

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valsartán Durban 320 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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.

Comprimidos recubiertos con película, de color violeta, ovalados, biconvexos, con el grabado "L15" en una cara y lisos en la otra (tamaño aproximado de 20,5 x 9,4 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión:

La dosis inicial recomendada de Valsartán es 80 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo se manifiesta sustancialmente en el término de 2 semanas, y los efectos máximos se alcanzan en 4 semanas. En algunos pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse a 160 mg y hasta un máximo de 320 mg.

Valsartán Durban también puede administrarse con otros antihipertensivos (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). En estos pacientes, el agregado de un diurético como la hidroclorotiazida disminuirá la presión arterial aun más.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

No se necesitan ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se necesitan ajustes de la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min. (ver secciones 4.4 y 5.2)

Insuficiencia hepática

Valsartán Durban 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 de leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg.

Población pediátrica

Hipertensión pediátrica

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

La dosis inicial es de 40 mg una vez al día para niños que pesen menos de 35 kg y de 80 mg una vez al día para aquellos que pesen 35 kg o más. La dosis debe ajustarse según la respuesta obtenida sobre la presión arterial y la tolerabilidad. Para conocer las dosis máximas estudiadas en ensayos clínicos, consultar la tabla siguiente.

No se han estudiado dosis superiores a las enumeradas a continuación, y por esta razón 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

Niños menores de 6 años

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Valsartán en niños de 1 a 6 años.

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

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. No se necesitan ajustes de la dosis en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina >30 ml/min. Se debe monitorizar cuidadosamente 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 de edad con insuficiencia hepática

Al igual que en adultos, Valsartán Durban está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y con colestasis (ver secciones 4.4 y 5.2). La experiencia clínica con la administración de Valsartán a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada es limitada. En estos pacientes, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg.

Insuficiencia cardiaca pediátrica e infarto de miocardio reciente

No se recomienda valsartán para el tratamiento de la insuficiencia pediátrica o el infarto de miocardio reciente en niños y adolescentes de menos de 18 años debido a la falta de datos en seguridad y eficacia.

Forma de administración

Valsartán puede administrarse independientemente de las comidas y debe tomarse con agua.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

- El uso concomitante de Valsartán con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver las secciones 4.5 y 5.1).”

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hiperpotasemia:

No se recomienda el uso concomitante con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros agentes que puedan aumentar las concentraciones de potasio (heparina, etc.). Deben realizarse análisis para controlar el potasio siempre que se considere apropiado.

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 de leve a moderada sin colestasis, el valsartán debe administrarse con precaución (ver sección 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 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 se dispone de experiencia en el uso seguro de valsartán en pacientes que se han sometido a un trasplante renal reciente.

Hiperaldosteronismo primario:

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben tratarse con valsartán ya que no tienen activado su sistema renina-angiotensina.

Estenosis aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:

Al igual que con otros vasodilatadores, se indica tener especial precaución en pacientes que sufren estenosis aórtica o mitral, o miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MHO).

Embarazo:

No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere que el tratamiento continuado con los ARA II es esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su administración durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con ARA II de inmediato, y, si procede, comenzar 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).

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.

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

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

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

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante 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 ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. No se necesitan ajustes de la dosis en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina >30 ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2). Durante el tratamiento con valsartán, se debe monitorizar cuidadosamente la función renal y el potasio sérico. Esto se aplica en particular cuando el valsartán se administra en presencia de otras afecciones (fiebre, deshidratación) que probablemente deterioren la función renal.

Insuficiencia hepática:

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Bloqueo dual del sistema renina- angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARA II, inhibidores de la ECA o aliskireno

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren 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 las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

No se recomienda la administración concomitante.

Litio

Se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo Valsartán. Si esta combinación resulta necesaria, se recomienda un control exhaustivo de las concentraciones séricas de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más.

Los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio y los sustitutos de la sal que contienen potasio y otras sustancias que pueden aumentar las concentraciones de potasio

Si se considera necesario combinar con valsartán un medicamento que afecta los niveles de potasio, se aconseja controlar las concentraciones plasmáticas de potasio.

Es necesario tener precaución con la administración concomitante

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos inhibidores selectivos de COX-2, ácido acetilsalicílico >3 g/día y AINE no selectivos

Cuando se administran simultáneamente los antagonistas de la angiotensina II con los AINE, es posible que se atenúe el efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINE puede provocar un aumento del riesgo de deteriorar la función renal y un aumento del potasio sérico. Por esta razón, se recomienda la monitorización de la función renal al comienzo del tratamiento, así como la adecuada hidratación del paciente.

Transportadores

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

Otros

En los estudios de interacción farmacológica con valsartán, no se hallaron interacciones clínicamente significativas con valsartán o cualquiera de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida.

Población pediátrica

En hipertensión en niños y adolescentes, donde son frecuentes las anomalías renales subyacentes, se recomienda precaución con la administración concomitante de valsartán y otras sustancias que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona y, por tanto, puede aumentar el potasio sérico. Se debe controlar cuidadosamente la función renal y el potasio sérico.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) durante el primer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4). Está contraindicado el uso de ARA II 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 también sección 5.3. “Datos preclínicos sobre seguridad”.

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver también secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia:

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar Valsartán Durban durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

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 sobre los efectos sobre la capacidad de conducción y de uso de máquinas. Es preciso tener en cuenta, al conducir vehículos u operar máquinas, que pueden aparecer mareos ocasionales o cansancio

4.8. Reacciones adversas

En estudios clínicos controlados en pacientes adultos con hipertensión, la incidencia general de las reacciones adversas al medicamento (RAMs) fue comparable con la del placebo y concuerda con la farmacología del valsartán. La incidencia de las RA no parecía estar relacionada con la dosis o la duración del tratamiento y tampoco demostró estar asociada al sexo, edad o raza.

A continuación se enumeran las RAs, ordenadas por órganos o sistemas, notificadas de estudios clínicos, experiencia poscomercialización y hallazgos de laboratorio.

Reacciones adversas del medicamento

Las reacciones adversas al medicamento están clasificadas por frecuencia, con las más frecuentes en primer lugar, mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluidas las notificaciones aisladas.

En cada grupo clasificado por frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden decreciente de gravedad.

Debido a que ninguna frecuencia de RA corresponde a las RA notificadas a partir de la experiencia poscomercialización y hallazgos de laboratorio, se incluyeron en frecuencia "No conocida".

Hipertensión:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

No conocida: Disminución de hemoglobina, disminución de hematocritos, neutropenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico:

No conocida: Hipersensibilidad, incluida enfermedad del suero

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

No conocida: Aumento del potasio sérico, hiponatremia

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: Vértigo

Trastornos vasculares:

No conocida: Vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Tos

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: Dolor abdominal

Trastornos hepato biliares:

No conocida: Aumento de los valores de la función hepática, incluido aumento de la bilirrubina sérica.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

No conocida: Angioedema, dermatitis bullosa, erupciones, prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

No conocida: Mialgia

Trastornos renales y urinarios:

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

La evaluación neurocognitiva y del desarrollo de pacientes pediátricos de 6 a 16 años no reveló ningún impacto adverso general, clínicamente relevante, después del 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/1,73m²). En total 45 (8,0%) de los pacientes discontinuó el ensayo debido a reacciones adversas. Un total de 111 (19,8%) pacientes experimentaron alguna reacción adversa (RAM), siendo las más frecuentes cefalea (5,4%), mareos (2,3%) e hiperpotasemia (2,3%). En los pacientes con ERC, las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperpotasemia (12,9%), cefalea (7,1%), aumento de creatinina en sangre (5,9%) e hipotensión (4,7%). En pacientes sin ERC, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (5,1%) y mareos (2,7%). Se observaron RAMs más frecuentemente en pacientes que recibieron valsartán en combinación con otra medicación antihipertensiva que en los que recibieron solo valsartán.

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

En un análisis combinado de dos estudios posteriores en 202 niños hipertensos (de 1 a menos de 6 edad), todos los pacientes recibieron valsartán en monoterapia en los periodos a doble ciego (excluyendo el periodo de retirada del placebo). De éstos, 186 pacientes continuaron en el estudio de extensión o en la fase abierta. De los 202 pacientes, 33 (16,3%) tuvieron ERC (FG basal <90 ml/min). En el periodo a doble ciego, dos pacientes (1%) discontinuaron debido a un acontecimiento adverso y en la fase abierta o el periodo de extensión cuatro pacientes (2,1%) discontinuaron debido a un acontecimiento adverso. En el periodo a doble ciego, 13 (7,0%) pacientes experimentaron al menos una RAM. Las RAMs más frecuentes

fueron vómitos n=3 (1,6%) y diarrea n=2 (1,1%). Hubo una RAM (diarrea) en el grupo ERC. En la fase abierta, 5,4% pacientes (10/186) tuvieron al menos una RAM. La RAM más frecuente fue disminución del apetito que se notificó en dos pacientes (1,1%). Tanto en el periodo a doble ciego como en la fase abierta se notificó hiperpotasemia en un paciente de cada periodo. No hubieron casos de hipotensión o mareos en el periodo doble ciego ni en la fase abierta.

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

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

Infarto de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca (estudiadas solo en pacientes adultos):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

No conocida: Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico:

No conocida: Hipersensibilidad, incluida enfermedad del suero

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: Hiperpotasemia

No conocida: Aumento del potasio sérico, hiponatremia

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Mareos, mareos ortostáticos

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

No conocida: Vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Tos

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: Náuseas, diarrea

Trastornos hepatobiliares:

No conocida: Aumento de valores de la función hepática

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Angioedema

No conocida: Dermatitis bullosa, Erupciones, prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

No conocida: Mialgia

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: Insuficiencia y deterioro renal

Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, aumento de la creatinina sérica

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 www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

La sobredosis con Valsartán puede causar una marcada hipotensión, que podría inducir un descenso de los niveles de conciencia, un colapso circulatorio o un shock.

Tratamiento

Las medidas terapéuticas dependen del tiempo de la ingesta y del tipo y la gravedad de los síntomas; es de primordial importancia estabilizar la circulación.

En caso de hipotensión, poner al paciente en posición supina, y tomar medidas de corrección de la hipovolemia.

Es poco probable que se elimine valsartán por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la 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 de importancia en la regulación cardiovascular.

Valsartán no inhibe la ECA (también conocida como quininasa II) que transforma la Ang I en Ang II 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 Durban a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca.

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 efectos máximos 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 Durban no se ha asociado a fenómenos de hipertensión de rebote ni a otros acontecimientos clínicos adversos.

En pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2 y microalbuminuria, valsartán ha demostrado reducir la excreción urinaria de albúmina. El estudio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) evaluó la reducción de la excreción urinaria de albúmina (EUA) con valsartán (80- 160 mg/una vez al día) frente a amlodipino (5-10 mg/una vez al día), en 332 pacientes con diabetes de tipo 2 (edad media: 58 años; 265 hombres) con microalbuminuria (valsartán: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipino: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), presión arterial normal o elevada y función renal conservada (creatinina en sangre $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). A las 24 semanas, la EUA se redujo ($p < 0,001$) en un 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; IC del 95%: - 40,4 al -19,1) con valsartán y aproximadamente en un 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; IC del 95%: -5,6 al 14,9) con amlodipino a pesar de las tasas similares de reducción de la presión arterial en ambos grupos. El estudio Valsartán Durban Reduction of Proteinuria (DROP) examinó además la eficacia de valsartán para reducir la EUA en 391 pacientes hipertensos (PA = 150/88 mmHg) con diabetes de tipo 2, albuminuria (media = 102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) y función renal conservada (creatinina sérica media = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Los pacientes fueron randomizados a una de las 3 posologías de valsartán (160, 320 y 640 mg/una vez al día) y tratados durante 30 semanas. El objeto del estudio era determinar la dosis óptima de valsartán para reducir la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2. A las 30 semanas, el cambio porcentual de la EUA se redujo significativamente en un 36% desde la situación basal con valsartán 160 mg (IC del 95%: 22 al 47%), y en un 44% con valsartán 320 mg (IC del 95%: 31 al 54%). Se concluyó que 160-320 mg de valsartán producían reducciones clínicamente relevantes de la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2.

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

En consecuencia, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 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 aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren 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 aliskiren que en el de 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 recurrentes 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 de 18 años de edad, los pacientes incluidos fueron aleatorizados para recibir comprimidos de valsartán o enalapril durante 12 semanas. Los niños que pesaban entre <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 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 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 tres ensayos clínicos en 291 pacientes de 1 a 5 años de edad. En estos estudios no se incluyeron niños menores de 1 año.

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

El tercero fue un estudio aleatorizado doble ciego, de 6 semanas para evaluar la respuesta a dosis de valsartán en 126 niños de 1 a 5 años de edad con hipertensión, con o sin ERC aleatorizados a dosis de 0,25 mg/kg o 4 mg/kg de peso corporal. En el punto final, la reducción de la presión arterial sistólica media (PASM)/ presión arterial diastólica media (PADM) con valsartán a dosis 4,0 mg/kg en comparación con dosis de 0,25 mg/kg fue de 8,5/6,8 mmHg vs 4,1/0,3 mmHg, respectivamente; (p=0,0157/p<0,0001). De forma similar, el subgrupo con ERC también mostró reducciones en PADM/PASM con valsartán a dosis de 4,0 mg/kg en comparación con dosis de 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg vs 1,2/ +1,3 mmHg).

La Agencia Europea de Medicamentos ha dispensado de la obligación de presentar los resultados de los estudios clínicos con 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 información sobre el uso en pediatría.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tras la administración oral de valsartán en monoterapia, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzaron en 2-4 horas con comprimidos y 1-2 horas con la solución. La biodisponibilidad absoluta media es del 23% y del 39% con los comprimidos y con la solución, respectivamente. La exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de valsartán son aproximadamente 1,7 y 2,22 veces mayores con la solución que con los comprimidos.

Los alimentos disminuyen la exposición (medida por el AUC) al valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) en aproximadamente un 50%, aunque a partir de unas 8 horas después de la administración de la dosis, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos con alimento y en ayunos. Sin embargo, junto con este descenso en el AUC no se observa una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico y, por tanto, valsartán puede administrarse solo o con comida.

Distribución:

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

Biotransformación:

Valsartán no tiene un elevado grado de biotransformación puesto que solo se recupera aproximadamente un 20% de la dosis como metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilo en el plasma en concentraciones bajas (menores del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito no tiene actividad farmacológica.

Eliminación:

Valsartán muestra una cinética de eliminación 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 (alrededor del 83% de la dosis) y por excreción renal en la orina (alrededor del 13% de la dosis), en su mayor parte como fármaco inalterado. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es de aproximadamente 2 l/h 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 con edad avanzada

En algunos pacientes de edad avanzada se observó una exposición sistémica al valsartán algo más elevada que en pacientes jóvenes; sin embargo, esto no ha demostrado tener ninguna importancia clínica.

Insuficiencia renal

Como se esperaba para un compuesto donde el aclaramiento renal representa solo el 30% del aclaramiento plasmático total, no se observó ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica al valsartán. Por lo tanto, el ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 10 ml/min). Debe utilizarse valsartán con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min y en pacientes sometidos a diálisis porque no se cuenta con experiencia, actualmente, sobre el uso seguro en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

Valsartán presenta una fijación elevada a las proteínas plasmáticas y es poco probable que se elimine por diálisis.

Insuficiencia hepática

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se elimina en la bilis, especialmente en la forma inalterada. Valsartán no sufre ninguna biotransformación significativa. Se observó una duplicación de la exposición (AUC) en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, no se observó ninguna correlación entre la concentración plasmática de valsartán y el grado de disfunción hepática. No se ha estudiado el valsartán en pacientes con disfunción hepática grave.

Población pediátrica

En un estudio de 25 pacientes pediátricos hipertensos (de 1 a 16 años) a quienes administraron una dosis única de una suspensión de valsartán (media: 0,9 a 2 mg/kg, con una dosis a máxima de 80 mg), el aclaramiento (litros/h/kg) de valsartán fue comparable en todo el intervalo de edad de 1 a 16 años y similar al de los adultos que recibieron la misma fórmula. (ver información sobre la absorción en 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 lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. No se necesitan ajustes de la dosis en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina > 30 ml/min. Se debe controlar cuidadosamente la función renal y el potasio sérico.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

En ratas, las dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y 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 (600 mg/kg/día) en ratas 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 preclínicos de seguridad, las dosis altas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso corporal) causaron en las ratas una reducción de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocritos) y evidencia de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento de la urea plasmática, e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis (200 y 600 mg/kg/día) en ratas 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 títies con dosis similares, los cambios fueron similares aunque más graves, en particular en los riñones donde los cambios indujeron una nefropatía con aumento de urea y de creatinina.

También se observó hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales en las dos especies. Se consideró que todos los cambios se debieron a la acción farmacológica de valsartán que produce hipotensión prolongada, especialmente en los títies. Para las dosis terapéuticas de valsartán en el hombre, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna importancia.

Población pediátrica

La dosificación diaria por vía oral en ratas neonatas/jóvenes (del día posnatal 7 al día posnatal 70) con valsartán con dosis bajas de 1 mg/kg/día (aproximadamente 10-35% de la dosis pediátrica máxima recomendada de 4 mg/kg/día sobre la base de la exposición sistémica) produjo daño renal persistente e irreversible. Estos efectos mencionados representan un efecto farmacológico exagerado y previsto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de los bloqueantes de la angiotensina II AT 1; estos efectos aparecen si se tratan las ratas durante los primeros 13 días de vida.

Este período coincide con las 36 semanas de gestación en el hombre, que podrían extenderse ocasionalmente hasta 44 semanas después de la concepción en seres humanos. En el estudio con valsartán en ratas jóvenes se les administró la dosis hasta el día 70, y no pueden excluirse efectos en la maduración renal (4-6 semanas posnatales). La maduración de la función renal es un proceso que abarca el primer año de vida del hombre. Por esta razón, no puede excluirse la relevancia clínica en niños <1 año de edad, aunque los datos preclínicos no indiquen un problema de seguridad en niños mayores de 1 año.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Crospovidona (tipo A)

Anhídrido silícico coloidal

Estearato de magnesio

Recubrimiento de película:

Hipromelosa 5 cp (E464)

Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 8000
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 25 °C en el envase original. Proteger de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase tipo blíster: Blíster de PVC/PE/PVDC transparente revestido con película de aluminio en una caja de cartón.

Tamaño del envase: 7, 14, 28, 56, 98 y 280 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

Laboratorios Francisco Durbán S.A.
Polígono Ind. La Redonda, c/ IX, nº 2
04710 El Ejido ALMERÍA
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2023