

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valsartán Almus 320 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene 320 mg de valsartán.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color castaño, oblongos, convexos y ranurados en una cara. La ranura está destinada a facilitar su división para ayudar a la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 controle adecuadamente, la dosis puede incrementarse a 160 mg y a un máximo de 320 mg.

Valsartán puede administrarse también con otros agentes 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

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con 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).

Pacientes con 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 en pediatría

Niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad

La dosis inicial es 40 mg una vez al día para niños que pesan menos de 35 kg y 80 mg una vez al día para los que pesan 35 kg o más. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta obtenida sobre la presión arterial. En relación a las dosis máximas estudiadas en ensayos clínicos, ver la tabla que se muestra a continuación.

Dosis superiores a las enumeradas en la tabla no se han estudiado y por tanto no pueden recomendarse.

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

Niños menores de 6 años de edad

Los datos disponibles se presentan en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. Sin embargo, no se ha establecido el perfil de seguridad y eficacia de valsartán en niños de 1 a 6 años de edad.

Uso en pacientes pediátricos de 6 a 18 años con insuficiencia renal

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

Uso en pacientes pediátricos de 6 a 18 años de edad con insuficiencia hepática

Al igual que en los 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). En pacientes pediátricos con insuficiencia hepática de leve a moderada, se dispone de una limitada experiencia clínica con valsartán. En estos pacientes, la dosis de valsartán no debe exceder de 80 mg.

Insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio reciente en pediatría

No se recomienda valsartán para tratar la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio reciente en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

Valsartán puede tomarse con independencia de las comidas y debe administrarse 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 trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Valsartán Almus con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hiperpotasemia

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes con depleción de sodio y/o volumen

Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con valsartán. La depleción de sodio y/o de volumen deberá corregirse 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 deben ser tratados 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 (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los 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 los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Antecedentes de angioedema

En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o

lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de valsartán debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y valsartán no debe volver a administrarse en estos pacientes (ver sección 4.8).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA)

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

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo debe llevarse 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.

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

Otras afecciones con estimulación del sistema renina-angiotensina

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

Población pediátrica

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskirén:

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 aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Uso concomitante no recomendado

Litio

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA. Debido a la ausencia de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

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

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

Precauciones necesarias con el uso concomitante

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

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

Transportadores

Datos de estudios *in vitro* indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepática OATP1B1/OATP1B3 y del transportador de eflujo hepático MRP2. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. La administración conjunta de inhibidores del transportador de recaptación (por ejemplo, rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (por ejemplo ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán. Se deberá poner especial atención cuando se inicie o finalice un tratamiento concomitante con estos medicamentos.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los 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 los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia); (ver sección 5.3.).

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 que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente cuando se amamanta a un recién nacido o prematuro.

Fertilidad

Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados en pacientes 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 RAs no pareció estar relacionada con la dosis ni con la duración del tratamiento y tampoco mostró asociación alguna con el sexo, la edad o la raza.

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

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**

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

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

Se realizó un análisis de 560 pacientes hipertensivos pediátricos (de 6-17 años) que recibían monoterapia con valsartán (n=483) o una terapia antihipertensiva combinada incluyendo valsartán (n=77). De los 560 pacientes, 85 (15,2 %) tenían IRC (GFR basal <90 mL/min/1,72 m²). En general, 45 (8,0 %) pacientes abandonaron el estudio debido a reacciones adversas. En general 111 (19,8 %) pacientes experimentaron una reacción adversa al medicamento (RAM), siendo dolor de cabeza (5,4 %), mareos (2,3 %) e hipercalcemia (2,3 %) los más frecuentes. En pacientes con IRC, las RAM más frecuentes fueron hipercalcemia (12,9 %), dolor de cabeza (7,1 %), creatinina sanguínea elevada (5,9 %) e hipertensión (4,7 %). En pacientes sin IRC, las RAM más frecuentes fueron dolor de cabeza (5,1 %) y mareos (2,7 %). Se observaron RAM con mayor frecuencia en pacientes que recibieron valsartán en combinación con otros medicamentos antihipertensivos que en los que recibieron únicamente valsartán.

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

En un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego, en 90 niños de 1 a 6 años de edad, que fue seguido de una extensión abierta de un año, se observaron dos muertes y casos aislados de marcadas elevaciones de las transaminasas hepáticas. Estos casos se presentaron en una población con comorbilidades importantes. No se ha establecido una relación causal con valsartán. En un segundo estudio en el que se incluyeron aleatoriamente 75 niños de 1 a 6 años de edad, no se produjo aumento significativo de las transaminasas hepáticas o muertes, con el tratamiento con valsartán.

Se observó con mayor frecuencia hiperpotasemia en niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad con enfermedad renal crónica subyacente.

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:

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

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
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepato biliares	
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: <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 conocimiento, colapso circulatorio y/o shock.

Tratamiento

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

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

No es probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de angiotensina II, monofármacos, código ATC: C09CA03.

Valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT₁, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT₁ con valsartán puede estimular al receptor AT₂ que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT₁. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT₁ y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂. 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 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 ($P < 0,05$).

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 *Valsartán 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 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, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén 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 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén 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 aliskirén que en el de placebo.

Población pediátrica

Hipertensión

El efecto antihipertensivo de valsartán se ha evaluado en 4 ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego en 561 pacientes pediátricos de 6 a 18 años de edad y en 165 pacientes pediátricos de 1 a 6 años de edad. Los trastornos renales y urinarios, y la obesidad, fueron las patologías subyacentes más frecuentes que potencialmente contribuyeron a la hipertensión en los niños incluidos en estos ensayos.

Experiencia clínica en niños de 6 años de edad o mayores

En un estudio clínico con 261 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años de edad, los pacientes que pesaban < 35 kg recibieron 10, 40 o 80 mg de valsartán comprimidos una vez al día (dosis baja, media y alta), y los pacientes que pesaban \geq 35 kg recibieron 20, 80 y 160 mg de valsartán comprimidos una vez al día (dosis baja, media y alta). Al cabo de 2 semanas, valsartán redujo tanto la presión sistólica como la diastólica de forma dosis dependiente.

En general, los tres niveles de dosis de valsartán (bajo, medio y alto) redujeron de forma significativa la presión sanguínea sistólica en 8, 10, 12 mm de 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 las dosis media y alta de valsartán, la presión arterial sistólica más baja alcanzada fue -4 y -7 mm de Hg menor que la de pacientes que recibieron el tratamiento con placebo. En los pacientes que recibieron la dosis baja de valsartán, la presión arterial sistólica más baja 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 otro ensayo clínico con 300 pacientes hipertensos pediátricos de 6 a 18 años de edad, los pacientes incluidos fueron aleatorizados para recibir comprimidos de valsartán o enalapril durante 12 semanas. Los niños que pesaban \geq 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 \geq 80 kg recibieron 320 mg de valsartán o 40 mg de enalapril. Las reducciones en la presión arterial sistólica fueron comparables en los pacientes que recibieron valsartán (15 mm de Hg) y enalapril (14 mm de Hg) (valor p de no inferioridad < 0,0001). Se observaron resultados consistentes para la presión arterial diastólica con reducciones de 9,1 mm de Hg y 8,5 mm de Hg con valsartán y enalapril, respectivamente.

En un tercer ensayo clínico, abierto, con 150 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 17 años de edad, los pacientes elegibles (PA sistólica \geq 95 percentil por edad, sexo y altura) recibieron valsartán durante 18 meses para evaluar la seguridad y la tolerabilidad. De los 150 pacientes que participaron en el ensayo, 41 pacientes recibieron también medicación antihipertensiva concomitante. Se dosificó a los pacientes en función de su categoría de peso para las dosis de inicio y de mantenimiento. Los pacientes con pesos >18 a <35 kg, \geq 35 a <80 kg y \geq 80 a <160 kg recibieron 40 mg, 80 mg y 160 mg y las dosis se titularon hasta 80 mg, 160 mg y 320 mg respectivamente una semana después. La mitad de los pacientes reclutados (50,0%, n=75) tenían ERC, con un 29,3% (44) de los pacientes con ERC en estadio 2 (TFG 60 – 89 ml/min/1,73 m²) o estadio 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 dos estudios clínicos en pacientes de 1 a 6 años con 90 y 75 pacientes, respectivamente. En estos estudios no participó ningún niño menor de 1 año. En el primer estudio, la eficacia de valsartán se confirmó en comparación con el placebo pero no se pudo demostrar una respuesta dosis dependiente. En el segundo estudio, dosis altas de valsartán se asociaron con mayores reducciones de la presión arterial, pero la tendencia a una respuesta relacionada con la dosis no alcanzó significancia estadística y la diferencia del

tratamiento en comparación a placebo no fue significativa. Debido a estas inconsistencias, no se recomienda administrar valsartán en este grupo de edad (ver sección 4.8).

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con valsartán en todos los subgrupos de la población pediátrica en la insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca después de infarto de miocardio reciente. Ver sección 4.2 para información acerca del 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. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) 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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Algunas personas 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 debe

utilizarse con precaución en dichos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4). Valsartán presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas y no es probable que se elimine mediante diálisis.

Insuficiencia hepática

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se elimina en la bilis, principalmente de forma inalterada. Valsartán no sufre ninguna biotransformación significativa. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se observó una duplicación de la exposición (AUC) en comparación con los sujetos sanos. No obstante, no se observó correlación 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 en 26 pacientes hipertensos pediátricos (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.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min y 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, 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/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento de la urea plasmática e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m² (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 yuxtaglomerulares renales. 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 a ratas neonatas/jóvenes (del día 7 postnatal al día 70 postnatal) con valsartán a dosis bajas de 1 mg/kg/día (alrededor de 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 AT1 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 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 semanas postnatal). La maduración de la función renal en humanos es un proceso que tiene lugar durante el primer año de vida. Por consiguiente, no puede excluirse la relevancia clínica en niños < 1 año de edad, aunque los datos preclínicos no indican un problema de seguridad en niños mayores de 1 año.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (Vivapur 101)

Celulosa microcristalina (Avicel PH102)

Crospovidona

Estearato de magnesio

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 embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Valsartán Almus se presenta en blister de PVC-PE-PVDC/Alu-PVDC

Se presenta en envases de 28 comprimidos recubiertos con película

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

Almus Farmacéutica, S.A.

Av. Verge de Montserrat, 6

08820-El Prat de Llobregat (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74713

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

Fecha de la primera autorización: 15/09/2011

Fecha de la renovación de la autorización: 15/09/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2018