

Diovan®

Antagonista de la angiotensina II.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

Comprimidos recubiertos:

Diovan 40 mg: comprimidos de color amarillo, ovalados, con bordes biselados y una ranura en una cara, con la marca “DO” grabada en la cara ranurada y “NVR” en la cara opuesta. La ranura en una de las caras de los comprimidos recubiertos de Diovan 40 mg sirve para dividir el comprimido en dosis iguales.

Diovan 80 mg: comprimidos de color rojo pálido, redondos o con forma de almendra, con bordes biselados con o sin ranura en una cara, con la marca “D/V” grabada en la cara ranurada o “DV” grabada en una cara y “NVR” en la cara opuesta.

Diovan 160 mg: comprimidos de color anaranjado grisáceo, ovalados o con forma de almendra, con o sin ranura en una cara, con la marca “DX/DX” grabada en la cara ranurada o “DX” grabada en una cara y “NVR” en la cara opuesta.

Diovan 320 mg: comprimidos de color violeta grisáceo oscuro, ovalados o con forma de almendra, con o sin ranura y con bordes biselados, con la marca “DC/DC” grabada en la cara ranurada o “DXL” grabada en una cara y “NVR” en la cara opuesta.

La ranura en una de las caras de los comprimidos recubiertos de Diovan 80 mg, 160 mg o 320 mg solo sirve para facilitar la división del comprimido y que sea más fácil ingerirlo, y no para dividirlo en dosis iguales.

La apariencia de los comprimidos puede variar de un país a otro. Algunas dosis farmacéuticas puede que no estén disponibles en todos los países.

Principio activo

Cada comprimido contiene 40, 80, 160 o 320 mg de valsartán.

Excipientes

Comprimidos: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 8000, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172; sólo en los comprimidos de 40, 160 y 320 mg), óxido de hierro marrón (mezcla de óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro, sólo en los comprimidos de 320 mg).

INDICACIONES

Hipertensión arterial

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

Insuficiencia cardíaca

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca (clases II-IV de la clasificación NYHA) en pacientes adultos que están recibiendo tratamientos habituales como diuréticos, digitálicos y o bien inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bien betabloqueantes, pero no ambos; no es obligatorio que el paciente esté recibiendo todos estos tratamientos habituales.

Postinfarto

Tratamiento en pacientes adultos posterior a infarto de miocardio con un estado clínico estable pero con signos, síntomas o hallazgos radiológicos de insuficiencia ventricular izquierda o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población adulta

Hipertensión arterial

La dosis recomendada de Diovan es de un comprimido recubierto de 80 mg o 160 mg una vez al día, independientemente de la raza, la edad o el sexo del paciente. El efecto antihipertensivo es ya considerable a las 2 semanas de comenzar el tratamiento y alcanza su máximo a las 4 semanas. Cuando no se logre controlar adecuadamente la tensión arterial puede aumentarse la dosis diaria a un comprimido recubierto de 320 mg o añadir un diurético.

Diovan también puede administrarse junto con otros antihipertensivos.

Insuficiencia cardíaca

La dosis inicial recomendada de Diovan es de un comprimido recubierto de 40 mg dos veces al día. Ésta debe aumentarse a 80 mg y luego a 160 mg dos veces al día hasta llegar a la dosis más alta que tolere el paciente. Debe estudiarse la pertinencia de reducir la dosis de los diuréticos coadministrados. La dosis máxima diaria administrada por vía oral en ensayos clínicos ha sido de 320 mg repartidos en varias tomas.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir una valoración de la función renal.

Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio

El tratamiento puede iniciarse 12 horas después del infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de valsartán de 20 mg dos veces al día, el tratamiento debe ajustarse a un comprimido recubierto de 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas posteriores. La dosis inicial se

obtiene dividiendo un comprimido de 40 mg.

La dosis máxima ideal es de 160 mg dos veces al día. En general, se recomienda que a las dos semanas de iniciar el tratamiento, el paciente haya llegado a la dosis de 80 mg dos veces al día y que a los tres meses esté recibiendo la dosis máxima ideal, en función de la tolerabilidad al valsartán observada durante el ajuste posológico. En caso de hipotensión arterial sintomática o disfunción renal, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis.

El valsartán puede usarse junto con otros tratamientos administrados después de un infarto de miocardio, como trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes o estatinas.

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

Pacientes adultos hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y riesgo cardiovascular

La dosis inicial recomendada de Diovan es de un comprimido recubierto de 80 mg o 160 mg una vez al día. En los pacientes que comienzan el tratamiento con 80 mg, se debe proceder con un ajuste al alza de la dosis hasta 160 mg una vez al día, según sea la tolerancia del paciente. Si no se logra controlar la hipertensión, véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN – Hipertensión.

NOTA válida para todas las indicaciones: no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal o con disfunción hepática que no sea de origen biliar y no se acompañe de colestasis.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (hipertensión pediátrica)

Niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad

Comprimidos recubiertos

La dosis inicial es de un comprimido de 40 mg una vez al día en niños y adolescentes con un peso inferior a 35 kg, y de un comprimido de 80 mg una vez al día para niños con un peso de 35 kg o más. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de la tensión arterial. La tabla a continuación presenta las dosis máximas estudiadas durante los ensayos clínicos.

No se han estudiado dosis más altas que las enumeradas a continuación y, por lo tanto, no se recomiendan.

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

Niños menores de 6 años de edad

La seguridad y la eficacia de Diovan en niños menores de 6 años no ha sido establecida. Niños menores de 6 años no deben recibir Diovan.

Insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio reciente en la población pediátrica

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

Modo de administración

Comprimidos recubiertos: Diovan puede tomarse a un horario diferente del de las comidas, con un poco de agua.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al valsartán o a cualquiera de los excipientes de Diovan.

Embarazo (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) –incluido Diovan– o de IECA, con el aliskireno (véase el apartado INTERACCIONES – Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)) o con insuficiencia renal moderada o severa (GFR <60 ml/min/1.73 m²).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pacientes con hiponatremia o hipovolemia

En casos raros, los pacientes con hiponatremia o hipovolemia graves, como los que reciben dosis altas de diuréticos, pueden presentar hipotensión sintomática tras iniciar el tratamiento con Diovan. Tanto la hiponatremia como la hipovolemia deben corregirse antes de empezar el tratamiento con Diovan, por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.

En caso de hipotensión, colocar al paciente en posición supina y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa (i.v.) de solución fisiológica. Una vez estabilizada la tensión arterial se puede reanudar el tratamiento.

Pacientes con estenosis de la arteria renal

La administración de Diovan durante un breve periodo a doce pacientes con hipertensión arterial vascularrenal secundaria a una estenosis unilateral de la arteria renal no modificó en un grado significativo la hemodinamia renal, la creatininemia ni el nitrógeno ureico en sangre. Sin embargo, dado que otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pueden elevar la urea en sangre y la creatininemia en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal, por seguridad se recomienda vigilar ambos parámetros.

Pacientes con disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, se carece de datos en la insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <10 ml/min), por lo que se recomienda precaución.

Evite el uso concomitante de Diovan con productos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml / min / 1.73m^2) (véase el apartado INTERACCIONES – Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)).

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Pacientes con disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática. El valsartán se elimina en su mayor parte inalterado en la bilis, y su depuración es menor en los pacientes con trastornos obstructivos biliares (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se recomienda tomar precauciones particulares al administrar el valsartán a pacientes con trastornos obstructivos biliares.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio

En los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio es frecuente que Diovan cause una cierta reducción de la tensión arterial, pero normalmente no se observa hipotensión sintomática persistente que obligue a interrumpir el tratamiento siempre y cuando se respeten las instrucciones de administración.

Al comenzar el tratamiento debe procederse con precaución en los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Debido a la inhibición del SRAA, pueden ocurrir alteraciones de la función renal en personas predispuestas. En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal podría depender de la actividad del SRAA, el tratamiento con IECA o con antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria o azotemia progresiva y, en casos raros, con insuficiencia renal aguda o muerte. La evaluación de los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca se debe tener precaución al usar una triterapia compuesta por un IECA, un betabloqueante y el valsartán (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Edema angioneurótico

Se han notificado casos de edema angioneurótico en pacientes tratados con el valsartán, que ha incluido inflamación de la laringe y la glotis así como obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes ya habían presentado anteriormente edema angioneurótico con otros fármacos, incluidos los IECA. Si el paciente

presenta edema angioneurótico, Diovan debe retirarse inmediatamente sin intentar reintroducirlo posteriormente.

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)

Se requiere precaución al coadministrar ARA –incluido Diovan– con otros fármacos que bloquean el SRA, tales como IECA o aliskireno (véase el apartado INTERACCIONES – Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)).

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda).

Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo doble de SRA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskireno.

Si la terapia de bloqueo dual se considera absolutamente necesaria, esto solo debe ocurrir bajo la supervisión de un especialista y sujeto a un monitoreo frecuente y cercano de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Población pediátrica

Pacientes con disfunción renal

No se ha estudiado el uso del valsartán en pacientes pediátricos cuya filtración glomerular es <30 ml/min/1,73 m² ni en pacientes pediátricos dializados, por lo que no se recomienda en estas poblaciones. No es necesario ajustar la dosis en pacientes pediátricos cuya filtración glomerular es >30 ml/min/1,73 m² (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacocinética). Es preciso vigilar estrechamente la función renal y el potasio sérico durante el tratamiento con el valsartán, sobre todo en presencia de otras afecciones (fiebre, deshidratación) que podrían alterar la función renal.

Pacientes con disfunción hepática

Como en los adultos, se requiere un cuidado particular al administrar el valsartán a pacientes pediátricos con trastornos obstructivos biliares (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacocinética). Es escasa la experiencia clínica con Diovan en pacientes pediátricos con disfunción hepática leve a moderada.

REACCIONES ADVERSAS

En los ensayos clínicos controlados en adultos hipertensos, la incidencia total de reacciones adversas (RA) fue comparable a la registrada con el placebo, lo que es coherente con la farmacología del valsartán. La incidencia de RA no guardó relación con la dosis o la duración del tratamiento, y tampoco se asoció con el sexo, la edad o la raza del paciente.

La Tabla 1 enumera las RA notificadas en ensayos clínicos y durante la farmacovigilancia posterior, así como las RA relacionadas con datos de laboratorio, siguiendo una clasificación

por sistema y órgano.

Las RA se clasifican por orden de frecuencia decreciente, aplicando la convención siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10.000$), incluidos los casos aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Como no es posible asignar una frecuencia a las RA notificadas durante la farmacovigilancia y a las RA relacionadas con datos de laboratorio, aparecen con una frecuencia “desconocida”.

Tabla 1 Reacciones adversas en la hipertensión

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia desconocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematócrito, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Frecuencia desconocida	Hiperpotasemia
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	
Frecuencia desconocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia desconocida	Anomalías de las pruebas de la función hepática, incluida la hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia desconocida	Edema angioneurótico, dermatitis ampollosa, exantema, prurito
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia desconocida	Insuficiencia y disfunción renales, elevación de la creatinina hemática
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Cansancio

A continuación figuran otras reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, independientemente de su relación causal con el fármaco en investigación: artralgia, astenia, lumbalgia, diarrea, mareos, cefalea, insomnio, disminución de la libido, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones víricas.

Población pediátrica (hipertensión)

El efecto antihipertensivo del valsartán se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados con doble enmascaramiento en los que participaron 561 pacientes pediátricos de 6 a 18 años. No se identificaron diferencias importantes en cuanto a tipo, frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre los pacientes pediátricos de 6 a 18 años y los pacientes adultos estudiados anteriormente.

Los estudios neurocognoscitivos y del desarrollo de pacientes pediátricos de 6 a 16 años no revelaron efectos adversos de importancia clínica después de un periodo de tratamiento con Diovan de hasta un año.

En un ensayo aleatorizado con doble enmascaramiento en el que participaron 90 niños de 1 a menos de 6 años, que fue seguido de una extensión sin enmascaramiento de un año, hubo dos decesos y casos aislados de elevaciones pronunciadas de las transaminasas hepáticas. En un segundo ensayo aleatorizado en 75 niños de 1 a menos de 6 años, no ocurrieron decesos y se observó un caso de elevación pronunciada de las transaminasas hepáticas durante la extensión sin enmascaramiento de un año. Estos casos se registraron en una población con una comorbilidad importante. No se ha establecido una relación causal con Diovan.

Se ha observado hiperpotasemia en niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años con nefropatía crónica subyacente.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio

Los ensayos clínicos controlados en pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio han mostrado un perfil general de seguridad distinto al observado en pacientes hipertensos, lo cual podría relacionarse con la enfermedad subyacente del paciente. Las RA observadas en pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio se enumeran en la Tabla 2:

Tabla 2 Reacciones adversas en la insuficiencia cardíaca o tras un infarto de miocardio

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia desconocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Infrecuentes	Hiperpotasemia [#]
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Mareos, mareos ortostáticos
Infrecuentes	Síncope, cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	
Frecuente	Hipotensión, hipotensión ortostática
Frecuencia desconocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia desconocida	Prueba de la función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Edema angioneurótico
Frecuencia desconocida	Dermatitis ampollosa, exantema, prurito
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente	Insuficiencia y disfunción renales
Infrecuentes	Insuficiencia renal aguda, elevación de la creatinina hemática
Frecuencia desconocida	Aumento del nitrógeno ureico en sangre
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Astenia, cansancio

[#] Potasio elevado en sangre (de frecuencia desconocida): notificado después de la comercialización

También se han observado los siguientes acontecimientos durante ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca o que habían sufrido un infarto de miocardio, independientemente de la asociación causal con el fármaco en investigación: artralgia, dolor abdominal, lumbalgia, insomnio, disminución de la libido, neutropenia, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones

de las vías respiratorias superiores, infecciones víricas.

Adultos hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular

En el ensayo NAVIGATOR, las reacciones adversas al tratamiento con Diovan fueron similares a las notificadas anteriormente en pacientes hipertensos.

INTERACCIONES

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA) con ARA, IECA o aliskireno: con respecto a una monoterapia, la coadministración de ARA –incluido Diovan– con otros fármacos que actúan en el SRA se asocia con un aumento de la incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y el equilibrio electrolítico en los pacientes que reciben Diovan junto con otros fármacos que actúan en el SRA (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Evite el uso concomitante de Diovan con productos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml / min / 1.73m²) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de ARA –incluido Diovan– o de IECA con el aliskireno (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Potasio: la coadministración de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, sucedáneos de la sal que contienen potasio u otros fármacos que pueden incrementar las concentraciones de potasio (heparina, etc.) puede aumentar las concentraciones séricas de potasio y, en pacientes con insuficiencia cardíaca, las de creatinina. Si se considera necesario administrarlos junto con Diovan, es aconsejable supervisar el potasio sérico.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensivo. Por otra parte, en los ancianos con hipovolemia (incluyendo los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede elevar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda supervisar la función renal al iniciar o modificar el tratamiento en los pacientes que están recibiendo valsartán y AINE de manera concomitante.

Litio: se han notificado elevaciones reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio tras la coadministración con IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluido Diovan. En consecuencia, en caso de coadministración se recomienda una estricta supervisión de las concentraciones séricas de litio. Si se coadministra con un diurético, Diovan podría elevar aún más el riesgo de toxicidad por litio.

Transportadores: Los resultados de un estudio *in vitro* con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de captación de OATP1B1 y del

transportador hepático de expulsión de MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de captación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de expulsión (ritonavir) puede elevar la exposición sistémica al valsartán.

No se han observado interacciones farmacológicas de trascendencia clínica. Los compuestos que se han estudiado en los ensayos clínicos comprenden la cimetidina, la warfarina, la furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la hidroclorotiazida, el amlodipino y la glibenclamida.

Dado que el valsartán no se metaboliza en una proporción significativa, no se prevén interacciones farmacológicas de trascendencia clínica en forma de inducciones o inhibiciones metabólicas del sistema del citocromo P450. Aunque el valsartán se une considerablemente a las proteínas plasmáticas, los estudios *in vitro* no han revelado ninguna interacción a este nivel con una serie de moléculas que también muestran un alto grado de unión a las proteínas, como el diclofenaco, la furosemida y la warfarina.

Población pediátrica

En niños y adolescentes hipertensos, en quienes son frecuentes las anomalías renales subyacentes, se recomienda precaución al coadministrar el valsartán con otras sustancias que inhiben el sistema de renina-angiotensina-aldosterona ya que pueden ocurrir elevaciones del potasio sérico. En estos pacientes debe vigilarse estrictamente la función renal y el potasio sérico.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

Como todos los fármacos que actúan en el SRAA, Diovan no debe emplearse durante el embarazo (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no puede excluirse un riesgo para el feto. Se ha informado que la exposición intrauterina a los IECA (grupo específico de fármacos que actúan en el SRAA) durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo causa lesiones y muertes fetales. Asimismo, según datos retrospectivos, el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con un riesgo de anomalías congénitas. Se han comunicado casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal del neonato en mujeres embarazadas que tomaron accidentalmente el valsartán. Si se detecta el embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse el tratamiento con Diovan lo antes posible (véase el apartado DATOS EN ANIMALES).

Consideraciones clínicas

Riesgo embriofetal o materno asociado a enfermedades

La hipertensión durante el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones durante el parto (p. ej., necesidad de cesárea y

hemorragia puerperal). La hipertensión aumenta el riesgo fetal de retraso del desarrollo intrauterino y muerte intrauterina.

Riesgo fetal o neonatal

La presencia de oligohidramnios en embarazadas que en el segundo y tercer trimestre de embarazo toman fármacos que afectan el sistema renino-angiotensínico puede dar lugar a una disminución de la función renal fetal, que provoca anuria e insuficiencia renal; hipoplasia pulmonar fetal; deformaciones óseas (incluida hipoplasia craneal); hipotensión y muerte.

En caso de exposición accidental a un tratamiento con ARA, se debe considerar la monitorización fetal pertinente.

Los lactantes de madres que hayan recibido tratamiento con ARA deben ser objeto de vigilancia estrecha por si apareciera una hipotensión.

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad materna en las ratas que recibieron dosis de valsartán de 600 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 18 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso) y en los conejos que recibieron dosis de 10 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 0,6 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso). No hubo indicios de toxicidad materna ni fetotoxicidad en ratones hasta una dosis de 600 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 9 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso).

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se sabe si el valsartán pasa a la leche materna. Sin embargo, como pasa a la leche de ratas, no es aconsejable usar Diovan durante la lactancia.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRAA), Diovan no debe utilizarse en mujeres que tengan previsto quedarse embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban fármacos que actúan sobre el SRAA deben advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas acerca del riesgo que comportan dichos fármacos durante la gestación.

Infertilidad

Se carece de información sobre los efectos de Diovan en la fecundidad humana. Estudios en ratas no mostraron efectos del valsartán en la fecundidad (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

Una sobredosis de Diovan puede ocasionar una hipotensión acentuada que podría conducir a un descenso del nivel de consciencia y a un colapso circulatorio o shock. Si la ingestión es reciente debe inducirse el vómito. En caso contrario, el tratamiento habitual es una infusión i.v. de solución salina isotónica.

Es poco probable que se pueda eliminar el valsartán por hemodiálisis.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinamia

La hormona activa del SRAA es la angiotensina II, que se sintetiza a partir de la angiotensina I por la acción de la ECA. La angiotensina II se une a receptores específicos situados en las membranas celulares de diversos tejidos. Tiene efectos fisiológicos muy diversos, en particular participa directa e indirectamente en la regulación de la tensión arterial. Por ser un vasoconstrictor potente, la angiotensina II provoca una respuesta vasopresora directa. Además, favorece la retención de sodio y estimula la secreción de aldosterona.

Diovan (valsartán) es un potente antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (Ang II) que actúa por vía oral y que ejerce un efecto selectivo en los receptores del subtipo AT₁ responsables de los efectos conocidos de la angiotensina II. El aumento de las concentraciones plasmáticas de la Ang II tras el antagonismo de los receptores AT₁ por parte del valsartán puede estimular los receptores AT₂ no antagonizados, lo que parece contrarrestar el efecto de los receptores AT₁. El valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial de los receptores AT₁ y tiene una afinidad mucho mayor (unas 20.000 veces) por éstos que por los receptores AT₂.

El valsartán no inhibe la ECA, también conocida como cininasa II, que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradicinina. Dado que no tienen efecto sobre la ECA y no potencian ni la bradicinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II provoquen tos. En ensayos clínicos que compararon el valsartán con un IECA, la incidencia de tos seca fue significativamente más baja ($p < 0,05$) entre los pacientes tratados con el valsartán que entre los tratados con un IECA (2,6% frente al 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un IECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibían el valsartán y el 19,0% de los que recibían un diurético tiazídico tuvieron tos, frente al 68,5% de los tratados con un IECA ($p < 0,05$). El valsartán no antagoniza ni se une a otros receptores hormonales o canales iónicos importantes en la regulación cardiovascular.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración del valsartán solo por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2-4 horas. Su biodisponibilidad absoluta media es del 23%. Cuando el valsartán se administra con alimentos, el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) se reduce un 48%, aunque transcurridas unas 8 horas desde la última dosis, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares entre el grupo que lo toma con

alimentos y el que lo toma en ayunas. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, por lo que el valsartán puede administrarse con alimentos o sin ellos.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución del valsartán en el estado de equilibrio es de aproximadamente 17 litros, lo cual indica que el valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. El valsartán se une en una gran proporción a las proteínas séricas (94–97%), fundamentalmente a la seroalbúmina.

Biotransformación

El valsartán no es sometido a un grado importante de biotransformación ya que sólo el 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxí en el plasma, aunque en bajas concentraciones (menos del 10% del AUC del valsartán) y sin actividad farmacológica.

Eliminación

La cinética del valsartán sigue una función de disminución multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ de aproximadamente 9 h). El valsartán se elimina principalmente por vía fecal (83% de la dosis) y urinaria (alrededor del 13% de la dosis), sobre todo en forma de fármaco inalterado. Tras la administración intravenosa, la depuración plasmática del valsartán es de aproximadamente 2 litros/hora y la depuración renal de 0,62 litros/hora (aproximadamente 30% de la depuración total). La semivida del valsartán es de 6 horas.

La farmacocinética del valsartán es lineal en el intervalo de dosis estudiado. La cinética del valsartán no varía con la administración repetida, y la acumulación es escasa cuando se toma una vez al día. Las concentraciones plasmáticas son similares en varones y en mujeres.

El tiempo medio transcurrido hasta la concentración máxima y la semivida de eliminación del valsartán en los pacientes con insuficiencia cardíaca son similares a los observados en voluntarios sanos. Los valores del AUC y la $C_{\text{máx}}$ del valsartán aumentan linealmente y son casi proporcionales a la dosis dentro del intervalo posológico clínico (entre 40 y 160 mg dos veces al día). La media del factor de acumulación del valsartán es de 1,7 aproximadamente y su depuración aparente después de la administración oral de alrededor de 4,5 litros/hora. La edad no altera la depuración aparente en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (edad igual o superior a 65 años)

En algunos ancianos, la exposición sistémica al valsartán ha sido un poco más elevada que en sujetos jóvenes, pero esto no ha revestido importancia clínica.

Disfunción renal

Como cabe esperar en el caso de un fármaco cuya depuración renal representa sólo el 30% de

la depuración plasmática total, no se ha observado una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al valsartán. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes sometidos a diálisis. Sin embargo, el valsartán se une en una gran proporción a las proteínas plasmáticas, por lo que es poco probable que se elimine por diálisis.

Disfunción hepática

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se excreta por la bilis, fundamentalmente como fármaco inalterado. El valsartán no sufre una biotransformación importante y, como es de prever, la exposición sistémica al valsartán no se correlaciona con el grado de disfunción hepática. Por consiguiente, no se necesita ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática que no sea de origen biliar y no se acompañe de colestasis. Se ha observado que el AUC del valsartán es aproximadamente dos veces mayor en los pacientes con cirrosis biliar o colestasis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Población pediátrica

En un estudio de 26 pacientes pediátricos hipertensos de 1 a 16 años que recibieron una sola dosis de una suspensión de valsartán (media de 0,9 a 2 mg/kg, con una dosis máxima de 80 mg), la depuración del valsartán (litros/hora/kg) fue comparable en todo el intervalo de edades de 1 a 16 años y similar a la de adultos que tomaron la misma formulación (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES en pacientes pediátricos). La farmacocinética de valsartán no ha sido investigada en pacientes pediátricos menores de 1 año.

ENSAYOS CLÍNICOS

Hipertensión arterial

La administración de Diovan a pacientes hipertensos reduce la tensión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, el efecto antihipertensivo de una dosis oral única comienza en las 2 horas siguientes a la toma, y la máxima reducción de la tensión arterial se logra a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante las 24 horas posteriores a la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial se alcanza generalmente en 2-4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado con todas las dosis. Al administrarlo junto con la hidroclorotiazida se logra una reducción adicional significativa de la tensión arterial.

La retirada repentina de Diovan no se ha acompañado de hipertensión de rebote ni de otros acontecimientos adversos clínicos.

En estudios de administración de dosis múltiples en pacientes hipertensos, el valsartán no tuvo efectos notorios en el colesterol total, los triglicéridos en ayunas, la glucemia en ayunas o el ácido úrico.

Insuficiencia cardíaca

Hemodinamia y neurohormonas. En dos ensayos de corta duración sobre el tratamiento crónico se determinaron la hemodinamia y las neurohormonas plasmáticas en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II–IV de la NYHA y presión pulmonar de enclavamiento >15 mm Hg. En uno de los ensayos, en el que participaron pacientes que recibían un tratamiento crónico con IECA, la administración de dosis únicas y múltiples de valsartán junto con el IECA mejoró la hemodinamia, incluidas la presión pulmonar de enclavamiento (PPE), la presión diastólica de la arteria pulmonar (PDAP) y la tensión arterial sistólica (TAS). Después de 28 días de tratamiento se observaron descensos de la aldosterona plasmática (AP) y la noradrenalina plasmática (NAP). En el segundo ensayo, en el que sólo participaron pacientes que no habían recibido un IECA durante al menos 6 meses antes del reclutamiento, después de 28 días de tratamiento el valsartán mejoró significativamente la PPE, la resistencia vascular sistémica (RVS), el gasto cardíaco (GC) y la TAS. En el ensayo a largo plazo sobre el valsartán en la insuficiencia cardíaca (Val-HeFT), la noradrenalina plasmática y el péptido natriurético cerebral (PNC) descendieron significativamente respecto a los valores iniciales en el grupo del valsartán en comparación con el grupo placebo.

Morbilidad y mortalidad. El ensayo clínico multinacional Val-HeFT, con un diseño aleatorizado y controlado, comparó los efectos del valsartán y del placebo sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II de la NYHA (62%), de clase III (36%) y de clase IV (2%) que estaban recibiendo un tratamiento convencional y tenían una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) <40% y un diámetro diastólico interno del ventrículo izquierdo (DDIVI) >2,9 cm/m². Participaron en el ensayo 5010 pacientes de 16 países que fueron asignados aleatoriamente a recibir valsartán o un placebo además del resto de los tratamientos pertinentes como IECA (93%), diuréticos (86%), digoxina (67%) y betabloqueantes (36%). La duración media del seguimiento fue de aproximadamente dos años. La dosis diaria media de Diovan en el ensayo Val-HeFT fue de 254 mg. El estudio tenía dos variables principales: la mortalidad por cualquier causa (tiempo transcurrido hasta el fallecimiento) y la morbilidad debida a la insuficiencia cardíaca (tiempo hasta el primer episodio), definida como muerte, paro cardíaco con reanimación, hospitalización por insuficiencia cardíaca o necesidad de administrar por vía intravenosa fármacos inotrópicos o vasodilatadores durante cuatro horas o más, sin hospitalización. La mortalidad por cualquier causa fue similar en los grupos del valsartán y del placebo. La reducción de la morbilidad con el valsartán fue significativa (13,2%) en comparación con el placebo. El principal beneficio fue una reducción del riesgo del 27,5% para el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los beneficios más notables se registraron en los pacientes que no recibían ni un IECA ni un betabloqueante. Sin embargo, la reducción del riesgo observada en los pacientes que recibían una triterapia con un betabloqueante, un IECA y el valsartán fue inferior a la registrada con el placebo. No obstante, ha disminuido la preocupación respecto a la triterapia a raíz de posteriores ensayos clínicos como VALIANT (véase el apartado sobre pacientes que han sufrido un infarto de miocardio), en los que no se observó un aumento de la mortalidad en estos pacientes.

Tolerancia al esfuerzo y capacidad de esfuerzo. Se empleó el Protocolo de Naughton modificado para determinar los efectos del valsartán, asociado con el tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca, sobre la tolerancia al esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II–IV de la NYHA que presentaban disfunción ventricular izquierda (FEVI

≤40%). El tiempo de esfuerzo aumentó en todos los grupos de tratamiento respecto a los valores iniciales. El aumento medio del tiempo de esfuerzo respecto a los valores iniciales fue mayor en los grupos tratados con el valsartán que en los que recibieron el placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las mejorías más notables correspondieron al subgrupo de pacientes no tratados con IECA, en el que el aumento medio del tiempo de esfuerzo fue dos veces mayor con el valsartán que con el placebo. Se utilizó la prueba de marcha de seis minutos para comparar los efectos del valsartán y del enalapril sobre la capacidad de esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II y III de la NYHA y una FEVI ≤45% que habían estado recibiendo un IECA durante al menos 3 meses antes de incorporarse al estudio. El valsartán, en dosis de 80 mg a 160 mg una vez al día, fue al menos tan eficaz como el enalapril en dosis de 5 mg a 10 mg dos veces al día en lo relativo a la capacidad de esfuerzo, según los resultados de la prueba de marcha de seis minutos en pacientes anteriormente estabilizados con un IECA y que cambiaron directamente al tratamiento con el valsartán o el enalapril.

Clase de la escala funcional de la NYHA, signos y síntomas, calidad de vida, fracción de expulsión. En el ensayo Val-HeFT, comparados con el grupo placebo, los pacientes tratados con el valsartán mostraron una mejoría significativa de la clasificación de la escala funcional de la NYHA y de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca como disnea, cansancio, edema y estertores. Los pacientes que recibieron el valsartán mostraron una mejor calidad de vida que los que recibieron el placebo, como puso de manifiesto la variación entre el comienzo y el final del estudio de la puntuación sobre calidad de vida del cuestionario “Vivir con insuficiencia cardíaca” de Minnesota. En los pacientes tratados con el valsartán, la fracción de expulsión aumentó significativamente y el DDDVI se redujo significativamente entre el comienzo y el final del estudio en comparación con el placebo.

Valsartan reduce la morbilidad en estos pacientes, fundamentalmente disminuyendo las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Asimismo, en comparación con el placebo, Valsartan frena la evolución de la insuficiencia cardíaca, mejora la clasificación de la escala funcional de la NYHA, la fracción de eyección y los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, así como la calidad de vida.

Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio

En el ensayo multinacional VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion – Valsartán en el infarto agudo de miocardio), con un diseño aleatorizado, controlado y con doble enmascaramiento, participaron 14.703 pacientes con infarto agudo de miocardio y signos, síntomas o hallazgos radiológicos de insuficiencia cardíaca congestiva o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión ≤ 40% en la ventriculografía isotópica o ≤ 35% en la ecocardiografía o la ventriculografía de contraste). Entre 12 horas y 10 días después de la aparición de los síntomas de infarto de miocardio, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente entre tres grupos de tratamiento: el grupo del valsartán (con ajuste de la dosis desde 20 mg dos veces al día hasta la mayor dosis tolerada, sin superar la máxima de 160 mg dos veces al día), el grupo del IECA captopril (con ajuste de la dosis desde 6,25 mg tres veces al día hasta la mayor dosis tolerada, sin superar la máxima de 50 mg tres veces al día) y el grupo de la biterapia con el valsartán y el captopril. En el grupo de la biterapia, se ajustó la dosis de valsartán desde 20 mg dos veces al día hasta la mayor dosis tolerada, sin superar la máxima de 80 mg dos veces al día, mientras que la dosis de captopril fue la misma

que en la monoterapia. El tratamiento duró una media de dos años. La dosis diaria media de Diovan en el grupo de la monoterapia fue de 217 mg. Al comienzo del estudio, el tratamiento comprendía ácido acetilsalicílico (91%), betabloqueantes (70%), IECA (40%), trombolíticos (35%) y estatinas (34%). El 69% de la población estudiada era de sexo masculino, el 94% era de raza blanca y el 53% tenía 65 años o más. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa.

El valsartán fue al menos tan eficaz como el captopril para reducir la mortalidad por cualquier causa tras un infarto de miocardio. La mortalidad por cualquier causa fue similar en los grupos del valsartán (19,9%), del captopril (19,5%) y de la biterapia con el valsartán y el captopril (19,3%). El valsartán logró asimismo retrasar y reducir los siguientes acontecimientos: mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, recidiva del infarto de miocardio, paro cardíaco con reanimación y accidente cerebrovascular no mortal (variable compuesta secundaria).

Dado que se trataba de un ensayo comparativo con un fármaco de referencia (captopril), se llevó a cabo otro análisis de la mortalidad por cualquier causa para estimar cuál habría sido la eficacia del valsartán frente al placebo. Basándose en los resultados de ensayos clínicos de referencia anteriores sobre el infarto de miocardio –SAVE, AIRE y TRACE– se calculó que el valsartán mantenía el 99,6% del efecto del captopril (IC del 97,5% = 60–139%). La coadministración del valsartán y del captopril no tuvo más efectos beneficiosos que el captopril en monoterapia. No hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa en función de la edad, el sexo, la raza, los tratamientos existentes al comienzo del estudio o la enfermedad subyacente.

No se observaron diferencias en la mortalidad por cualquier causa ni en la mortalidad o la morbilidad cardiovasculares cuando se administraron betabloqueantes junto con la biterapia de valsartán y captopril, o el valsartán y el captopril en monoterapia. Fuera cual fuera el tratamiento del estudio, la mortalidad fue mayor en el grupo que no recibió un betabloqueante, lo que confirmó el conocido efecto beneficioso de los betabloqueantes en esta población. Asimismo, en los pacientes tratados con betabloqueantes se mantuvieron los efectos beneficiosos de la biterapia con el valsartán y el captopril y de las monoterapias con el valsartán o el captopril.

Valsartan mejora la supervivencia después de un infarto de miocardio en pacientes adultos con un estado clínico estable pero con signos, síntomas o hallazgos radiológicos de insuficiencia ventricular izquierda o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Adultos hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular

El ensayo clínico NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan Impaired Glucose Tolerance Outcome Research – Investigación de los resultados del tratamiento con nateglinida y valsartán en pacientes con tolerancia anormal a la glucosa) fue un estudio multinacional, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, con ajuste forzoso de la dosis y un diseño factorial de 2 x 2, en el que 9306 pacientes con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular fueron distribuidos aleatoriamente entre cuatro grupos: placebo, valsartán (dosis de 80 mg al día ajustada progresivamente a 160 mg una vez al día en función de la

tolerabilidad), nateglinida (derivado de la D-fenilalanina con actividad insulínica), y asociación de nateglinida y valsartán, además de modificaciones del estilo de vida. La mediana del periodo de observación del posible desarrollo de diabetes fue de 5 años. La población estudiada incluía un 49% de varones, un 43% de pacientes mayores de 65 años y un 83% de sujetos de raza blanca. Los factores de riesgo cardiovasculares más frecuentes al principio del estudio consistían en hipertensión (78%) y dislipidemia (45%), y la mayoría de estos pacientes recibía un tratamiento antihipertensivo o hipolipemiante, respectivamente. El 24% de los pacientes padecía una afección cardiovascular confirmada, siendo más frecuentes los diagnósticos de infarto de miocardio previo (12%) y angina de pecho con cardiopatía isquémica multivascular documentada (9%). Durante el estudio, el 56% de los pacientes utilizó hipolipemiantes y el 55% antitrombóticos.

El estudio incluyó tres covariables principales: 1) desarrollo de diabetes; 2) variable cardiovascular compuesta amplia (muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, hospitalización debida a insuficiencia cardíaca, revascularización arterial u hospitalización debida a angina inestable); 3) variable cardiovascular compuesta básica, que excluía la angina inestable y la revascularización arterial.

Mientras que se registró una reducción estadísticamente significativa del 14% del riesgo de progresión a diabetes en los pacientes tratados con el valsartán que también introdujeron modificaciones en su estilo de vida, hubo un efecto neutro en las variables cardiovasculares compuestas básica y amplia. Estos efectos se observaron constantemente tanto en el amplio subgrupo de pacientes hipertensos como en los subgrupos definidos por criterios de edad, sexo y raza. Dado el reducido número de pacientes de raza negra, los resultados registrados en este subgrupo deben interpretarse con precaución.

Se observó asimismo una reducción significativa del riesgo de desarrollo de microalbuminuria en los pacientes tratados con el valsartán frente a los pacientes que recibieron otro tratamiento [5,8% frente al 8,4%; HR 0,68; IC del 95% (0,573, 0,800); $p < 0,0001$].

Valsartán, como complemento de las modificaciones del estilo de vida, contribuye a retrasar la progresión a diabetes de tipo 2 en pacientes hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y riesgo cardiovascular.

Población pediátrica (hipertensión)

El efecto antihipertensivo del valsartán se evaluó en cuatro ensayos clínicos aleatorizados con doble enmascaramiento en los que participaron 561 pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años y 291 de 1 a menos de 6 años. Los trastornos renales y urinarios, así como la obesidad, fueron las enfermedades subyacentes más comunes que posiblemente contribuyeron a la hipertensión de los niños y adolescentes incluidos en estos estudios.

Experiencia clínica en niños y adolescentes de 6 años o más

En un ensayo clínico (CVAL489A2302) en el que participaron 261 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años, los que pesaban <35 kg recibieron diariamente un comprimido de 10, 40 o 80 mg de valsartán (dosis baja, intermedia y alta), y los que pesaban ≥ 35 kg un comprimido diario de 20, 80 y 160 mg de valsartán (dosis baja, intermedia y alta). Al cabo de

2 semanas, el valsartán redujo la tensión arterial tanto sistólica como diastólica en función de la dosis. Globalmente, las tres dosis de valsartán (bajo, intermedia, alta) redujeron de manera significativa la tensión arterial sistólica (8, 10 y 12 mmHg con respecto a los valores iniciales, respectivamente). Los pacientes fueron aleatorizados nuevamente para seguir recibiendo la misma dosis de valsartán o bien para cambiar a un placebo. En los que continuaron con las dosis intermedia y alta de valsartán, la tensión arterial sistólica alcanzó valores mínimos 4 y 7 mmHg más bajos que en los que cambiaron al placebo. La tensión arterial sistólica mínima de los que siguieron recibiendo la dosis baja de valsartán fue similar a la de los que cambiaron al placebo. De manera general, el efecto antihipertensivo del valsartán en función de la dosis fue constante en todos los subgrupos demográficos.

En otro ensayo clínico (CVAL489A2302) que abarcó 300 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 18 años, los que resultaron elegibles fueron aleatorizados para recibir comprimidos de valsartán o de 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 entre ≥ 35 kg y < 80 kg recibieron 160 mg de valsartán o 20 mg de enalapril y los ≥ 80 kg recibieron 320 mg de valsartán o 40 mg de enalapril. Las reducciones de la tensión arterial sistólica fueron comparables entre el valsartán (15 mmHg) y el enalapril (14 mmHg) (análisis de no inferioridad: $p < 0,0001$). Se obtuvieron resultados uniformes en cuanto a la tensión arterial diastólica, con reducciones de 9,1 mmHg y 8,5 mmHg con el valsartán y el enalapril, respectivamente.

Experiencia clínica en niños de 1 a menos de 6 años

Se realizaron tres ensayos clínicos con 291 pacientes de 1 a menos de 6 años. En estos ensayos no participó ningún niño menor de 1 año.

El primer ensayo (CVAL489A2307) con 90 pacientes confirmó la eficacia del valsartán frente al placebo, pero fue imposible demostrar una relación entre la respuesta y la dosis.

En el segundo ensayo (CVAL489K2303) con 75 pacientes, la administración de dosis más elevadas de valsartán produjo mayores reducciones de la tensión arterial, pero esta tendencia no fue estadísticamente significativa y la diferencia con respecto al placebo tampoco fue significativa.

El tercer estudio (CVAL489K2306) correspondió a un estudio doble ciego aleatorizado de 6 semanas, para evaluar la respuesta a la dosis de valsartán de 126 niños de 1 a menos de 6 años con hipertensión, con o sin enfermedad renal crónica (ERC) aleatorizados a 0,25 mg/kg o 4 mg/kg de peso corporal. Al final, la reducción de la presión arterial sistólica media (PASM) / presión arterial diastólica media (PADM) con valsartán 4,0 mg / kg en comparación con valsartán 0,25 mg / kg fue de 8,5 / 6,8 mmHg versus 4,1 / 0,3 mmHg, respectivamente; ($p = 0,0157$ / $p < 0,0001$). De manera similar, el subgrupo de ERC también mostró reducciones en PASM / PADM con valsartán 4.0 mg / kg en comparación con 0.25 mg / kg (9.2 / 6.5 mmHg vs 1.2 / +1.3 mmHg).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano en los estudios convencionales de toxicidad, genotoxicidad, actividad cancerígena y efectos sobre la

fecundidad.

Farmacología de seguridad y toxicidad a largo plazo

En los diferentes ensayos preclínicos de toxicidad que se efectuaron en varias especies animales, no se encontraron resultados que prohibieran el uso de dosis terapéuticas del valsartán en el ser humano.

En los ensayos de toxicidad preclínica, la administración de dosis elevadas de valsartán a ratas (de 200 a 600 mg/kg de peso corporal al día) redujo los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y alteró la hemodinamia renal (leves aumentos del nitrógeno ureico en sangre, así como hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis administradas a ratas (de 200 y 600 mg/kg/día) son, en mg/m^2 , aproximadamente 6 y 18 veces mayores que la máxima dosis recomendada para el ser humano (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). En títes que recibieron dosis comparables, las alteraciones fueron similares aunque más pronunciadas, sobre todo las renales que evolucionaron a nefropatía acompañada de elevaciones del nitrógeno de urea en sangre y de la creatinina. Ambas especies presentaron asimismo hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que todas las alteraciones se deben al efecto farmacológico del valsartán, que da lugar a hipotensión prolongada, sobre todo en los títes. La hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece revestir importancia para el ser humano al usar las dosis terapéuticas recomendadas.

Toxicidad en la reproducción

El valsartán no ejerció efectos adversos sobre la capacidad reproductora —tanto en los machos como en las hembras— cuando se administró en dosis de hasta 200 mg/kg/d por vía oral, que en términos de mg/m^2 supone aproximadamente 6 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso).

Poder mutágeno

El valsartán estuvo exento de poder mutágeno tanto en los genes como en los cromosomas en los estudios realizados con diversas pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

Poder cancerígeno

No hubo indicio alguno de poder cancerígeno al administrar el valsartán junto con el alimento a ratones y ratas durante 2 años en dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día, respectivamente.

Población pediátrica

En ratas recién nacidas y jóvenes, la administración del 7º al 70º día posnatal de dosis orales diarias de valsartán de tan sólo 1 mg/kg/día (equivalentes a aproximadamente un 10-35% de la dosis máxima recomendada para uso pediátrico [aproximadamente 4 mg/kg/día] basándose en la exposición sistémica), produjo daño renal persistente e irreversible. Los efectos mencionados antes representan una exageración del efecto farmacológico previsible de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y de los antagonistas de tipo 1 de la angiotensina II;

tales efectos se observan en ratas si éstas reciben el tratamiento en los primeros 13 días de vida. Este periodo coincide con la 36ª semana de gestación en el ser humano, que podría ocasionalmente prolongarse hasta la 44ª semana después de la concepción. Las ratas jóvenes del estudio recibieron el valsartán hasta el día 70, periodo durante el cual no pueden excluirse efectos en la maduración renal (4-6 semanas del periodo posnatal). La maduración renal funcional constituye un proceso constante durante el primer año de vida del ser humano; en consecuencia, no puede descartarse un efecto de importancia clínica en niños <1 año de edad, mientras que los datos preclínicos no indican cuestiones de seguridad en niños mayores de 1 año.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja externa.

Diovan no debe usarse después de la fecha de caducidad que figura en el envase.

Diovan debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Fabricante:

Véase la caja externa.

Prospecto internacional

Información publicada en: febrero 2021

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

PRESENTACIONES COMERCIALES

- DIOVAN ® 80 MG TABLETAS RECUBIERTAS

CAJA X 7 TABLETAS RECUBIERTAS EN ENVASE PA/ALU/PVC	Reg. INVIMA	INVIMA 2018M- 0012750-R1
CAJA X 28 TABLETAS RECUBIERTAS EN ENVASE PA/ALU/PVC	Reg. INVIMA	INVIMA 2018M- 0012750-R1

- DIOVAN ® 160 MG TABLETAS RECUBIERTAS

CAJA X 7 TABLETAS RECUBIERTAS EN ENVASE PA/ALU/PVC	Reg. INVIMA	INVIMA 2023M- 0012749-R2
CAJA X 14 TABLETAS RECUBIERTAS EN ENVASE PA/ALU/PVC	Reg. INVIMA	INVIMA 2023M- 0012749-R2
CAJA X 28 TABLETAS RECUBIERTAS EN ENVASE PA/ALU/PVC	Reg. INVIMA	INVIMA 2023M- 0012749-R2

- DIOVAN ® 320 MG TABLETAS RECUBIERTAS

CAJA X 7 TABLETAS RECUBIERTAS EN ENVASE PA/ALU/PVC	Reg. INVIMA	INVIMA 2020M- 0003295-R2
CAJA X 14 TABLETAS RECUBIERTAS EN ENVASE PA/ALU/PVC	Reg. INVIMA	INVIMA 2020M- 0003295-R2

CAJA X 28 TABLETAS RECUBIERTAS EN ENVASE PA/ALU/PVC

Reg.
INVIMA

INVIMA 2020M-
0003295-R2

Referencia: NPI del 1 de febrero
de 2021

**Fecha de
Distribución:** 1 de febrero de
2021

NOTA

Los medicamentos deben conservarse fuera del alcance de los niños.

Antes de proceder a la prescripción, sírvase leer por completo la información respectiva.

Si desea reportar un evento adverso ingrese al siguiente link:
<https://www.report.novartis.com/> o a través del correo electrónico:
colombia.farmacovigilancia@novartis.com

Novartis de Colombia S.A.

Calle 93B No. 16-31
PBX 654 44 44
Bogotá, D.C.

® = Marca registrada