

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA****DIOVAN®****II.- DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Valsartán

III.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido

FORMULACIÓN:

Cada comprimido contiene:

Valsartán	40 mg	80 mg	160 mg	320 mg
Excipiente cbp	un comprimido	un comprimido	un comprimido	un comprimido

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de la hipertensión. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca (clase II-IV de la NYHA: Asociación de Cardiología de Nueva York). En pacientes que reciben terapia estándar como diuréticos, digitálicos y cualquier inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o beta bloqueadores pero no ambos; la presencia de estas terapias estándar no es mandatoria.

DIOVAN® mejora la morbilidad en éstos pacientes principalmente por la reducción en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. **DIOVAN®** también retarda la progresión de la insuficiencia cardiaca mejora la clase funcional NYHA, la fracción de expulsión y los signos y los síntomas de insuficiencia cardiaca, además mejora la calidad de vida versus placebo (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA)

Tratamiento del estado posterior al infarto del miocardio.

DIOVAN® está indicado para mejorar la sobrevida de pacientes clínicamente estables posterior al infarto del miocardio con signos, síntomas o evidencia radiológica de falla ventricular izquierda y/o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

V.- FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS****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 (ABC) de concentraciones plasmáticas en función del tiempo 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 ABC 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 albúmina sérica.

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 hidroxilo en el plasma, aunque en bajas concentraciones (menos del 10% del ABC del valsartán) y sin actividad farmacológica.

Eliminación

La cinética del valsartán sigue una función de disminución multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ hora y $t_{1/2\beta}$ de aproximadamente 9 horas). 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 vida media 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 ABC y la $C_{\max}$ 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 (de 65 años de edad y mayores)

En algunos sujetos ancianos, la exposición sistémica al valsartán es algo más alta que en sujetos jóvenes, pero no se ha constatado que tenga trascendencia clínica.

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

Insuficiencia 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 insuficiencia hepática. Por consiguiente, no se necesita ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática que no sea de origen biliar y no curse con colestasis. Se ha observado que el ABC del valsartán es unas dos veces mayor en los pacientes con cirrosis biliar o colestasis (ver PRECAUCIONES GENERALES).

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo Farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II no combinados, código ATC: C09C A03.

La hormona activa del sistema renina-angiotensina-aldosterona es la angiotensina II, formada a partir de la angiotensina I por acción de la ECA. La angiotensina II se une a receptores específicos localizados en las membranas celulares de diversos tejidos. Ejerce una amplia variedad de efectos fisiológicos entre los que pueden citarse, en particular, una participación tanto directa como indirecta en la regulación de la presión arterial. La angiotensina II, como vasoconstrictor potente, produce una respuesta presora directa. Además, fomenta la retención de sodio y estimula la secreción de aldosterona.

Diovan® (valsartan) es un antagonista por vía oral activo, potente y específico del receptor de la angiotensina II (Ang II). Actúa exclusivamente sobre el subtipo de receptor AT₁, que es responsable de los efectos conocidos de la angiotensina II. Las concentraciones plasmáticas elevadas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT₁ con valsartan puede estimular el receptor AT₂ no bloqueado, lo que aparentemente contrarresta el efecto del receptor AT₁. El valsartan no muestra actividad agonista parcial alguna en el receptor AT₁ y tiene una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20 000 veces mayor) por ese receptor que por el AT₂.

El valsartan no inhibe la ECA, conocida también como cininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. Dada la ausencia de efectos sobre la ECA y de la no potenciación de la bradicinina o de la sustancia P, es improbable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien a la aparición de tos. En los estudios clínicos en los que se ha comparado el valsartan con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente ($P < 0.05$) menor en los pacientes tratados con valsartan que en los que recibieron inhibidores de la ECA (2.6% frente a 7.9%, respectivamente). En un estudio clínico con pacientes que habían experimentado tos seca durante el tratamiento con inhibidores de la ECA, solo sufrieron tos el 19.5% de los individuos tratados con valsartan y el 19.0% de los tratados con diuréticos tiazídicos, en comparación con el 68.5% de los tratados con un inhibidor de la ECA ($P < 0.05$). Valsartan no se une ni bloquea otros receptores de hormonas o canales iónicos conocidos por su importancia en la regulación cardiovascular.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Hipertensión arterial

La administración de **Diovan®** a pacientes hipertensos reduce la presión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca.

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

La retirada brusca de **Diovan®** no se acompaña de hipertensión de rebote u otros acontecimientos adversos clínicos.

En estudios de administración de dosis múltiples en pacientes hipertensos, el valsartán no tuvo efectos de importancia sobre las cifras de colesterol total, triglicéridos en ayunas, glucosa sérica en ayunas o ácido úrico.

Insuficiencia cardíaca

Hemodinámica y neurohormonas. Se determinaron la hemodinámica 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 2 estudios de corta duración con tratamiento continuo. En uno de los estudios, en el que participaron pacientes en tratamiento prolongado con un IECA, la administración de dosis únicas y múltiples de valsartán junto con el IECA mejoró la hemodinámica, incluida la presión pulmonar de enclavamiento (PPE), la presión diastólica de la arteria pulmonar (PDAP) y la presión arterial sistólica (PAS). Después de 28 días de tratamiento se observaron descensos de la aldosterona plasmática (AP) y la noradrenalina plasmática (NAP). En el segundo estudio, 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 había mejorado significativamente la PPE, la resistencia vascular sistémica (RVS), el gasto cardíaco (GC) y la PAS. En el estudio de larga duración Val-HeFT, la noradrenalina plasmática y el péptido natriurético cerebral (PNC) descendieron significativamente respecto a los valores basales en el grupo del valsartán en comparación con el del placebo.

Morbilidad y mortalidad: El estudio Val-HeFT era un estudio clínico multinacional, aleatorizado y controlado en el que se compararon 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 el tratamiento habitual 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 estudio 5010 pacientes de 16 países que fueron asignados aleatoriamente a recibir valsartán o 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 casi dos años. La dosis diaria media de **Diovan®** en el estudio Val-HeFT era de 254 mg. El estudio tenía dos variables de valoración primarias: la mortalidad por cualquier causa (tiempo transcurrido hasta el fallecimiento) y la morbilidad asociada 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 era similar en el grupo del valsartán y en el del placebo. La morbilidad se redujo significativamente en un 13.2 % con el valsartán en comparación con el placebo. El principal beneficio era 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 betabloqueador. Sin embargo, la reducción del riesgo observada en los pacientes que recibían terapia triple con un betabloqueador, un IECA y valsartán era inferior a la registrada con el placebo. A raíz de ulteriores estudios clínicos como el 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 dichos pacientes, ha disminuido la preocupación respecto a la terapia triple.

Tolerancia al esfuerzo y capacidad de esfuerzo: Se empleó el Protocolo de Naughton Modificado para determinar los efectos del valsartán, combinado con el tratamiento habitual de 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 basales. El aumento medio del tiempo de esfuerzo respecto a los valores basales era mayor en los grupos tratados con valsartán que en los que recibieron placebo, aunque la diferencia no era estadísticamente significativa. Las mejorías más notables correspondieron al subgrupo de pacientes que no recibían tratamiento con IECA, en el que el aumento medio del tiempo de esfuerzo fue dos veces mayor entre los pacientes tratados con valsartán que entre los tratados con 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 entre 80 mg y 160 mg una vez al día era al menos igual de eficaz que el enalapril en dosis de entre 5 mg y 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 que anteriormente estaban estabilizados con un IECA y a los que se les cambió directamente el tratamiento a valsartán o a enalapril.

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

Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio

El estudio *VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion* (VALIANT) era un estudio multinacional aleatorizado, controlado y con doble enmascaramiento en el que participaron 14,703 pacientes con infarto agudo de miocardio y síntomas, signos clínicos o signos radiológicos de insuficiencia cardíaca congestiva o signos de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (manifestada como una fracción de expulsión ≤40 % en la ventriculografía isotópica o ≤35 % en la ecocardiografía o la ventriculografía con contraste). Entre 12 horas y 10 días después de la aparición de los síntomas de infarto de miocardio, se asignó a los pacientes aleatoriamente a uno de los 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 valsartán y captopril. En el grupo de la biterapia, se ajustó la dosis de valsartán desde la inicial de 20 mg dos veces al día hasta la mayor dosis tolerada, sin superar la máxima de 80 mg dos veces al día; la dosis de captopril era 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 %). La población estudiada era de sexo masculino en un 69 %, de raza blanca en un 94 % y de 65 años en adelante en un 53 %. La variable de valoración principal era el tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa.

El valsartán era al menos igual de eficaz que el captopril en la reducción de la mortalidad por cualquier causa tras un infarto de miocardio. La mortalidad por cualquier causa era similar en el grupo del valsartán (19.9 %), del captopril (19.5 %) y de la biterapia con valsartán y captopril (19.3 %). El valsartán lograba, asimismo, retrasar y reducir la mortalidad cardiovascular, la hospitalización por insuficiencia cardiaca, la recidiva del infarto de miocardio, el paro cardíaco con reanimación y el ictus no mortal (variable de valoración compuesta secundaria).

Dado que se trataba de un estudio comparativo con fármaco activo (captopril), se llevó a cabo otro análisis de la mortalidad por cualquier causa para estimar cuál habría sido la eficacia del valsartán frente a placebo. Basándose en los resultados de los anteriores estudios clínicos de referencia sobre infarto de miocardio –SAVE, AIRE y TRACE–, el efecto estimado del valsartán conservaba el 99.6 % del efecto del captopril (IC del 97.5 % = 60–139 %). La administración conjunta de valsartán y captopril no tuvo más efectos beneficiosos que el captopril en monoterapia. No había diferencia en la mortalidad por cualquier causa en función de la edad, el sexo, la raza, los tratamientos al comienzo del estudio o la enfermedad de fondo.

No se observaron diferencias en la mortalidad por cualquier causa ni en la mortalidad o la morbilidad cardiovascular cuando se administraron betabloqueantes junto con la biterapia de valsartán y captopril, con el valsartán en monoterapia o con el captopril en monoterapia. Fuera cual fuera el tratamiento del estudio, la mortalidad era mayor en el grupo de pacientes que no recibían un betabloqueante, lo que indica que en el estudio se mantuvo 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 valsartán y captopril, de la monoterapia con valsartán y de la monoterapia con captopril.

VI.- CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a valsartán o a cualquiera de los componentes de **Diovan®**.

Embarazo y lactancia. (ver RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA).

Uso concomitante de antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), (incluyendo **Diovan®**), o con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

VII.- PRECAUCIONES GENERALES

Pacientes con hipovolemia o con hiponatremia

Los pacientes con una depleción pronunciada de sodio y/o de volumen –como los que son tratados con altas dosis de diuréticos– quizás experimenten hipotensión sintomática en raras ocasiones tras el inicio del tratamiento con **Diovan®**. La hiponatremia y la hipovolemia deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con **Diovan®**, por ejemplo, reduciendo la dosis del diurético.

En caso de hipotensión, se colocará el paciente en decúbito dorsal y, si fuera necesario, se le administrará una infusión intravenosa (i.v.) de solución salina. Una vez que la presión arterial ha sido estabilizada, se puede proseguir con el tratamiento.

Pacientes con estenosis de la arteria renal

La administración a corto plazo de **Diovan®** a doce pacientes con hipertensión renovascular secundaria a la estenosis unilateral de la arteria renal no produjo ningún cambio significativo en la hemodinamia renal, concentraciones de creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre (BUN). Sin embargo, dado que otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden aumentar la urea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal, se aconseja la vigilancia de ambos parámetros como medida de seguridad.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, como no se dispone de datos en los casos graves (depuración de creatinina < 10 mL/min), por lo que se recomienda precaución.

El uso de los ARA, (incluyendo **Diovan®**) o de IECA's con aliskireno debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 mL/min) (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. El valsartan se elimina principalmente inalterado en la bilis, y los pacientes con trastornos obstructivos biliares acusaron una menor depuración de valsartan. Se debe tener especial cuidado cuando se administra valsartan a pacientes con obstrucción biliar.

Pacientes con insuficiencia cardíaca / post infarto del miocardio

En los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o han sufrido un infarto de miocardio es frecuente que **Diovan®** cause cierta reducción de la presión arterial, pero si se respetan las instrucciones de administración no suele ser necesario interrumpir este tratamiento debido a una hipotensión sintomática persistente.

Al comenzar el tratamiento se debe proceder con precaución en los pacientes que padezcan insuficiencia cardíaca o hayan sufrido un infarto de miocardio (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Debido a la inhibición del SRAA, es previsible que se produzcan alteraciones de la función renal en personas predispuestas. En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del SRAA, el tratamiento con IECA o con antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado a oliguria, azoemia progresiva o ambas, y (en casos raros) a insuficiencia renal aguda, muerte o ambas. En toda evaluación de pacientes que padezcan insuficiencia cardíaca o hayan sufrido un infarto de miocardio debe valorarse la función renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca se debe tener precaución con la terapia triple compuesta por un IECA, un betabloqueador y valsartán (ver FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA).

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 inhibidores de la ECA. Si el paciente presenta edema angioneurótico, **Diovan®** debe retirarse inmediatamente sin intentar reintroducirlo posteriormente.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA)

Se debe tener precaución cuando se administra de forma conjunta ARA II, incluyendo **Diovan®**, con otros agentes que bloquean el SRA, como los IECA o aliskireno (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

VIII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**Mujeres en edad fértil**

Como ocurre con cualquier otro fármaco que actúa directamente en el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), **Diovan®** no debe utilizarse en las mujeres que desean embarazarse. Los médicos que prescriben fármacos

que actúan en el SRAA deben informar a las mujeres en edad fértil del riesgo que puede entrañar tomarlos durante el embarazo.

Embarazo

Resumen del riesgo

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 el riesgo para el feto. Se ha informado de que la exposición intrauterina a los IECA (grupo específico de fármacos que actúan sobre el SRAA) durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo causa lesiones y muerte del feto. Asimismo, según datos retrospectivos, el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado a riesgo de anomalías congénitas. Se han comunicado casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal del neonato en mujeres embarazadas que habían tomado accidentalmente Valsartán.

Si se diagnostica un embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse la toma de **DIOVAN®** lo antes posible (ver sección PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y / ó embrio / fetal asociado a la enfermedad

La hipertensión en el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones del parto (por ejemplo, necesidad de cesárea y hemorragia postparto). La hipertensión aumenta el riesgo fetal de restricción del crecimiento intrauterino y muerte intrauterina.

Riesgo fetal / neonatal

La oligohidramnios en mujeres embarazadas que usan medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina en el segundo y tercer trimestre del embarazo pueden dar como resultado lo siguiente: reducción de la función renal fetal que conduce a anuria e insuficiencia renal, hipoplasia del pulmón fetal, deformaciones del esqueleto, incluida hipoplasia del cráneo, hipotensión y la muerte.

En caso de exposición accidental al tratamiento con ARB, se debe considerar la monitorización fetal apropiada.

Los bebés cuyas madres han tomado terapia ARB deben ser observados de cerca para detectar hipotensión .

Datos de animales

En estudios de desarrollo embriofetal en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad en asociación con toxicidad materna en ratas con dosis de 600 mg / kg / día de valsartán, aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos en una base de mg / m² (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg / día y un paciente de 60 kg) y en conejos a dosis de 10 mg / kg / día aproximadamente 0.6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en una base de mg / m² (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg / día y un paciente de 60 kg). No hubo evidencia de toxicidad materna o fetotoxicidad en ratones hasta un nivel de dosis de 600 mg / kg / día aproximadamente 9 veces la dosis máxima recomendada en humanos en una base de mg / m² (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg / día y un paciente de 60 kg).

Mujeres y hombres en edad fértil

Como cualquier otro medicamento que actúe directamente sobre la RAAS, **DIOVAN®** no debe usarse en mujeres que planean quedar embarazadas. Los profesionales de la salud que prescriben a los agentes que actúan en la RAAS deben informar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial de estos agentes durante el embarazo.

Lactancia**Resumen de riesgo**

Se desconoce si el valsartán se trasfiere por leche materna. Sin embargo, como se trasfiere por leche de ratas lactantes, no es aconsejable usar **DIOVAN®** durante la lactancia.

Infertilidad

Se carece de información sobre los efectos de **DIOVAN®** en la fertilidad humana. Estudios en ratas no mostraron efectos del valsartán en la fertilidad (ver sección PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

IX.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En estudios clínicos controlados en pacientes con hipertensión, la incidencia general de reacciones adversas (RA) era comparable a la registrada con el placebo, lo que es coherente con la farmacología del valsartán. La incidencia de RA no guardaba relación con la dosis o la duración del tratamiento, y tampoco se asociaba al sexo, la edad o la raza.

En la tabla 1 se enumeran las RA registradas a partir de estudios clínicos, de la farmacovigilancia posterior a la comercialización y de datos de laboratorio, siguiendo la clasificación por órganos, aparatos o sistemas.

Las RA se clasifican por orden de frecuencia, las más frecuentes primero, aplicando la convención siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), incluidas las notificaciones aisladas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las RA se enumeran por orden de gravedad decreciente.

A las RA registradas a partir de la farmacovigilancia posterior a la comercialización y de los datos de laboratorio no se les puede asignar una frecuencia, por lo que se mencionan como de frecuencia desconocida.

Tabla 1 Reacciones adversas en la hipertensión

Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuencia Desconocida	Hemoglobina disminuida, hematocrito disminuida, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia Desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia Desconocida	Elevación del potasio sanguíneo

Trastornos del oído y el laberinto	
Infrecuente	Vértigo
Trastornos vasculares	
Frecuencia Desconocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia Desconocida	Pruebas de la función hepática anormales, incluyendo aumento de la bilirrubina sanguínea
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuencia Desconocida	Angioedema, epidermólisis bullosa, erupción, prurito
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Frecuencia Desconocida	Mialgias
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia Desconocida	Insuficiencia y disfunción renal, creatinina sérica aumentada.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Infrecuente	Fatiga

También se han observado los acontecimientos siguientes durante estudios clínicos en pacientes hipertensos, con independencia de la asociación causal con el fármaco del estudio: Artralgias, astenia, dorsalgia, diarrea, mareos, cefalea, insomnio, disminución de la libido, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores, infecciones víricas.

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

Los estudios clínicos controlados en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio o padecen insuficiencia cardíaca muestran un perfil general de seguridad distinto al observado en pacientes hipertensos. Ello puede guardar relación con la enfermedad de base del paciente. Las RA observadas en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio o padecen insuficiencia cardíaca 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 el sistema linfático	
Frecuencia Desconocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia Desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Infrecuente	Hiperkalemia
Frecuencia Desconocida	Potasio sanguíneo elevado
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Mareos, mareos ortostáticos
Infrecuente	Síncope, cefalea
Trastornos del oído y el laberinto	
Infrecuente	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Infrecuente	Insuficiencia cardíaca

Trastornos vasculares	
Frecuente	Hipotensión, hipotensión ortostática
Frecuencia Desconocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente	Náuseas, diarrea
Trastornos hepato biliares	
Frecuencia Desconocida	Pruebas de la función hepática anormales.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Infrecuente	Angioedema
Frecuencia Desconocida	Epidermólisis bullosa, erupción, prurito
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Frecuencia Desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente	Insuficiencia y disfunción renal
Infrecuente	Insuficiencia renal aguda, creatinina sanguínea elevada
Frecuencia Desconocida	Incremento de la urea sanguínea
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Infrecuente	Astenia, fatiga

Aumento del potasio en sangre (frecuencia desconocida): se informó en los informes post-marketing.

También se han observado los acontecimientos siguientes durante estudios clínicos en pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio o padecían de insuficiencia cardíaca, con independencia de la asociación causal con el fármaco del estudio: Artralgias, abdominalgia, dorsalgia, insomnio, disminución de la libido, neutropenia, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores, infecciones víricas.

X.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA) con ARA II, IECA o aliskireno: El uso concomitante de ARA II, incluyendo **Diovan®**, con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia con una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciben **DIOVAN®** y otros agentes que afectan el SRA (ver PRECAUCIONES GENERALES).

El uso concomitante de los ARA, incluyendo **DIOVAN®**, o IECA con aliskireno debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 mL / min) (ver PRECAUCIONES GENERALES).

El uso concomitante de los ARA, incluyendo **DIOVAN®**, o IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo 2 (ver CONTRAINDICACIONES).

Potasio: La administración concurrente de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, sustitutos de la sal de mesa que contengan potasio u otros medicamentos que pueden incrementar las concentraciones de potasio (como heparina, etc), puede aumentar las concentraciones de potasio sérico y, en pacientes con insuficiencia cardíaca, las de creatinina sérica. Si se considera necesario administrarlos junto con **DIOVAN®**, es aconsejable supervisar el potasio sérico.

Antinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2 (Inhibidores COX-2): cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINEs puede observarse una disminución de su efecto antihipertensor. Además, en los pacientes geriátricos, hipovolémicos (incluidos aquellos que reciben diuréticos) o con una función renal alterada, el uso simultáneo de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede llevar a un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la

supervisión de la función renal cada vez que se inicie o se modifique el tratamiento en pacientes tratados con valsartán que reciben AINEs simultáneamente.

Litio: se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad con el uso simultáneo de litio con IECA ó antagonistas de la angiotensina II, incluyendo a **DIOVAN®**. Por lo tanto, se recomienda supervisar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio durante el uso concomitante. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar aún más presumiblemente con el uso de **DIOVAN®**.

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 (p.ej. rifampicina, ciclosporina) o del transportador de expulsión (p.ej. 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 estudios clínicos comprenden la cimetidina, la warfarina, la furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la hidroclorotiazida, el amlodipino y la glibenclamida.

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

XI.- ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

En raras ocasiones, el valsartan puede asociarse con disminuciones de la hemoglobina y del hematocrito. En los estudios clínicos controlados, el 0.8 % y el 0.4 % de pacientes que recibieron **DIOVAN®** presentaron disminuciones significativas (>20 %) del hematocrito y la hemoglobina, respectivamente. En comparación, el 0.1 % de pacientes que recibieron placebo experimentó disminuciones tanto del hematocrito como de la hemoglobina.

Se observó neutropenia en el 1.9 % de pacientes tratados con valsartan, frente al 1.6 % de pacientes tratados con un inhibidor de la ECA.

En estudios clínicos controlados con pacientes hipertensos, se observaron, respectivamente, aumentos significativos de la creatinina sérica, potasio y bilirrubina total en el 0.8 %, 4.4 % y 6 % de pacientes tratados con valsartan, frente al 1.6 %, el 6.4 % y el 12.9% de los tratados con un inhibidor de la ECA.

En los pacientes que se encuentran en fase post infarto al miocardio, se han observado incrementos hasta del doble de las concentraciones de creatinina sérica en 4.2% de los pacientes tratados con valsartan, 4.8% de los pacientes tratados con la combinación de valsartan + captopril; y 3.4% en los pacientes tratados con captopril.

En los pacientes con hipertensión arterial sistémica tratados con valsartan se observaron elevaciones ocasionales de las cifras de la función hepática.

No es necesaria la monitorización especial de los parámetros de laboratorio en los pacientes con hipertensión idiopática tratados con valsartan.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca se observaron aumentos de más del 50 % en la creatinina sérica en el 3.9 % de pacientes tratados con **DIOVAN®** y en el 0.9 % de pacientes tratados con placebo. En estos pacientes, se observaron aumentos de más del 20% en el potasio sérico en el 10.0% de pacientes tratados con **DIOVAN®** y en el 5.1% de pacientes tratados con placebo.

En los estudios de insuficiencia cardíaca se observaron aumentos de más del 50 % en el nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) en el 16.6% de pacientes tratados con valsartan y en el 6.3 % de pacientes tratados con placebo.

XII.-PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinogénico y efectos sobre la fertilidad.

Seguridad Farmacológica y Toxicidad a largo plazo

En diversos estudios de toxicidad preclínica llevados a cabo en varias especies animales, no se encontraron resultados que prohibieran el uso de dosis terapéuticas del valsartán en el ser humano.

En los estudios de toxicidad preclínica, la administración de dosis elevadas de valsartán a ratas (de 200 a 600 mg/kg/día de peso corporal) redujo los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y alteró la hemodinamia renal (leves aumentos de 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/m², 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 monos 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 ureico y la creatinina en sangre. Ambas especies presentaron así mismo 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 monos títes. La hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece revestir importancia para el ser humano al usar las dosis terapéuticas recomendadas de valsartán.

Toxicidad reproductiva

Valsartán no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento reproductivo de las ratas macho o hembra a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en términos de mg / m² (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg / día y un paciente de 60 kg) .

Mutagenicidad

Valsartán estaba desprovisto de potencial mutagénico tanto a nivel génico o cromosómico cuando fue investigado en varios estudios estandarizados de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*.

Carcinogénesis

No hubo evidencia de carcinogenicidad cuando se administró valsartán en la dieta a ratones y ratas durante 2 años en dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día, respectivamente.

XIII.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

DOSIS

Hipertensión Arterial Sistémica

La dosis recomendada de **DIOVAN®**, es de 80 o 160 mg una vez al día, independientemente de la raza, edad ó género. El efecto antihipertensivo se presenta dentro de un plazo de 2 semanas y los efectos máximos se observan al cabo de 4 semanas. En los pacientes en quienes la presión arterial no se controla adecuadamente, puede aumentarse la dosis diaria hasta 320 mg o añadirse un diurético.

DIOVAN® puede administrarse asimismo con otros antihipertensivos.

Insuficiencia cardíaca

La dosis de inicio recomendada de **DIOVAN®** es de 40 mg dos veces por día. El ajuste ascendente de la dosis hasta 80 y 160 mg dos veces por día debe hacerse hasta la máxima dosis, tolerada por el paciente. Se debe tomar en consideración la reducción de la dosis de los diuréticos concomitantes. La dosis diaria máxima administrada en los estudios clínicos es de 320 mg en dosis divididas.

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

Estado Post Infarto al Miocardio

El tratamiento debe iniciar en etapas tan tempranas como 12 horas posteriores al infarto al miocardio. Luego de una dosis inicial de 20 mg dos veces al día, el tratamiento con valsartan debe ajustarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día dentro de un periodo de pocas semanas. La dosis inicial puede proporcionarse con el comprimido de 40 mg.

La titulación a la dosis máxima es 160 mg dos veces al día. En general, se recomienda que los pacientes alcancen una dosis de 80 mg dos veces al día después de 2 semanas iniciado el tratamiento y que la dosis objetivo máxima se alcance a los 3 meses, debe basarse en la tolerancia del paciente al medicamento durante el ajuste de las dosis. Deberá considerarse disminuir la dosis en caso de presentarse hipotensión sintomática o insuficiencia renal.

El tratamiento con valsartan puede emplearse en aquellos pacientes que reciban otros medicamentos en el estado post infarto al miocardio, por ejemplo, trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueadores y estatinas.

La evaluación de los pacientes de post infarto del miocardio debe siempre incluir la valoración de la función renal.

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

Uso en niños y adolescentes

No se han confirmado la seguridad y la eficacia de **DIOVAN®** en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Forma de administración

Diovan® puede tomarse con independencia de las comidas y debe administrarse con agua.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

XIV.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis de **DIOVAN®** puede ocasionar una hipotensión acentuada que podría conducir a un descenso del nivel de conciencia, a un colapso circulatorio y/o *shock*. Si la ingestión es reciente debe inducirse el vómito. En caso contrario, el tratamiento habitual es una infusión intravenosa de solución fisiológica (solución salina isotónica).

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

XV.- PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

- Caja con 7, 14, 28, 30, 35 ó 60 comprimidos de 40 mg, 80 mg, 160 mg ó 320 mg en envase de burbuja para Venta al público.
- Frasco con 7, 14, 28, 30, 35 ó 60 comprimidos de 40 mg, 80 mg, 160 mg ó 320 mg para Venta al público.

XVI.- RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C.

Consérvese el frasco bien cerrado.

Consérvese la caja bien cerrada.

XVII.-LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, ni lactancia.

Literatura exclusiva para el médico.

Prohibida la venta fraccionada del producto.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XVIII.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Propiedad de:

NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal:

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Avenida Insurgentes Sur, No. exterior 2475, Piso 3,
Col. Loreto, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de
México, México.

XVI.- NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 013M2002 SSA IV

® Marca Registrada

CDS: 01-Feb-2021

NPI: Sep.2022

TN.: N/A