

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

valsartán cifa 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG
valsartán cifa 160 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

valsartán cifa 80 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 80 mg de valsartán.

valsartán cifa 160 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 160 mg de valsartán.

Excipientes:

valsartán cifa 80 mg comprimidos recubiertos con película
contiene sorbitol.....9,25 mg
contiene lactosa.....1,08 mg

valsartán cifa 160 mg comprimidos recubiertos con película
contiene sorbitol.....18,50 mg
contiene lactosa.....2,16 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

valsartán cifa 80 mg son comprimidos recubiertos, cilíndricos, de color rosa y ranurados.
valsartán cifa 160 mg son comprimidos recubiertos, cilíndricos, de color ocre y ranurados.
Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Infarto de miocardio reciente

Tratamiento de pacientes clínicamente estables con insuficiencia cardiaca sintomática o disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio reciente (12 horas – 10 días) (ver secciones 4.4. y 5.1.).

Insuficiencia cardiaca

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática cuando no se puedan utilizar inhibidores de la ECA, o como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA cuando no se puedan utilizar betabloqueantes (véase sección 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Hipertensión

La dosis recomendada de **valsartán cinfa** es de 80 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo máximo se observa tras cuatro semanas. Si no se obtiene un control adecuado de la presión arterial, puede incrementarse la dosis diaria a 160 mg.

valsartán cinfa puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos. La adición de un diurético como hidroclorotiazida, disminuirá todavía más la presión arterial en estos pacientes.

Infarto de miocardio reciente

En pacientes clínicamente estables, el tratamiento puede iniciarse a las 12 horas de un infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de 20 mg dos veces al día, valsartán deberá titularse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas siguientes. La dosis de inicio se obtiene a partir del comprimido divisible de 40 mg.

La dosis objetivo máxima es 160 mg dos veces al día. En general, se recomienda que los pacientes alcancen un nivel de dosificación de 80 mg dos veces al día hacia las dos semanas después del inicio del tratamiento y que la dosis objetivo máxima, 160 mg dos veces al día, se alcance hacia los tres meses, en base a la tolerabilidad del paciente. Se debe considerar reducir la dosis de **valsartán cinfa** si se produce hipotensión sintomática o alteración de la función renal.

Valsartán puede utilizarse en pacientes tratados con otros tratamientos para el post infarto de miocardio, p.ej. trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, estatinas y diuréticos. No se recomienda la combinación con inhibidores de la ECA (ver secciones 4.4. y 5.1.).

La evaluación de los pacientes post-infarto de miocardio deberá siempre incluir una valoración de la función renal.

Insuficiencia cardiaca

La dosis de inicio de **valsartán cinfa** recomendada es de 40 mg dos veces al día. La titulación de la dosis hasta 80 mg y 160 mg dos veces al día se realizará a intervalos de dos semanas como mínimo dependiendo de la tolerancia del paciente. Se debe considerar reducir la dosis de los diuréticos que se tomen de forma concomitante. La dosis diaria máxima administrada en los ensayos clínicos es de 320 mg dividida en tomas.

Valsartán puede administrarse junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca. No obstante, no se recomienda el uso concomitante con un inhibidor de la ECA y un betabloqueante (ver secciones 4.4 y 5.1).

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca deberá incluir siempre la valoración de la función renal.

valsartán cinfa puede administrarse independientemente de las comidas y debe administrarse con líquido.

Alteración de la función hepática y renal

No se requiere ningún ajuste posológico en los enfermos con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina > 10 ml/min). En pacientes con alteración hepática ligera o moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe exceder de 80 mg.

Pacientes de edad avanzada

Se puede administrar la misma dosis a pacientes de edad avanzada que a pacientes más jóvenes.

Niños y adolescentes

No se recomienda la administración de **valsartán cinfa** en menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia..

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a valsartán o a alguno de los excipientes.
- Alteración hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

- Alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) y pacientes en diálisis.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hiperpotasemia

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.) deberá realizarse con precaución y monitorizando con frecuencia los niveles de potasio.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

Los enfermos con una depleción grave de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, ocasionalmente, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con **valsartán cinfa**. Así pues, la depleción de sodio y/o de volumen deberá corregirse antes del tratamiento con **valsartán cinfa**; p.ej., reduciendo la dosis del diurético.

Estenosis de la arteria renal

No se ha establecido la seguridad de **valsartán cinfa** en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón.

La administración, a corto plazo, de **valsartán cinfa** a 12 pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal no indujo cambios significativos en la hemodinámica renal, la creatinina sérica ni el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Sin embargo, dado que otros fármacos que alteran el sistema de renina-angiotensina-aldosterona pueden incrementar la urea en sangre y la creatinina sérica, en los pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, se recomienda vigilar estos parámetros por razones de seguridad.

Transplante renal

Actualmente no existe experiencia en el uso de **valsartán cinfa** en pacientes que hayan sufrido recientemente un transplante renal.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deberían ser tratados con **valsartán cinfa** ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por esta enfermedad.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Alteración de la función renal

No es necesario ajustar la posología en los enfermos con alteración de la función renal con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min.

Alteración hepática

En pacientes con alteración hepática ligera o moderada sin colestasis, valsartán debe utilizarse con precaución. La dosis de valsartán no deberá ser superior a 80 mg.

Infarto de miocardio reciente

La combinación de captopril y valsartán no ha demostrado ningún beneficio clínico adicional, en cambio se observó un aumento del riesgo de acontecimientos adversos en comparación con el tratamiento con los fármacos respectivos en monoterapia (ver secciones 5.1 y 4.8). Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.

Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes después de un infarto de miocardio. La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio deberá incluir siempre una valoración de la función renal (ver sección 4.2).

El uso de **valsartán cinfa** en pacientes después de un infarto de miocardio habitualmente da lugar a una reducción de la presión arterial. No obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática.

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartán no ha demostrado ningún beneficio clínico (ver sección 5.1). Esta

combinación aparentemente aumenta el riesgo de acontecimientos adversos y por lo tanto no se recomienda.

El uso de **valsartán cinfa** en pacientes con insuficiencia cardiaca normalmente da lugar a una reducción de la presión arterial, pero si se sigue la pauta de dosificación, no suele tenerse que interrumpir el tratamiento por hipotensión sintomática continuada. Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca (ver sección 4.2).

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y raramente con fallo renal agudo. Dado que valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II, posee un efecto inhibidor sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y por tanto, no puede excluirse que el uso de valsartán pueda asociarse con alteración de la función renal.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con los siguientes fármacos utilizados comúnmente en el tratamiento de pacientes hipertensos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

Se recomienda precaución cuando se administre **valsartán cinfa** concomitantemente con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan aumentar los niveles de éste (heparina, etc.). En estos casos se recomienda una monitorización frecuente de los niveles de potasio.

La administración de otros fármacos antihipertensivos puede aumentar el efecto antihipertensivo de **valsartán cinfa**.

Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II concomitantemente con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p.ej. inhibidores COX-2 selectivos, ácido acetilsalicílico a dosis superiores a 3 g diarios y AINEs no selectivos), puede atenuarse el efecto antihipertensivo. Asimismo, la administración concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, deberá recomendarse monitorizar la función renal al inicio del tratamiento así como una adecuada hidratación del paciente.

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA. No existe experiencia con el uso concomitante de valsartán y litio. Por tanto, se recomienda el control de las concentraciones séricas de litio durante el uso conjunto.

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

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

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados en pacientes con hipertensión la incidencia total de reacciones adversas fue comparable con la de placebo. La incidencia de reacciones adversas no pareció estar relacionada con la dosis o la duración del tratamiento y tampoco mostró asociación con el género, edad o raza.

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos en pacientes hipertensos independientemente de su asociación causal con valsartán y que se presentaban con más frecuencia con valsartán que con placebo y las reacciones adversas de los informes individuales se presentan a continuación clasificadas por órganos y sistemas.

El perfil de seguridad de valsartán en pacientes post-infarto de miocardio era coherente con la farmacología del fármaco y generalmente relacionado con la enfermedad subyacente. En la tabla siguiente se incluyen reacciones adversas graves no mortales con sospecha de relación con el fármaco observadas en el estudio VALIANT con una incidencia > 0,1 %.

Las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca observadas con una incidencia superior al 1 % y que se presentan con más frecuencia con valsartán que con placebo también se incluyen en la tabla siguiente.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000), muy raras (<1/10000).

Infecciones e infestaciones

Frecuente: Infecciones virales
Poco frecuente: Infección de las vías respiratorias altas, faringitis, sinusitis
Muy rara: Gastroenteritis, rinitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy rara: Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Rara: Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuente: Hiperpotasemia^{*#}

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: Depresión, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Mareo postural[#]
Poco frecuente: Síncope^{*}
Rara: Mareos^{##}, neuralgia
Muy rara: Cefalea^{##}

Trastornos oculares

Poco frecuente: Conjuntivitis

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: Vértigo

Trastornos cardiacos

Poco frecuente: Insuficiencia cardiaca^{*}

Trastornos vasculares

Frecuente: Hipotensión ortostática[#]
Poco frecuente: Hipotensión^{*##}
Rara: Vasculitis
Muy rara: Hemorragia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuente: Tos, epistaxis

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: Diarrea, dolor abdominal
Muy rara: Náuseas^{##}

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Rara: Edema angioneurótico^{**}, erupción cutánea, prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuente: Lumbalgia, calambres musculares, mialgia, artritis

Muy rara: Artralgia

Trastornos renales y urinarios

Muy rara: Alteración renal^{###}, fallo renal agudo^{**}, insuficiencia renal^{**}

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuente: Fatiga, astenia

* registrado sólo en la indicación de post-infarto de miocardio

registrado sólo en la indicación de insuficiencia cardiaca

** registrado como poco frecuente en la indicación de post-infarto de miocardio

registrado con mayor frecuencia en la indicación de insuficiencia cardiaca (frecuente: mareo, alteración renal, hipotensión; poco frecuente: cefalea, náuseas).

En el estudio VALIANT se registraron fundamentalmente cuatro tipos de acontecimientos adversos; fueron hipotensión, disfunción renal, tos y edema angioneurótico. El acontecimiento adverso previamente conocido que con mayor frecuencia dió lugar a la interrupción permanente del tratamiento con el fármaco en estudio fue: hipotensión: el 1,8 % de los pacientes tratados con valsartán + captopril registraron este efecto en comparación con el 1,4 % de los pacientes tratados con valsartán y el 0,8 % de los tratados con captopril. La disfunción renal fue menos frecuente en pacientes tratados con captopril y la tos fue menos frecuente en los pacientes tratados con valsartán. No se observaron diferencias respecto al edema angioneurótico.

El porcentaje de interrupciones permanentes debidas a efectos adversos fue del 5,8 % en los pacientes tratados con valsartán, del 7,7 % en los pacientes tratados con captopril y del 9,0 % en los pacientes tratados con valsartán y captopril.

Datos de laboratorio

Valsartán se asocia raramente a descensos de la hemoglobina y del hematocrito. El 0,8 % y el 0,4 % de los enfermos tratados con valsartán en los ensayos clínicos controlados experimentaron un descenso significativo, superior al 20 %, del hematocrito y de la hemoglobina respectivamente. El 0,1 % de los pacientes que recibieron placebo experimentó descensos del hematocrito y de la hemoglobina.

Se ha observado neutropenia en el 1,9 % de los enfermos tratados con valsartán frente al 1,6 % de los que recibieron un IECA, como enalapril o lisinopril a dosis de 20 mg y 10 ó 20 mg frente al 0,8 % de los tratados con placebo, respectivamente.

En los ensayos clínicos controlados, la creatinina y el potasio séricos, así como la bilirrubina total aumentaron de forma significativa en el 0,8 %, el 4,4 % y el 6 % respectivamente, de los enfermos tratados con valsartán, frente al 1,6 %, 6,4 % y el 12,9 % de los que recibieron un IECA.

En los pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio, se observó el doblamiento de creatinina sérica en el 4,2 % de los pacientes tratados con valsartán, el 4,8 % de los pacientes tratados con valsartán + captopril y el 3,4 % de los pacientes tratados con captopril.

En los pacientes con insuficiencia cardiaca, se observaron incrementos de la creatinina sérica superiores al 50 % en el 3,9 % de los pacientes tratados con valsartán en comparación con el 0,9 % de los pacientes tratados con placebo. En estos pacientes se observaron aumentos en el potasio sérico superiores al 20 % en el 10 % de los pacientes tratados con valsartán en comparación con el 5,1 % de los pacientes tratados con placebo.

En los ensayos de insuficiencia cardiaca, se observaron aumentos en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) superiores al 50 % en el 16,6 % de los pacientes tratados con valsartán en comparación con el 6,3 % de los pacientes tratados con placebo.

En los pacientes hipertensos tratados con valsartán se observaron aumentos ocasionales de los parámetros de la función hepática.

4.9 Sobredosis

Síntomas

La sobredosis por **valsartán cifa** puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de conciencia, colapso circulatorio y/o shock.

Tratamiento

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

Debe administrarse siempre al paciente una cantidad suficiente de carbón activado.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y de volumen.

Valsartán no puede eliminarse por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la angiotensina II solos. Código ATC: C09C A03.

La hormona activa del SRAA es la angiotensina II, que se forma por efecto de la ECA a partir de la angiotensina I. La angiotensina II se une a receptores específicos, situados en la membrana celular de diferentes tejidos y posee diversas acciones fisiológicas que incluyen concretamente la intervención en la regulación de la presión arterial por mecanismos directos e indirectos. Como sustancia vasoconstrictora potente, la angiotensina II ejerce una actividad presora directa. Del mismo modo, fomenta la retención de sodio y estimula la secreción de aldosterona.

valsartán cifa es un antagonista específico de los receptores de angiotensina II (Ang II) con actividad por vía oral. Esta sustancia actúa de manera selectiva sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. La elevación de los niveles de angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT1 con valsartán puede estimular al receptor AT2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT1. Valsartán no posee ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1 y muestra una afinidad muy superior (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT1 que por el receptor AT2.

Valsartán tampoco inhibe la ECA, también conocido como quininasa II, que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. No debe esperarse una potenciación de los efectos adversos relacionados con la bradiquinina. La incidencia de tos seca resultó significativamente menor ($p < 0,05$) en los pacientes tratados con valsartán durante los ensayos clínicos comparativos frente a un IECA (2,6 % con valsartán frente a 7,9 % con el IECA). En un ensayo clínico, en el que intervinieron enfermos con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con IECA, el 19,5 % y el 19,0 % de los que recibieron valsartán o un diurético tiazídico respectivamente, experimentaron tos, frente al 68,5 % de los tratados con el IECA ($p < 0,05$). Valsartán no se une ni tampoco bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos que intervienen en la regulación cardiovascular.

Hipertensión

La administración de **valsartán cifa** a los enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca.

Cuando se administra una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras dos horas en la mayoría de los pacientes y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4 - 6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial

suele ocurrir entre la 2 - 4 semana con todas las dosis y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Si se añade hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial.

La interrupción brusca de valsartán no se ha asociado a fenómenos de hipertensión de rebote ni a otros acontecimientos clínicos adversos.

Infarto de miocardio reciente

El Valsartán In Acute myocardial iNfarcTion trial (VALIANT) fue un estudio aleatorizado, controlado, multinacional, doble ciego realizado en 14703 pacientes con infarto agudo de miocardio y signos, síntomas o evidencia radiológica de insuficiencia cardiaca congestiva y/o evidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (manifestada como fracción de eyección inferior o igual al 40 % mediante ventriculografía con radioisótopos o inferior o igual al 35 % mediante ecocardiografía o angiografía de contraste ventricular). Los pacientes fueron aleatorizados entre las 12 horas y los 10 días después del inicio de los síntomas de infarto de miocardio a valsartán, captopril o la combinación de ambos. La duración media del tratamiento fue de dos años.

Valsartán fue tan eficaz como captopril en reducir la mortalidad por cualquier causa después de un infarto de miocardio. La mortalidad por cualquier causa fue similar en los grupos de valsartán (19,9 %), captopril (19,5 %) y valsartán + captopril (19,3 %). La combinación de valsartán y captopril no añadió ningún beneficio adicional al captopril solo. No se observó diferencia entre valsartán y captopril en la mortalidad por cualquier causa en base al género, raza, terapias basales o enfermedad subyacente. Valsartán también fue eficaz prolongando el tiempo hasta que se produce mortalidad de causa cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio recurrente, paro cardiaco con maniobras de resucitación eficaces y accidente cerebrovascular no fatal, así como en la reducción de la mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio recurrente, paro cardiaco con maniobras de resucitación eficaces y accidente cerebrovascular no fatal.

No hubo diferencia en la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad o morbilidad cardiovascular cuando se administraron los betabloqueantes junto con la combinación valsartán + captopril, valsartán solo o captopril solo. Independientemente del tratamiento farmacológico del estudio, la mortalidad fue inferior en el grupo de pacientes tratados con un betabloqueante, lo que sugiere que el beneficio conocido del betabloqueante en esta población se mantuvo en este ensayo.

Insuficiencia cardiaca

Val-HeFT fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado, multinacional de valsartán comparado con placebo sobre la morbilidad y la mortalidad en 5010 pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA clase II (62 %), III (36 %) y IV (2 %) que recibían tratamiento habitual con FEVI inferior al 40 % y un diámetro diastólico interno ventricular izquierdo (DDIVI) superior a 2,9 cm/m². El tratamiento de base incluyó inhibidores de la ECA (93 %), diuréticos (86 %), digoxina (67 %) y betabloqueantes (36 %). La duración media del seguimiento fue de casi dos años. La dosis diaria media de valsartán en Val-HeFT fue de 254 mg.

El estudio tenía 2 variables principales: mortalidad de cualquier causa (tiempo hasta la muerte) y morbilidad por insuficiencia cardiaca (tiempo hasta el primer acontecimiento de morbilidad) definida como muerte, muerte súbita con reanimación, hospitalización por insuficiencia cardiaca o administración intravenosa de fármacos inotrópicos o vasodilatadores durante al menos cuatro horas sin hospitalización.

La mortalidad de cualquier causa fue similar en los grupos de valsartán y placebo. La morbilidad se redujo significativamente un 13.2 % con valsartán en comparación con placebo (28,8 % frente a 32,1 %). El beneficio primario fue una reducción del riesgo del 27,5 % para el tiempo hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca (13,9 % frente a 18,5 %). Se observaron resultados que parecían favorecer a placebo en los pacientes que recibieron la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartán. Sin embargo, en

estudios posteriores como el VALIANT, no se observó un incremento de la mortalidad en estos pacientes, lo que ha disminuido la alarma con respecto a la triple combinación.

Los beneficios fueron mayores en pacientes que no recibieron un inhibidor de la ECA o un betabloqueante. En pacientes que no recibieron un inhibidor de la ECA, la morbilidad se redujo significativamente un 44 % (24,9 % frente al 42,5 %) y se produjo una reducción significativa del riesgo del 53 % (13,0 % frente al 26,5 %) para el tiempo hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca con valsartán en comparación con placebo.

En la población total de Val-HeFT, los pacientes tratados con valsartán mostraron una mejoría significativa en la clase de la NYHA y los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, incluyendo disnea, fatiga, edema y estertores en comparación con placebo. Los pacientes tratados con valsartán presentaron una mejor calidad de vida, como demostró el cambio en la puntuación del Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life desde la medida basal hasta la medida final del estudio en comparación con placebo. La fracción de eyección en los pacientes tratados con valsartán aumentó significativamente y el DDIVI se redujo significativamente desde la medida basal hasta la medida final del estudio en comparación con placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La absorción de valsartán después de la administración oral tiene lugar rápidamente, si bien la cantidad absorbida es muy variable. La biodisponibilidad absoluta media de valsartán es del 23 %. La cinética de eliminación de valsartán es multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ hora y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente 9 horas).

Valsartán sigue una cinética lineal en el rango de dosis estudiado. Tras administración repetida, la cinética sigue siendo lineal y la acumulación después de administrar una dosis diaria es muy escasa. Las concentraciones plasmáticas observadas en personas de ambos sexos son similares.

Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94 - 97 %), principalmente a la albúmina. El volumen de distribución, en estado estacionario, es aproximadamente 17 litros. El aclaramiento plasmático es aproximadamente 2 l/hora. Valsartán se elimina principalmente como compuesto inalterado en la bilis y en la orina. Con una tasa de filtración glomerular normal (120 ml/min), el aclaramiento renal representa aproximadamente el 30 % del aclaramiento plasmático total. Se ha identificado un metabolito hidroxilo en plasma a concentraciones bajas (menos del 10 % del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo. Tras la administración oral, el 83 % se excreta en heces y el 13 % en orina, principalmente como compuesto inalterado.

Si se administra **valsartán cinfa** con la comida, se reduce el área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) en un 48 %, aunque, a partir de la 8ª hora post-dosis, las concentraciones plasmáticas de valsartán en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento son similares. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico.

El tiempo medio hasta la concentración máxima y la semivida de eliminación de valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca es similar al observado en voluntarios sanos. Los valores de AUC y $C_{máx}$ de valsartán son casi proporcionales al aumento de la dosis durante el rango de dosificación clínica (40 a 160 mg dos veces al día). El factor promedio de acumulación es de aproximadamente 1,7. El aclaramiento aparente de valsartán después de la administración oral es de aproximadamente 4,5 l/h. La edad no afecta el aclaramiento aparente en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica a valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha mostrado tener ninguna significancia clínica.

Alteración de la función renal

Como cabe esperar de un fármaco, cuyo aclaramiento renal representa únicamente el 30 % del aclaramiento plasmático total, no se observa correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán. Por consiguiente, no se precisa ningún ajuste posológico en los enfermos con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina >10 ml/min). No se dispone de datos en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) ni en los sometidos a diálisis. Sin embargo, valsartán presenta una elevada fijación a proteínas plasmáticas y parece poco probable que se elimine durante la diálisis.

Alteración de la función hepática

En un ensayo farmacocinético en pacientes con disfunción hepática ligera (n=6) y moderada (n=5), la exposición a valsartán prácticamente se duplica comparada con sujetos sanos. No se dispone de datos del uso de valsartán en pacientes con disfunción hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva no revelan ningún riesgo específico para el hombre.

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y una evidencia de cambios en la hemodinamia renal (ligero aumento de la urea plasmática e hiperplasia tubular renal y basofilia en machos). En títis, a dosis similares, los cambios fueron semejantes aunque más graves, particularmente en el riñón donde desarrollaron una nefropatía con aumento de urea y creatinina.

También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares. Se consideró que estos cambios eran causados por el efecto farmacológico de valsartán que produce una hipotensión prolongada especialmente en títis. A dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad ni carcinogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E-460), sílice coloidal anhidra, sorbitol (E-420), carbonato de magnesio (E-504), almidón pregelatinizado, povidona (E-1201), fumarato de estearilo y sodio, laurilsulfato de sodio y crospovidona.

Recubrimiento: Opadry OY-L-28900 (Lactosa monohidrato, hipromelosa (E-464), dióxido de titanio (E-171) y macrogol).

valsartán cinfa 80 mg contiene óxido de hierro rojo (E-172).

valsartán cinfa 160 mg contiene óxido de hierro amarillo/marrón (E-172).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se acondicionan en blisters de PVC-PE-PVDC (Triplex)/ Aluminio

valsartán cinfa 80 mg se presenta en envases de 28 y 280 (EC) comprimidos.

valsartán cinfa 160 mg se presenta en envases de 28 y 280 (EC) comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

valsartán cinfa 80 mg, 70.324.

valsartán cinfa 160 mg, 70.323.

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

Diciembre de 2008.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO