FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valsartán Sandoz 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Valsartán Sandoz 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Valsartán Sandoz 160 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Valsartán Sandoz 320 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Valsartán Sandoz 40 mg
Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de valsartán.

Valsartán Sandoz 80 mg
Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de valsartán.

Valsartán Sandoz 160 mg
Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de valsartán.

Valsartán Sandoz 320 mg
Cada comprimido recubierto con película contiene 320 mg de valsartán.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Valsartán Sandoz 40 mg: comprimido amarillo con forma ovalada, de un tamaño aproximado de 9,1 mm x 3,5 mm, recubierto con película, con los bordes biselados, ligeramente convexo, ranurado en una cara con una "D" en uno de los lados y una "O" en el otro lado, y con "NVR" en la cara contraria del comprimido. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Valsartán Sandoz 80 mg: comprimido de color rojo pálido, redondo, con un diámetro aproximado de 8,2 mm, recubierto con película con los bordes biselados, ranurado en una cara, con una “D” en uno de los lados y con una “V” en el otro lado, y con “NVR” en la cara contraria del comprimido.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Valsartán Sandoz 160 mg: comprimido naranja grisáceo, de forma ovalada, de un tamaño aproximado de 14,2 mm x 5,7 mm, recubierto con película, ligeramente convexo, ranurados en una cara y con "DX" en un lado de la ranura y “DX” en el otro lado de la ranura y con "NVR" en la cara contraria del comprimido. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Valsartán Sandoz 320 mg: comprimido violeta grisáceo oscuro, ovalado, de un tamaño aproximado de 17,6 mm x 8,1 mm, recubierto con película, con los bordes biselados, ligeramente convexo, ranurado en una cara, y con la marca "DC" en un lado de la ranura y DC en el otro lado de la ranura y con "NVR" en la cara contraria del comprimido.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.1. Indicaciones terapéuticas

Valsartán 40 mg

Hipertensión
Tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años de edad.

Infarto de miocardio reciente
Tratamiento de pacientes clínicamente estables con insuficiencia cardiaca 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 cardiaca

Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardiaca sintomática cuando no se toleran los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), o en pacientes intolerantes a los betabloqueantes como tratamiento adicional a los inhibidores de la ECA cuando no es posible utilizar antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

Valsartán 80 mg y 160 mg

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

Infarto de miocardio reciente
Tratamiento de pacientes clínicamente estables con insuficiencia cardiaca 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 cardiaca

Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardiaca sintomática cuando no se toleran los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), o en pacientes intolerantes a los betabloqueantes como tratamiento adicional a los inhibidores de la ECA cuando no es posible utilizar antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

Valsartán 320 mg

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Valsartán 40 mg

Infarto de miocardio reciente
En pacientes clínicamente estables, el tratamiento puede iniciarse a las 12 horas tras 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 se puede utilizar 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 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 dos semanas hasta alcanzar la dosis más alta como mínimo 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 se puede administrar con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, no se recomienda la combinación triple de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, 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.

Valsartán 80 mg y 160 mg

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

Valsartán se puede administrar también con otros antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). 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 se puede iniciar a las 12 horas tras 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 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 se puede utilizar 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dosis de inicio recomendada de valsartán 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 dos semanas hasta alcanzar la dosis más alta como mínimo 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 se puede administrar con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, no se recomienda la combinación triple de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, 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.

Valsartán 320 mg

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

Valsartán se puede administrar también con otros antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). La adición de un diurético como hidroclorotiazida, disminuirá todavía más la presión arterial en estos pacientes.

Información adicional sobre poblaciones especiales

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 con un aclaramiento de creatinina > 10 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.2).

El uso concomitante de valsartán con aliskireno está contraindicado en pacientes con disfunción renal (TFG<60 ml/min/1,73m^2) (ver sección 4.3).

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

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

Población pediátrica

Hipertensión pediátrica
Valsartan Sandoz no está disponible en solución oral. Para la solución oral, consulte otros productos disponibles en el mercado.

Para niños y adolescentes que no pueden tragar comprimidos, se recomienda el uso de la solución oral de valsartán. La exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de valsartán son aproximadamente 1,7 y 2,2 veces superiores, respectivamente, con la solución en comparación con los comprimidos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años de edad
Para valsartán, la dosis inicial es de 40 mg una vez al día para niños con peso inferior a 35 kg, y 80 mg una vez al día para los que pesan 35 kg o más. La dosis debe ajustarse de acuerdo a la respuesta obtenida sobre la presión arterial y a la tolerabilidad. Para ver las dosis máximas estudiadas en los ensayos clínicos, ver la tabla mostrada a continuación. Las dosis superiores a estas no se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan.

Peso	Dosis máxima del comprimido estudiada en ensayos clínicos
≥ 18 kg a < 35 kg	80 mg
≥ 35 kg a < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg a ≤ 160 kg	320 mg

Para los niños que ya hayan recibido valsartán antes de los seis años de edad, consultar la posología de la solución oral de valsartán (niños de 1 a menos de 6 años de edad).

Niños menores de 6 años de edad
Para los niños de 1 a 5 años y para aquellos que tengan dificultades para tragar el comprimido, se recomienda la solución oral de valsartán. Los datos disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. La seguridad y eficacia de valsartán en niños menores de 1 año de edad no ha sido establecida.

Cambio de la solución oral de valsartán a los comprimidos de valsartán
Si por razones clínicas se considera imprescindible el cambio del tratamiento con valsartán solución oral a valsartán comprimidos, inicialmente se debe administrar la misma dosis en miligramos. Posteriormente, se debe realizar una monitorización frecuente de la presión arterial teniendo en cuenta la posible infradosificación, y la dosis se debe ajustar adicionalmente en función de la respuesta de la presión arterial y de la tolerabilidad.

Uso en pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años con insuficiencia renal
El uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min y pacientes pediátricos en los que se lleva a cabo diálisis no se ha estudiado, por tanto valsartán no se recomienda en estos pacientes. No es necesario el ajuste de la dosis para pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina > 30 ml/min. Debe realizarse un estrecho seguimiento sobre la función renal y el potasio sérico (ver secciones 4.4 y 5.2).

Uso en pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años con insuficiencia hepática
Al igual que en adultos, valsartán 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 experiencia clínica limitada con valsartán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática de leve a moderada. La dosis de valsartán no debe exceder 80 mg en estos pacientes.

Insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio reciente en pediatría
Valsartán no está recomendado en el tratamiento del fallo cardiaco o infarto de miocardio reciente en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Forma de administración
Valsartán Sandoz se puede administrar independientemente de las comidas y se debe administrar 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 de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de valsartán con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TGF<60 ml/min/1,73 m2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.). Se debe realizar oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

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

El uso concomitante de ARAII, incluyendo valsartán, o de IECAs con aliskireno está contraindicado en pacientes con disfunción renal (TFG < 60 ml/min/1,73m^2) (ver secciones 4.3 y 4.5).

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, valsartán se debe utilizar 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 valsartán. La depleción de sodio y/o volumen se debe corregir antes del tratamiento con valsartán; 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.

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

Hiperaldosteronismo primario
Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no se deben tratar con valsartán 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).

Embarazo
No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Valsartán 40 mg

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 en comparación con el tratamiento con 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. No obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada (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 Sandoz en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. En pacientes con insuficiencia cardiaca, la combinación triple de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un betabloqueador y Valsartán Sandoz 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 Sandoz 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 a condición de que se sigan las instrucciones de dosificación (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 grave), el tratamiento con inhibidores de la ECA se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva, y en casos raros, con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como valsartán es un bloqueante de los receptores de angiotensina II, no puede excluirse que el uso de Valsartán Sandoz pueda asociarse a un deterioro de la función renal.

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

Valsartán 80 mg y 160 mg

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 en comparación con el tratamiento con 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.).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El uso de valsartán en pacientes después de un infarto de miocardio suele dar lugar a una cierta reducción de la presión arterial. No obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada (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 Sandoz en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. En pacientes con insuficiencia cardiaca, la combinación triple de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un betabloqueador y Valsartán Sandoz 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 Sandoz 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 a condición de que se sigan las instrucciones de dosificación (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 grave), el tratamiento con inhibidores de la ECA se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva, y en casos raros, con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como valsartán es un bloqueante de los receptores de angiotensina II, no puede excluirse que el uso de Valsartán Sandoz pueda asociarse a un deterioro de la función renal.
Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no se deben utilizar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Antecedentes de angioedema
Se ha detectado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y la glotis, produciendo obstrucción de las vías aéreas y/o hinchazón de la cara, labios, faringe, y/o lengua en pacientes tratados con valsartán; alguno de estos pacientes experimentó previamente angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la ECA. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con valsartán en pacientes que desarrollan angioedema, y no debe readministrarse valsartán (ver sección 4.8).

Angioedema intestinal
Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo valsartán (ver sección 4.8). Estos pacientes presentan dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con valsartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Valsartán 320 mg

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 cardiaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia 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 valsartán pueda asociarse con una alteración de la función renal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Bloqueo dual del sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En 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 aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.
No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Población pediátrica

Insuficiencia renal
No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min y pacientes pediátricos bajo tratamiento de diálisis, por tanto valsartán no se recomienda en estos pacientes. No es necesario 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 durante el tratamiento con valsartán. Esto sucede particularmente cuando se administra valsartán en presencia de otras condiciones (fiebre, deshidratación) perjudiciales para la función renal.

El uso concomitante de ARAII, incluyendo valsartán, o de IECAs con aliskireno está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG<60 ml/min/1,73m^2) (ver secciones 4.3 y 4.5).

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

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 inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de 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).

Es necesario tener precaución mientras se co-administra ARAII, incluyendo valsartán, con otros agentes bloqueantes de SRAA tales como IECAs o aliskireno (ver sección 4.4).

El uso concomitante de los antagonistas de receptores de angiotensina (ARAII), incluyendo valsartán, o de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) con aliskireno está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG< 60 ml/min/1,73m^2) (ver sección 4.3).

Uso concomitante no recomendado

Litio

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antogonistas de los receptores de angiotensina II incluyendo valsartán. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio. Si también se utiliza un diurético, el riesgo de la toxicidad por litio presumiblemente puede 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, se puede atenuar 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* demuestran que valsartán es sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1/OATP1B3 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida. La co-administración de inhibidores del transportador de recaptación (por ejemplo rifampicina, ciclosporina) o el transportador de eflujo (por ejemplo ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica de valsartán. Al empezar o terminar un tratamiento concomitante con estos medicamentos debe tenerse especial cuidado.

Otros
En estudios de interacción farmacológica con valsartán, no se han hallado 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 la hipertensión en niños y adolescentes, donde son frecuentes anormalidades 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 Antagonistas de Receptores de Angiotensina II (ARAIIs) durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de ARAIIs 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 este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAIIs, 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAIIs 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 sección 5.3"Datos preclínicos sobre seguridad").
Si se produce una exposición a ARAIIs 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 también secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia
No se recomienda el uso de valsartán durante la lactancia ya que no se dispone de información relativa al 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 tiene efectos adversos en la capacidad para la reproducción de ratas macho o hembra con dosis orales hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces superior al máximo recomendado en humanos en mg/m^2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/kg/día 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. Al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que puede aparecer mareo o fatiga.

4.8. Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados en pacientes 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 RAMs 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 RAMs 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 al medicamento se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia no conocida	Aumento del potasio sérico, hiponatremia.
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	
Frecuencia no conocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Dolor abdominal
Muy raras	Angioedema intestinal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática, incluyendo aumento de la bilirrubina sérica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida	Angioedema, dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Insuficiencia y deterioro renal, elevación de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Fatiga

Población pediátrica

Hipertensión

El efecto antihipertensivo de valsartán se ha evaluado en dos estudios clínicos doble ciegos, aleatorizados (cada uno seguido de un periodo de extensión o estudio) y un estudio abierto. Estos estudios incluyeron711 pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años con y sin enfermedad renal crónica (ERC), de los que 560 pacientes recibieron valsartán. Con excepción de trastornos gastrointestinales (tales como dolor abdominal, náuseas, vómitos) y mareos, no existen diferencias en el tipo, frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre el perfil de seguridad para pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad que se reportaron previamente para pacientes adultos.

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

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^2). 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 al medicamento (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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

En un análisis combinado de dos estudios posteriores realizados en 202 niños hipertensos (de 1 año a menos de 6 años), todos los pacientes recibieron valsartán en monoterapia durante los periodos a doble ciego (excluyendo el periodo de retirada del placebo). De ellos, 186 pacientes continuaron en el estudio de extensión o en la fase abierta. De los 202 pacientes, 33 (16,3 %) presentaban ERC (TFGe basal < 90 ml/min). En el periodo de doble ciego, dos pacientes (1 %) interrumpieron el tratamiento debido a un acontecimiento adverso y, en la fase abierta o el periodo de extensión, cuatro pacientes (2,1 %) interrumpieron por un acontecimiento adverso.
En el periodo a doble ciego, 13 pacientes (7,0 %) experimentaron al menos una RAM. Las RAMs notificadas con más frecuencia fueron vómitos, n=3 (1,6 %), y diarrea, n=2 (1,1 %). En el grupo con ERC se notificó una RAM (diarrea). En la fase abierta, el 5,4 % de los pacientes (10/186) presentó al menos una RAM. La RAM más frecuente fue la disminución del apetito, notificada por dos pacientes (1,1 %). Tanto en el periodo a doble ciego como en la fase abierta se notificó un caso de hiperpotasemia en cada periodo. No se registraron casos de hipotensión ni mareo en ninguno de los periodos, ni en doble ciego ni en abierto.

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

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	Hiperpotasemia,
Frecuencia no conocida	Aumento del potasio sérico, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, mareo postural
Poco frecuentes	Síncope, Cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática
Frecuencia no conocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Tos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Angioedema
Frecuencia no conocida	Dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Insuficiencia y deterioro renal
Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, elevación de la creatinina sérica
Frecuencia no conocida	Aumento del nitrógeno ureico en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
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: 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: 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_1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT_1 con valsartán pueden estimular al receptor AT_2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT_1. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT_1 y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT_1 que por el receptor AT_2. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Valsartán no inhibe la ECA (también conocida como quininasa 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).

Valsartán 40 mg

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 ≤ 40% mediante ventriculografía con radioisótopo o ≤ 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^2. 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 = 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 = 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 cuestionario *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.

Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
Dos grandes ensayos 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 evaluado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de la angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de signos de daño en órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no mostraron ningún efecto beneficioso significativo sobre los resultados renales y/o cardiovasculares ni sobre la mortalidad, mientras que se observó un mayor riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son aplicables a otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II.
Por lo tanto, los inhibidores de la 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 al tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio se interrumpió de forma prematura debido a un aumento del riesgo de acontecimientos adversos. Tanto la mortalidad por causas cardiovasculares como los ictus fueron numéricamente más frecuentes en el grupo tratado con aliskireno que en el grupo placebo, y los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y alteración de la función renal) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de aliskireno que en el grupo placebo.

Valsartán 80 mg y 160 mg

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 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 ≤ 40% mediante ventriculografía con radioisótopo o ≤ 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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/m2. 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 = 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 = 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 cuestionario 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.

Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
Dos grandes ensayos 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 evaluado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de la angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de signos de daño en órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no mostraron ningún efecto beneficioso significativo sobre los resultados renales y/o cardiovasculares ni sobre la mortalidad, mientras que se observó un mayor riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

similares, estos resultados también son aplicables a otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II.
Por lo tanto, los inhibidores de la 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 al tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio se interrumpió de forma prematura debido a un aumento del riesgo de acontecimientos adversos. Tanto la mortalidad por causas cardiovasculares como los ictus fueron numéricamente más frecuentes en el grupo tratado con aliskireno que en el grupo placebo, y los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y alteración de la función renal) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de aliskireno que en el grupo placebo.

Valsartán 320 mg

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 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 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.

Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
Dos grandes ensayos 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 evaluado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de la angiotensina II.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de signos de daño en órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no mostraron ningún efecto beneficioso significativo sobre los resultados renales y/o cardiovasculares ni sobre la mortalidad, mientras que se observó un mayor riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son aplicables a otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II.
Por lo tanto, los inhibidores de la 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 al tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio se interrumpió de forma prematura debido a un aumento del riesgo de acontecimientos adversos. Tanto la mortalidad por causas cardiovasculares como los ictus fueron numéricamente más frecuentes en el grupo tratado con aliskireno que en el grupo placebo, y los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y alteración de la función renal) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de aliskireno que en el grupo placebo.

Población pediátrica

Hipertensión
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 ≥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 de18 años de edad, los pacientes incluidos fueron aleatorizados para recibir comprimidos de valsartán o enalapril durante 12 semanas. Los niños que pesaban entre ≥18 kg y <35 kg recibieron 80 mg de valsartán o 10 mg de enalapril; aquellos que pesaban entre ≥35 kg y <80 kg recibieron 160 mg de valsartán o 20 mg de enalapril; y los que pesaban ≥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 ≥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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

función de su categoría de peso para las dosis de inicio y de mantenimiento. Los pacientes con pesos >18 a <35 kg, ≥35 a <80 kg y ≥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 estadío 2 (TFG 60 – 89 ml/min/1,73 m2) o estadío 3 (TFG 30 – 59 ml/min/1,73 m2). 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, con 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 tercer estudio fue un estudio de 6 semanas, aleatorizado y doble ciego, diseñado para evaluar la respuesta a dosis de valsartán en 126 niños de 1 a 5 años con hipertensión, con o sin ERC, aleatorizados a recibir 0,25 mg/kg o 4 mg/kg de peso corporal.
En el momento final del estudio, 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 y de 4,1/0,3 mmHg, respectivamente ($p = 0,0157/p < 0,0001$). De forma similar, el subgrupo con ERC también mostró reducciones en PASm/PADm con valsartán a dosis de 4,0 mg/kg en comparación con dosis de 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg frente a 1,2/+1,3 mmHg).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con valsartán 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 consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Los alimentos disminuyen la exposición a valsartán (medida por el AUC) en aproximadamente un 40 % y la concentración plasmática máxima (C_{max}) en aproximadamente un 50 %, aunque, a partir de unas 8 horas tras la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, esta reducción del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, por lo que valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

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.

Biotransformación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 hidroxi 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 ($t_{½\alpha}$ < 1 h y $t_{½ß}$ 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 principio activo 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.

Valsartán 40 mg

En pacientes con insuficiencia cardiaca:
El tiempo medio hasta la concentración máxima y la semivida de eliminación de valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca son similares a los observados en voluntarios sanos. Los valores de AUC y $C_{máx}$ 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.

Valsartán 80 mg y 160 mg

En pacientes con insuficiencia cardiaca:
El tiempo medio hasta la concentración máxima y la semivida de eliminación de valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca son similares a los observados en voluntarios sanos. Los valores de AUC y $C_{máx}$ 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

Edad avanzada
Algunos pacientes de edad avanzada muestran una exposición sistémica a valsartán algo más elevada que 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 se debe utilizar con precaución en dichos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4). 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, 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 mg/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 mg/m^2 (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En titís, 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 titís. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

.

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento:
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 8000
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172) (Solo para *Valsartán Sandoz 40 mg,160 mg y 320 mg)*

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Valsartán Sandoz 40 mg, 80 mg y 160 mg
Blíster PVC/PVDC
Blíster PVC/PE/PVDC
Blíster PA/AL/PVC
Todos los blister están recubiertos con una lámina de aluminio con laca termosellada (vinilo / acrílico).

Tamaños de envase: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ó 280 comprimidos recubiertos con película.

Valsartán Sandoz 320 mg
Blíster PVC/PVDC
Blíster PA/AL/PVC
Todos los blíster están recubiertos con una lámina de aluminio con laca termosellada (vinilo / acrílico).

Tamaños de envase: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ó 280 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Valsartán Sandoz 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72944
Valsartán Sandoz 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72943
Valsartán Sandoz 160 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72942
Valsartán Sandoz 320 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72941

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

Fecha de la primera autorización: 29/octubre/2010
Fecha de la última renovación: 21/julio/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

15/enero/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios