   |
|---|---|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>        |   |
| Frecuencia no conocida  | Trombocitopenia                                   |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                    |   |
| Frecuencia no conocida  | Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>           |   |
| Poco frecuentes   | Hiperpotasemia                                    |
| Frecuencia no conocida  | Aumento del potasio sérico                        |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                        |   |
| Frecuentes  | Mareos, mareo postural                            |
| Poco frecuentes   | Síncope, Cefalea                                  |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>                    |   |
| Poco frecuentes   | Vértigo   |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                   |   |
| Poco frecuentes   | Insuficiencia cardiaca                            |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                  |   |
| Frecuentes  | Hipotensión, hipotensión ortostática              |
| Frecuencia no conocida  | Vasculitis  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>    |   |
| Poco frecuentes   | Tos   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                          |   |
| Poco frecuentes   | Náuseas, diarrea                                  |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                              |   |
| Frecuencia no conocida  | Elevación de los valores de la función hepática   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>          |   |
| Poco frecuentes   | Angioedema  |
| Frecuencia no conocida  | Dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito     |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> |   |
| Frecuencia no conocida  | Mialgia   |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                         |   |
| Frecuentes  | Insuficiencia y deterioro renal                   |
| Poco frecuentes   | Insuficiencia renal aguda, elevación de la        |

|  |  |
|--|--|
|  | creatinina sérica                      |
| Frecuencia no conocida   | Aumento del nitrógeno ureico en sangre |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |  |
| Poco frecuentes  | Astenia, fatiga                        |

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

### Síntomas

La sobredosis por Diován puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de conocimiento, colapso circulatorio y/o shock.

### Tratamiento

Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas; siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y se instaurarán medidas de corrección del volumen sanguíneo.

No es probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de Angiotensina II, monofármacos, código ATC: C09CA03.

Valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT<sub>1</sub>, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT<sub>1</sub> con valsartán pueden estimular al receptor AT<sub>2</sub> que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT<sub>1</sub>. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT<sub>1</sub> y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT<sub>1</sub> que por el receptor AT<sub>2</sub>. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular.

Valsartán no inhibe la ECA (también conocida como quinasa II) que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En los ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ( $P < 0,05$ ) en pacientes tratados con valsartán que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 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 recibieron valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de los tratados con el inhibidor de la ECA ( $P < 0,05$ ).

### Uso en adultos

La administración de Diován a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardiaca.

Cuando se administra una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas en la mayoría de los pacientes y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, el efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas, y los efectos máximos se alcanzan en 4 semanas y se mantienen durante el tratamiento prolongado. Si se añade hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial.

La interrupción brusca de Diován no se ha asociado a fenómenos de hipertensión de rebote ni a otros acontecimientos clínicos adversos.

En pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2 y microalbuminuria, valsartán ha demostrado reducir la excreción urinaria de albúmina. El estudio MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) evaluó la reducción de la excreción urinaria de albúmina (EUA) con valsartán (80-160 mg/una vez al día) frente a amlodipino (5-10 mg/una vez al día), en 332 pacientes con diabetes de tipo 2 (edad media: 58 años; 265 hombres) con microalbuminuria (valsartán: 58 µg/min; amlodipino: 55,4 µg/min), presión arterial normal o elevada y función renal conservada (creatinina en sangre < 120 µmol/l). A las 24 semanas, la EUA se redujo ( $p < 0,001$ ) en un 42% (-24,2 µg/min; IC del 95%: -40,4 al -19,1) con valsartán y aproximadamente en un 3% (-1,7 µg/min; IC del 95%: -5,6 al 14,9) con amlodipino a pesar de las tasas similares de reducción de la presión arterial en ambos grupos.

El estudio *Diovan Reduction of Proteinuria* (DROP) examinó además la eficacia de valsartán para reducir la EUA en 391 pacientes hipertensos (PA = 150/88 mmHg) con diabetes de tipo 2, albuminuria (media = 102 µg/min; 20-700 µg/min) y función renal conservada (creatinina sérica media = 80 µmol/l). Los pacientes fueron aleatorizados a una de las 3 posologías de valsartán (160, 320 y 640 mg/una vez al día) y tratados durante 30 semanas. El objeto del estudio era determinar la dosis óptima de valsartán para reducir la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2. A las 30 semanas, el cambio porcentual de la EUA se redujo significativamente en un 36% desde la situación basal con valsartán 160 mg (IC del 95%: 22 al 47%), y en un 44% con valsartán 320 mg (IC del 95%: 31 al 54%). Se concluyó que 160-320 mg de valsartán producían reducciones clínicamente relevantes de la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2.

#### Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética. Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII. En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

### Hipertensión (población pediátrica)

El efecto antihipertensivo de valsartán se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, en 561 pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad y en 165 pacientes pediátricos de 1 a 6 años de edad. Los trastornos renales y urinarios, y la obesidad fueron las patologías subyacentes más frecuentes que potencialmente contribuyeron a la hipertensión en los niños incluidos en estos ensayos.

### Experiencia clínica en niños de 6 años de edad o mayores

En un estudio clínico con 261 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años de edad, los pacientes que pesaban <35 kg recibieron 10, 40 o 80 mg de valsartán comprimidos una vez al día (dosis baja, media y alta), y los pacientes que pesaban  $\geq$ 35 kg recibieron 20, 80, y 160 mg de valsartán comprimidos una vez al día (dosis baja media y alta). Al final de las 2 semanas, valsartán redujo tanto la presión arterial sistólica como la diastólica de forma dosis dependiente. En general, los tres niveles de dosis de valsartán (baja, media y alta) redujeron de forma significativa la presión arterial en 8, 10, 12 mm Hg desde el valor basal, respectivamente. Los pacientes volvieron a ser aleatorizados para continuar recibiendo la misma dosis de valsartán o para recibir placebo. En los pacientes que continuaron recibiendo la dosis media y alta de valsartán, la presión arterial sistólica fue -4 y -7 mm Hg más baja que en los pacientes que recibieron el tratamiento con placebo. En los pacientes que recibieron la dosis baja de valsartán, la presión arterial sistólica fue similar a la de los pacientes que recibieron el tratamiento con placebo. En general, el efecto antihipertensivo dosis dependiente de valsartán fue consistente en todos los subgrupos demográficos.

En un segundo ensayo clínico con 300 pacientes hipertensos pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad, los pacientes incluidos fueron aleatorizados para recibir comprimidos de valsartán o enalapril durante 12 semanas. Los niños que pesaban entre  $\geq$ 18 kg y <35 kg recibieron 80 mg de valsartán o 10 mg de enalapril; aquellos que pesaban entre  $\geq$ 35 kg y <80 kg recibieron 160 mg de valsartán o 20 mg de enalapril; y los que pesaban  $\geq$ 80 kg recibieron 320 mg de valsartán o 40 mg de enalapril. Las reducciones en la presión arterial sistólica fueron comparables en los pacientes que recibieron valsartán (15 mmHg) y enalapril (14 mm Hg) (valor p de no inferioridad <0,0001). Se observaron resultados consistentes para la presión arterial diastólica con reducciones de 9,1 mmHg y 8,5 mmHg con valsartán y enalapril, respectivamente.

En un tercer ensayo clínico, abierto, con 150 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 17 años de edad, los pacientes elegibles (PA sistólica  $\geq$ 95 percentil por edad, género y altura) recibieron valsartán durante 18 meses para evaluar la seguridad y tolerabilidad. De los 150 pacientes que participaron en el ensayo, 41 pacientes recibieron también medicación antihipertensiva concomitante. Se dosificó a los pacientes en función de su categoría de peso para las dosis de inicio y de mantenimiento. Los pacientes con pesos >18 a <35 kg,  $\geq$ 35 a <80 kg y  $\geq$ 80 a <160 kg recibieron 40 mg, 80 mg y 160 mg y las dosis se titularon hasta 80 mg, 160 mg y 320 mg respectivamente una semana después. La mitad de los pacientes reclutados (50,0%, n=75) tenían ERC, con un 29,3% (44) de los pacientes con ERC en estadio 2 (TFG 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o estadio 3 (TFG 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Las reducciones medias de la presión sistólica fueron 14,9 mmHg en todos los pacientes (valor basal 133,5 mmHg), 18,4 mmHg en pacientes con ERC (valor basal 131,9 mmHg) y 11,5 mmHg en pacientes sin ERC (valor basal 135,1 mmHg). El porcentaje de pacientes que alcanzaron un control general de la presión arterial (ambas, sistólica y diastólica <95 percentil) fue ligeramente superior en el grupo ERC (79,5%) comparado con el grupo sin ERC (72,2%).

### Experiencia clínica en niños menores de 6 años de edad

Se realizaron tres ensayos clínicos en 291 pacientes de 1 a 5 años de edad. En estos estudios no se incluyeron niños menores de 1 año.

En el primer estudio, de 90 pacientes, no se pudo demostrar una respuesta dosis dependiente pero en el segundo estudio de 75 pacientes, dosis altas de valsartán se asociaron con mayores reducciones de la presión arterial.

El tercero fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de 6 semanas para evaluar la respuesta a dosis de valsartán en 126 niños de 1 to 5 años de edad con hipertensión, con o sin ERC aleatorizados a dosis de 0,25 mg/kg o 4 mg/kg de peso corporal. En el punto final, la reducción de la presión arterial

sistólica media (PASM)/ presión arterial diastólica media (PADM) con valsartán a dosis 4,0 mg/kg en comparación con dosis de 0,25 mg/kg fue de 8,5/6,8 mmHg vs 4,1/0,3 mmHg, respectivamente; ( $p=0,0157/p<0,0001$ ). De forma similar, el subgrupo con ERC también mostró reducciones en PADM/PASM con valsartán a dosis de 4,0 mg/kg en comparación con dosis de 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg vs 1,2/ +1,3 mmHg).

La Agencia Europea de Medicamentos ha dispensado de la obligación de presentar los resultados de los estudios clínicos con Diován en todos los subgrupos de la población pediátrica en la insuficiencia cardiaca y en la insuficiencia cardiaca tras un infarto de miocardio reciente. Ver sección 4.2 para información sobre el uso en pediatría.

### Población pediátrica

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración oral de valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán en 2–4 horas con los comprimidos y 1–2 horas con la formulación de la solución. La biodisponibilidad absoluta media es del 23% y 39% con los comprimidos y la formulación de la solución, respectivamente. La exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de valsartán son aproximadamente 1,7 y 2,2 veces mayores con la solución que con los comprimidos.

La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por tanto valsartán puede administrarse con o sin comida.

### Distribución

El volumen de distribución de valsartán en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que valsartán no se distribuye mucho a los tejidos. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94–97%), principalmente a la albúmina sérica.

### Metabolismo o Biotransformación

Valsartán no se biotransforma mucho, puesto que sólo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilo en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

### Eliminación

La cinética de eliminación de valsartán es multiexponencial ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h y  $t_{1/2\beta}$  aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina principalmente por excreción biliar en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y por vía renal en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis), en su mayor parte como compuesto inalterado. Tras su administración intravenosa, el aclaramiento plasmático es de 2 l/h aproximadamente, y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

### Poblaciones especiales



### Insuficiencia renal

Como cabe esperar de un fármaco cuyo aclaramiento renal representa únicamente el 30% del aclaramiento plasmático total, no se observa correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán. Por consiguiente, no se precisa ningún ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 10 ml/min). Actualmente no existe experiencia acerca del uso seguro en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis, por lo que valsartán debe utilizarse con precaución en dichos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

Valsartán presenta una elevada unión a las proteínas plasmáticas y no es probable que se elimine mediante diálisis.

### Insuficiencia hepática

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se elimina en la bilis, principalmente de forma inalterada. Valsartán no sufre una biotransformación significativa. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se observó una duplicación de la exposición (AUC) en comparación con los sujetos sanos. No obstante, no se observó correlación entre la concentración plasmática de valsartán y el grado de alteración de la función hepática. Diován no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

### Población pediátrica

En un ensayo clínico en 26 pacientes pediátricos hipertensos (edad de 1 a 16 años) que recibieron una dosis única de una suspensión de valsartán (media: 0,9 a 2 mg/kg, con una dosis máxima de 80 mg), el aclaramiento (litros/h/kg) de valsartán fue comparable en el rango de edad de 1 a 16 años y similar al de los adultos que recibieron la misma formulación (ver la información sobre Absorción en la sección 5.2).

### Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por ello valsartán no está recomendado en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina >30 ml/min. Debe controlarse estrechamente la función renal y los niveles de potasio en suero (ver secciones 4.2 y 4.4).

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico, no revelan ningún riesgo específico para el hombre.

En ratas, dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia (ver sección 4.6). Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento de la urea plasmática e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En títis, a dosis similares, los cambios fueron semejantes aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía con aumento de la urea y de la creatinina.

También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en títis. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.



### Población pediátrica

La dosificación diaria por vía oral en ratas neonatas/jóvenes (del día postnatal 7 al día postnatal 70) con valsartán a dosis bajas de 1 mg/kg/día (alrededor del 10-35% de la dosis máxima recomendada en pediatría de 4 mg/kg/día sobre la base de la exposición sistémica) produjo daño renal irreversible. Estos efectos antes mencionados representan un efecto farmacológico exagerado y esperado de los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor AT 1 de la angiotensina II (ARA II), dichos efectos se observaron si las ratas eran tratadas durante los primeros 13 días de vida. Este periodo coincide con las 36 semanas de la gestación en humanos, que ocasionalmente podrían extenderse hasta las 44 semanas tras la concepción en humanos. Las ratas del estudio de valsartán en animales jóvenes se dosificaron hasta el día 70, y no pueden excluirse efectos en la maduración renal (4-6 semana postnatal). La maduración de la función renal en humanos es un proceso que tiene lugar durante el primer año de vida. Por consiguiente, no puede excluirse la relevancia clínica en niños <1 año de edad, aunque los datos preclínicos no indican un problema de seguridad en niños mayores de 1 año.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Sacarosa  
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)  
Sorbato de potasio  
Poloxámero (188)  
Ácido cítrico anhidro  
Citrato de sodio  
Aroma artificial de arándano (538926C)  
Propilenglicol (E1520)  
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)  
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)  
Agua purificada

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

18 meses.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C. Una vez abierto, el frasco puede conservarse hasta 3 meses a temperaturas por debajo de 30°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio de tipo III, color topacio y de 180 ml provista de un tapón de polipropileno blanco seguro para niños, que incluye un disco de cierre de polietileno y un precinto amarillo de inviolabilidad, además el envase contiene dispositivos para la administración que incluyen una jeringa de polipropileno de 5 ml para la administración oral, un adaptador a presión para el frasco y un vaso dosificador de 30 ml.

Tamaño del envase: 1 frasco de 160 ml de solución oral.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº Registro: 72.385

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 19 mayo 2010  
Fecha de la última renovación: 10 mayo 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

08/2019