

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valsartán TecniGen 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene 80 mg de Valsartán.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos de color rosa, redondos y ranurados por una cara.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### Hipertensión

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

##### Infarto de miocardio reciente

Tratamiento de pacientes adultos clínicamente estables con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio reciente (12 horas – 10 días) (ver secciones 4.4 y 5.1).

##### Insuficiencia cardíaca

Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca sintomática cuando no se toleran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), o en pacientes intolerantes a los betabloqueadores como terapia adicional a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina cuando no es posible utilizar antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ver las secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### Hipertensión

La dosis de inicio recomendada de Valsartán TecniGen es de 80 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo se presenta sustancialmente en 2 semanas, y se alcanzan efectos máximos en 4 semanas. En algunos pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente, la dosis puede incrementarse a 160 mg y a un máximo de 320 mg.

Valsartán TecniGen puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos. La adición de un diurético como hidroclorotiazida, disminuirá todavía más la presión arterial en estos pacientes.

### Infarto de miocardio reciente

En pacientes clínicamente estables, el tratamiento puede iniciarse a las 12 horas después de un infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de 20 mg dos veces al día, valsartán debe ajustarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas siguientes. La dosis de inicio se obtiene a partir del comprimido divisible de 40 mg.

La dosis máxima de elección es de 160 mg dos veces al día. En general, se recomienda que los pacientes alcancen un nivel de dosificación de 80 mg dos veces al día hacia las dos semanas después del inicio del tratamiento y que la dosis objetivo máxima de elección, 160 mg dos veces al día, se alcance hacia los tres meses, en base a la tolerancia del paciente. Se debe considerar una reducción de la dosis si se produce hipotensión sintomática o alteración de la función renal.

Valsartán puede utilizarse en pacientes tratados con otras terapias para el post-infarto de miocardio, p.ej. trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, estatinas y diuréticos. No se recomienda la combinación con inhibidores de la ECA (ver secciones 4.4 y 5.1).

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

### Insuficiencia cardiaca

La dosis de inicio recomendada de Valsartán TecniGen es de 40 mg dos veces al día. El ajuste de la dosis hasta 80 mg y 160 mg dos veces al día se realizará a intervalos de al menos dos semanas hasta la dosis más alta, dependiendo de la tolerancia del paciente. Se debe considerar reducir la dosis de los diuréticos que se administren de forma concomitante. La dosis diaria máxima administrada en los ensayos clínicos es de 320 mg en dosis divididas.

Valsartán puede administrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, no se recomienda la combinación triple de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), valsartán y un betabloqueador o un diurético ahorrador de potasio (ver las secciones 4.4 y 5.1).

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca siempre deberá incluir una evaluación de la función renal.

(ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

### Forma de administración

#### Información adicional sobre poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

#### Insuficiencia renal

No se necesita ningún ajuste de la dosis en los pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina > 10 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.2). El uso concomitante de Valsartán TecniGen con aliskireno está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

#### Diabetes Mellitus

El uso concomitante de Valsartán TecniGen con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (ver sección 4.3).

#### Insuficiencia hepática

Valsartán TecniGen está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestásis (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática a moderada sin colestasis, la dosis de Valsartán TecniGen no debe superar los 80 mg.

## Pacientes pediátricos

### Hipertensión pediátrica

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

La dosis inicial es de 40 mg una vez al día para niños que pesan menos de 35 kg y de 80 mg una vez al día para aquéllos que pesan 35 kg o más. Se debe de ajustar la dosis en base a la respuesta de la presión sanguínea. Para dosis máximas estudiadas en los ensayos clínicos, mirar la tabla de abajo.

Dosis superiores a las dosis indicadas en la tabla, no se han estudiado y por lo tanto no se recomiendan.

Peso	Máxima dosis estudiada en ensayos clínicos
≥18 kg to <35 kg	80 mg
≥35 kg to <80 kg	160 mg
≥80 kg to ≤160 kg	320 mg

#### Niños menores de 6 años de edad

Los datos disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. Sin embargo, la seguridad y eficacia de valsartan en niños de entre 1 y 6 años no se ha establecido.

#### Uso en pacientes pediátricos de entre 6 y 18 años con insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con aclaramientos de creatinina <30 ml/min y en pacientes pediátricos en tratamiento con diálisis, por lo tanto no se recomienda el uso de valsartan en estos pacientes. No se requiere un ajuste de dosis para pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina >30 ml/min. Deben monitorizarse muy detenidamente la función renal y el potasio sérico (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### Uso en pacientes pediátricos de entre 6 y 18 años con insuficiencia hepática

Al igual que en adultos, valsartan 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). Hay una experiencia clínica limitada con valsartan en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática leve a moderada. La dosis de valsartan no debe exceder los 80 mg en estos pacientes.

#### Uso en pacientes pediátricos con fallo cardíaco e infarto de miocardio reciente

Valsartan Tecnigen no está recomendado para el tratamiento en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con fallo cardíaco o infarto de miocardio reciente, debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

#### Método de administración

Valsartan Tecnigen puede tomarse independientemente de las comidas y debe tomarse con agua.

### **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 trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

-El uso concomitante de Valsartán TecniGen con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver las 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

No hay experiencia sobre el uso seguro en pacientes con aclaramiento de creatinina <10 ml/min y en pacientes que están en diálisis, por lo tanto, valsartán se debe utilizar con precaución en estos pacientes. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes adultos con aclaramientos de creatinina >10 ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2). El uso concomitante de antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (ARAII), incluyendo valsartán o inhibidores de ECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver las secciones 4.3 y 4.5).

##### Insuficiencia hepática

Valsartán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis (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 Valsartán TecniGen. La depleción de sodio y/o de volumen deberá corregirse antes del tratamiento con Valsartán TecniGen; por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.

##### Estenosis de la arteria renal

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

La administración a corto plazo de valsartán 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.

##### Transplante renal

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

##### Hiperaldosteronismo primario

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

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

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

### Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando 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 ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

### Infarto de miocardio reciente

La combinación de captopril y valsartán no ha demostrado ningún beneficio clínico adicional; en cambio se observó un aumento del riesgo de acontecimientos adversos cuando se combinaron ambos, en comparación con el tratamiento de los respectivos principios activos en monoterapia (ver secciones 4.2 y 5.1.). Por lo tanto, no se recomienda la combinación de valsartán con un inhibidor de la ECA.

Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes después de un infarto de miocardio. La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio deberá incluir siempre una valoración de la función renal (ver sección 4.2.).

El uso de valsartán en pacientes después de un infarto de miocardio suele dar lugar a una cierta reducción de la presión arterial, pero discontinuar el tratamiento debido a una hipotensión sintomática continua normalmente no es necesario si se siguen las instrucciones de dosificación indicadas (ver sección 4.2).

### Insuficiencia cardiaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se utiliza Valsartán TecniGen en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). En pacientes con insuficiencia cardiaca, la combinación triple de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un betabloqueador y valsartán no ha demostrado ningún beneficio clínico (ver sección 5.1).

Esta combinación aparentemente aumenta el riesgo de acontecimientos adversos, y en consecuencia no se recomienda. Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y valsartán. El uso de estas combinaciones deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y deberá estar sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Se deberán tomar precauciones al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca siempre deberá incluir una evaluación de la función renal (ver sección 4.2).

El uso de valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca habitualmente provoca una cierta disminución de la presión arterial, pero por lo general no es necesario interrumpir el tratamiento por hipotensión sintomática continua si se siguen las instrucciones de dosificación indicadas (ver sección 4.2).

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ha sido asociado con oliguria y/o azotemia progresiva, y en casos raros, con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como valsartán es un bloqueador de los receptores de angiotensina II, no puede excluirse que el uso de valsartán pueda asociarse a un deterioro de la función renal.

Los inhibidores (ECA) y los antagonistas de los receptores de Angiotensina II no se deben utilizar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

#### Historia de angioedema

Se ha informado que en pacientes en tratamiento con valsartan ha habido casos de angioedema, incluyendo inflamación de la laringe y glotis, causando la obstrucción de la entrada de aire y/o la inflamación de la cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes habían experimentado previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo los inhibidores de ECA. Valsartan TecniGen debe discontinuarse de forma inmediata en pacientes que desarrollen angioedema y Valsartan TecniGen no debe volverse a administrar a estos pacientes (ver sección 4.8).

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno aumentan 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 inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver las secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse 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 enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

#### Población pediátrica

##### Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con el aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min y pacientes pediátricos en diálisis, por lo tanto valsartan no se recomienda en estos pacientes. No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina  $>30$  ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2). La función renal y el potasio sérico deben monitorizarse estrechamente durante el tratamiento con valsartán. Esto se aplica particularmente cuando se administra valsartan en presencia de otras condiciones (fiebre, deshidratación) como ocurre en la insuficiencia renal. El uso concomitante de ARAII, incluyendo valsartán o de inhibidores de ECA como aliskireno está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal ( $\text{TFG} < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver las secciones 4.3 y 4.5).

##### Insuficiencia hepática

Como en los adultos, valsartán está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 4.3 y 5.2). Hay una experiencia clínica limitada con valsartán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática leve a moderada. La dosis de valsartan no debe exceder de 80 mg en estos pacientes.

#### Población pediátrica

##### Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con el aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min y pacientes pediátricos en diálisis, por lo tanto valsartan no se recomienda en estos pacientes. No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina  $>30$  ml/min (ver secciones 4.2 y

5.2). La función renal y el potasio sérico deben monitorizarse estrechamente durante el tratamiento con valsartán. Esto se aplica particularmente cuando se administra valsartán en presencia de otras condiciones (fiebre, deshidratación) como ocurre en la insuficiencia renal. El uso concomitante de ARAII, incluyendo valsartán o de inhibidores de ECA como aliskirén está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver las secciones 4.3 y 4.5).

#### Insuficiencia hepática

Como en los adultos, valsartán está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 4.3 y 5.2). Hay una experiencia clínica limitada con valsartán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática leve a moderada. La dosis de valsartán no debe exceder de 80 mg en estos pacientes

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

#### Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) con ARAIIs, inhibidores ECA 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 inhibidores ECA, bloqueantes de receptores de angiotensina II o aliskireno está asociado con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como, la hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) cuando se compara 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 descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio. Si está tomando un diurético, el riesgo de toxicidad del litio puede estar aumentado presumiblemente, incluso 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*

Los datos in vitro indican que valsartán es un sustrato del transportador de consumo hepático OATP1B1/OATP1B3 y el transportador de flujo hepático MRP2. La importancia clínica de estos hallazgos es desconocida. La co-administración de inhibidores del transportador de consumo (ej. rifampicina, ciclosporina) o el transportador de flujo (ej. ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán.

Debe actuarse con cuidado cuando se inicia o se termina el tratamiento concomitante con tales medicamentos.

#### *Otros*

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

#### Población pediátrica

En hipertensión de niños y adolescentes, donde subyace comúnmente una alteración renal, se recomienda precaución con el uso concomitante de valsartán y otras sustancias que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el cuál puede aumentar el potasio sérico. Deben monitorizarse estrechamente la función renal y el potasio sérico.

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

#### Embarazo

No se recomienda el uso de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de ARAII 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. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de ARAII durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando 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 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

Como no existe información acerca del uso de Valsartán durante la lactancia, no se recomienda la administración de Valsartán y son preferibles otros tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos, especialmente cuando se amamanta a un recién nacido o prematuro.

#### Fertilidad

Valsartán no ha demostrado efectos adversos sobre la reproducción de ratas macho y hembra a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. La dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a una dosis de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y en 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 o utilizar máquinas. 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 (RAs) fue comparable a la del placebo y acorde con la farmacología de Valsartán. La incidencia de RA 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, de acuerdo a la clasificación de sistemas de órganos.

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 ( $< 1/10.000$ ), incluyendo casos aislados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Para todas las RAs 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, hiponatremia
<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 hepato biliares</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
-----------------	--------

El perfil de seguridad observado en estudios clínicos controlados en pacientes después de un infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca 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 tras un infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca se enumeran a continuación:

- **Después de un infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca**

<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 cardíaca
<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	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 las 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 Website: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## Población pediátrica

### Hipertensión

El efecto antihipertensivo de valsartán se ha evaluado en dos estudios clínicos doble ciego, randomizados de 561 pacientes pediátricos de 6 a 18 años. Con la excepción de alteraciones gastrointestinales aisladas (dolor abdominal, náusea, vómitos) y mareos, no se han identificado diferencias importantes en los términos de tipo, frecuencia y gravedad de las reacciones adversas, al comparar el perfil de seguridad de pacientes pediátricos de 6 a 18 años y las reacciones previamente recogidas en los pacientes adultos.

La valoración neurocognitiva y del desarrollo de pacientes pediátricos de 6 a 18 años, no reveló un impacto adverso clínicamente relevante después del tratamiento con valsartán durante 1 año.

En un estudio randomizado, doble ciego en 90 niños de 1 a 6 años de edad, que fue seguido por una extensión abierta de 1 año más, se observaron 2 muertes y casos aislados de elevaciones marcadas de transaminasas. Estos casos ocurrieron en población que tenía comorbilidades significativas. No se ha establecido una relación causal con valsartán. En un segundo estudio en el que se randomizaron 75 niños de entre 1 y 6 años, no ocurrieron muertes ni elevaciones de transaminasas con el tratamiento de valsartán.

La hiperpotasemia fue observada de forma más frecuente en niños y adolescentes de 6 a 18 años con enfermedad renal crónica subyacente.

El perfil de seguridad observado en estudios clínicos controlados en pacientes adultos después de un infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca 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 con infarto de miocardio reciente o con insuficiencia cardíaca se enumeran a continuación:

- **Después de un infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca** (estudiado en pacientes adultos solamente)

<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, hiponatremia
<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 cardíaca
<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 hepato biliares</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 las 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 valsartán puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de consciencia, 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:* C09C A03

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 por ser 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 ( $P < 0,05$ ).

### Hipertensión

La administración de valsartán 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 valsartán 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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodipino: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), presión arterial normal o elevada y función renal conservada (creatinina en sangre  $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). A las 24 semanas, la EUA se redujo ( $p < 0,001$ ) en un 42% (-24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; IC del 95%: -40,4 al -19,1) con valsartán y aproximadamente en un 3% (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) y función renal conservada (creatinina sérica media = 80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). Los pacientes fueron randomizados 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.

### Infarto de miocardio reciente

El ensayo *VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion* (VALIANT) fue un estudio randomizado, controlado, multinacional y a doble ciego realizado en 14.703 pacientes con infarto agudo de miocardio y signos, síntomas o evidencia radiológica de insuficiencia cardiaca congestiva y/o evidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (manifestada por una fracción de eyección  $\leq 40\%$  mediante ventriculografía con radioisótopo o  $\leq 35\%$  mediante ecocardiografía o angiografía de contraste ventricular). Los pacientes fueron randomizados entre las 12 horas y los 10 días después del inicio de los síntomas de infarto de miocardio a valsartán, captopril o la combinación de ambos. La duración media del tratamiento fue de dos años. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa.

Valsartán fue tan eficaz como captopril en reducir la mortalidad por cualquier causa después de un infarto de miocardio. La mortalidad por cualquier causa fue similar en los grupos de valsartán (19,9%), captopril (19,5%) y valsartán + captopril (19,3%). La combinación de valsartán y captopril no añadió ningún beneficio adicional a captopril solo. No se observó diferencia entre valsartán y captopril en la mortalidad por cualquier causa en función de la edad, sexo, raza, terapias basales o enfermedad subyacente. Valsartán también fue eficaz para prolongar el tiempo hasta que se produce mortalidad de causa cardiovascular y reducir la mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio recurrente, paro cardíaco con maniobras de resucitación eficaces y accidente cerebrovascular no mortal (criterio de valoración secundario compuesto).

El perfil de seguridad de valsartán fue acorde con la evolución clínica de los pacientes tratados tras un infarto de miocardio. En cuanto a la función renal, se observó una duplicación de la creatinina sérica en el 4,2% de los pacientes tratados con valsartán, en el 4,8% de los pacientes tratados con valsartán + captopril y en el 3,4% de los pacientes tratados con captopril. Se produjeron interrupciones del tratamiento debidas a diversos tipos de alteraciones de la función renal en el 1,1% de los pacientes tratados con valsartán, en el 1,3% de los pacientes tratados con valsartán + captopril y en el 0,8% de los pacientes tratados con captopril. Debe incluirse una valoración de la función renal en la evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio.

No hubo diferencia en la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad o la morbilidad cardiovascular cuando se administraron betabloqueantes junto con la combinación valsartán + captopril, valsartán solo o captopril solo. Independientemente del tratamiento, la mortalidad fue inferior en el grupo de pacientes tratados con un betabloqueante, lo que sugiere que el beneficio conocido del betabloqueante en esta población se mantuvo en este ensayo.

### Insuficiencia cardiaca

El Val-HeFT fue un ensayo clínico randomizado, controlado y multinacional de valsartán comparado con un placebo sobre la morbilidad y la mortalidad en 5.010 pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA clase II (62%), III (36%) y IV (2%) que recibían tratamiento habitual con FEVI < 40% y con un diámetro diastólico interno ventricular izquierdo (DDIVI) superior a 2,9 cm/m<sup>2</sup>. El tratamiento de base incluyó inhibidores de la ECA (93%), diuréticos (86%), digoxina (67%) y betabloqueantes (36%). La duración media del seguimiento fue de casi dos años. La dosis diaria media de valsartán en el Val-HeFT fue de 254 mg. El estudio tenía 2 objetivos primarios: la mortalidad por cualquier causa (tiempo hasta la muerte) y un compuesto de mortalidad y morbilidad por insuficiencia cardiaca (tiempo hasta el primer episodio) definido como muerte, muerte súbita con reanimación, hospitalización por insuficiencia cardiaca o administración intravenosa de agentes inotrópicos o vasodilatadores durante al menos cuatro horas sin hospitalización.

La mortalidad por cualquier causa fue similar ( $p = \text{NS}$ ) en los grupos de valsartán (19,7%) y placebo (19,4%). El beneficio primario fue una reducción del riesgo del 27,5% (IC del 95%: 17 al 37%) para el tiempo hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca (13,9% frente al 18,5%). Se observaron resultados que parecían favorecer al placebo (mortalidad y morbilidad compuesta del 21,9% en el grupo del placebo frente al 25,4% en el de valsartán) en los pacientes que recibieron la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartán.

En un subgrupo de pacientes que no recibieron un inhibidor de la ECA ( $n = 366$ ), los beneficios en la morbilidad fueron mayores. En este subgrupo, la mortalidad por cualquier causa se redujo de forma significativa con valsartán en comparación con placebo en un 33% (IC del 95%: -6% al 58%) (17,3% valsartán frente al 27,1% placebo) y en compuesto de mortalidad y morbilidad el riesgo se redujo significativamente en un 44% (24,9% valsartán frente al 42,5% placebo).

En pacientes que recibieron un inhibidor de la ECA sin un betabloqueante, la mortalidad por cualquier causa fue similar ( $p = \text{NS}$ ) en los grupos de valsartán (21,8%) y placebo (22,5%). El riesgo compuesto de mortalidad y morbilidad se redujo significativamente en un 18,3% (IC del 95%: 8% al 28%) con valsartán en comparación con el placebo (31,0% frente al 36,3%).

En la población total de Val-HeFT, los pacientes tratados con valsartán mostraron una mejoría significativa en la clase de la NYHA y en los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, entre ellos disnea, fatiga, edema y estertores, en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con valsartán presentaron una mejor calidad de vida, como demostró el cambio en la puntuación del *Minnesota Living with Heart Failure* desde la medida basal hasta la medida final del estudio en comparación con placebo.

La fracción de eyección en los pacientes tratados con valsartán aumentó significativamente y el DDIVI se redujo significativamente desde la medida basal hasta la medida final del estudio en comparación con placebo.

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 enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

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, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de 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 enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia 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.

## Población pediátrica

### Hipertensión

El efecto antihipertensivo de valsartán se ha evaluado en cuatro estudios clínicos randomizados, doble-ciego en 561 pacientes pediátricos de 6 a 18 años y 165 pacientes pediátricos de 1 a 6 años. Las alteraciones renales y urinarias, así como la obesidad fueron las condiciones médicas subyacentes potencialmente más comunes, contribuyendo a la hipertensión en los niños participantes en estos estudios.

### Experiencia clínica en niños de o por encima de 6 años

En un estudio clínico en el que participaron 261 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años, los pacientes que pesaron <35 kg recibieron 10, 40 ó 80 mg de valsartán en comprimidos diariamente (dosis baja, media y alta), y pacientes que pesaban  $\geq$ 35 kg recibieron 20, 80, y 160 mg de valsartán comprimidos diariamente (dosis baja, media y alta). Al final de las 2 semanas, valsartán redujo tanto la presión sanguínea sistólica como la diastólica de una manera dependiente de la dosis. En general, los tres niveles de dosis de valsartán (baja, media y alta) redujeron significativamente la presión sanguínea sistólica en 8, 10, 12 mm Hg desde la basal, respectivamente.

Los pacientes fueron re-randomizados para o bien continuar recibiendo la misma dosis de valsartán o bien cambiar a placebo. En los pacientes que continuaron recibiendo las dosis media y alta de valsartán, la presión sanguínea sistólica fue -4 y -7 mm Hg inferior que en los pacientes que recibieron el tratamiento con placebo. En los pacientes que recibieron la dosis baja de valsartán, la presión sanguínea sistólica fue

similar a la de los pacientes que recibieron tratamiento con placebo. En general, el efecto antihipertensivo de valsartán dependiente de la dosis fue constante en todos los subgrupos demográficos.

En otro estudio clínico en el que participaron 300 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 18 años, se randomizaron pacientes aptos para recibir valsartán o enalapril en comprimidos durante 12 semanas. Los niños que pesaban  $\geq 18$  kg y  $< 35$  kg recibieron valsartán 80 mg o enalapril 10 mg; aquéllos entre  $\geq 35$  kg y  $< 80$  kg recibieron valsartán 160 mg o enalapril 20 mg; aquéllos  $\geq 80$  kg recibieron valsartán 320 mg o enalapril 40 mg. Las reducciones en la presión sistólica de los pacientes que recibieron valsartán (15 mmHg) y enalapril (14 mmHg) fueron comparables (non-inferiority p-value  $< 0.0001$ ). Se observaron resultados constantes en la presión diastólica con reducciones de 9.1 mmHg y 8.5 mmHg con valsartán y enalapril, respectivamente.

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

Se realizaron dos ensayos clínicos en pacientes de 1 a 6 años, con 90 y 75 pacientes, respectivamente. En este estudio no participó ningún niño con edad inferior a 1 año. En el primer estudio, se confirmó la eficacia de valsartán al comparar con el placebo pero no se pudo demostrar una respuesta a la dosis. En el segundo estudio, dosis elevadas de valsartán estuvieron asociadas con grandes reducciones de la presión sanguínea, pero la tendencia de la dosis-respuesta no alcanzó la significación estadística y la diferencia de los tratados comparados con el placebo no fue significativa. Debido a estas inconsistencias, valsartán no se recomienda en este grupo de edad (ver sección 4.8).

La Agencia Europea del Medicamento ha eliminado la obligación de presentar los resultados de los estudios con valsartán en todos los tramos de edad pediátrica con fallo cardíaco y fallo cardíaco después de un infarto de miocardio reciente. Ver sección 4.2 para información sobre uso pediátrico.

## **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 comprimidos y en 1-2 horas con una formulación en solución. La biodisponibilidad absoluta media es del 23% y del 39% con comprimidos y con formulación en solución, respectivamente. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) 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 solo 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.

## Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

### En pacientes con insuficiencia cardiaca:

El tiempo medio hasta la concentración máxima y la semivida de eliminación de valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca son similares a los observados en voluntarios sanos. Los valores de AUC y  $C_{\max}$  de valsartán son casi proporcionales al aumento de la dosis a lo largo del intervalo de dosificación clínica (40 a 160 mg dos veces al día). El factor promedio de acumulación es de aproximadamente 1,7. El aclaramiento aparente de valsartán tras su administración oral es de aproximadamente 4,5 l/h. La edad no afecta el aclaramiento aparente en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica a valsartán algo más elevada que en los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha mostrado tener ninguna importancia clínica.

#### 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 enfermos 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 5.2). Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas plasmáticas y no es probable que se elimine durante la diálisis.

#### Insuficiencia hepática

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se elimina en la bilis, principalmente de forma inalterada. Valsartán no sufre ninguna biotransformación de interés. 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 alguna entre la concentración plasmática de valsartán y el grado de alteración de la función hepática. Valsartán no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

#### Población pediátrica

En un estudio de 26 pacientes pediátricos hipertensos (edad 1 a 16 años) administrados 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 todos los rangos de edad de 1 a 16 años y similar a la de los adultos que recibieron la misma formulación.

#### Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min y en pacientes pediátricos en tratamiento con diálisis. Por lo tanto, en estos pacientes no está recomendado el uso de valsartán. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina  $> 30$  ml/min. Se deben monitorizar estrechamente la función renal y el potasio sérico (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, potencial carcinogénico no revelan ningún riesgo específico para el hombre.

En ratas, unas 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) en 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  $\text{mg}/\text{m}^2$  (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). En estudios no clínicos de seguridad, las 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  $\text{mg}/\text{m}^2$  (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

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

#### Población pediátrica

Dosificación diaria oral en ratas neonatales/juveniles (desde el día 7 post-natal hasta el día 70 post-natal) con valsartán a dosis tan bajas como 1 mg/kg/día (aprox. 10-35% de la dosis máxima pediátrica recomendada de 4 mg/kg/día en base a una exposición sistémica) produjo daño en los riñones de forma persistente e irreversible. Estos efectos anteriormente mencionados representan un efecto farmacológico esperado exagerado de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes Tipo 1 de angiotensina II; tales efectos son observados si las ratas son tratadas durante los primeros 13 días de vida. Este período coincide con las 36 semanas de gestación en humanos, lo cuál podría ocasionalmente extenderse hasta las 44 semanas después de la concepción en humanos. Las ratas en el estudio juvenil de valsartán fueron dosificadas hasta el día 70, y no se pudieron excluir los efectos sobre la maduración renal (post-natal 4-6 semanas). La maduración funcional renal es un proceso que se realiza dentro del primer año de vida de los humanos. En consecuencia, no se puede excluir la importancia clínica en niños <1 año de edad, mientras que los datos pre-clínicos no indican problemas de seguridad en niños mayores de 1 año.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### *Núcleo del comprimido:*

Celulosa microcristalina  
Crospovidona (TipoIA)  
Estearato magnésico

#### *Recubrimiento:*

Hipromelosa.  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol PGE 8000  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede

## **6.3 Periodo de validez**

4 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original.

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

Blister PVC-PE-PVDC/Alu-PVDC.

Se presenta en envases de 14, 28, 30, 56 y 90 comprimidos recubiertos con película.

No todos los envases pueden estar comercializados.

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

Ninguna especial.

La eliminación de medicamentos no utilizados 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**

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.

Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,  
28108 Alcobendas (Madrid) ESPAÑA

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

Valsartán TecniGen 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Nº Registro:

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

Fecha de la primera autorización: Junio 2010

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

Junio 2015

“La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <https://www.aemps.gob.es/>”