



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

VALSARTAN

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de los receptores de angiotensina II, monoterapia.

Código ATC: C09CA03.

3.1. Farmacodinamia

Valsartán es un antagonista competitivo de los receptores de angiotensina II con actividad selectiva sobre el subtipo AT1, por el cual muestra una afinidad 20.000 veces superior a la registrada por el AT2. Bloquea la unión de la angiotensina II a sus receptores en el músculo liso, glándula suprarrenal y otros tejidos, inhibiendo así el efecto vasopresor del sistema renina-angiotensina, la estimulación cardíaca, la síntesis y liberación de aldosterona y la reabsorción de sodio a nivel renal. No ejerce efectos inhibitorios sobre la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y no bloquea ni se une a otros receptores hormonales o a canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular.

Tras la administración de una dosis única de valsartán se obtiene una reducción de la presión arterial a las 2 horas que resulta máxima a las 4 - 6 horas y persiste por 24 horas. Con el uso diario se evidencia un efecto antihipertensivo sustancial en 1 - 2 semanas y una respuesta terapéutica óptima en 4 - 6 semanas.

En pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA clases II-IV el valsartán ha demostrado disminuir las tasas de morbimortalidad y hospitalización, además de mejorar significativamente los signos y síntomas de la condición.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán en 2 - 4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima (C_{max}) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por tanto valsartán puede administrarse con o sin comida.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Distribución

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

Biotransformación

Valsartán no se biotransforma mucho, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilado en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación

La cinética de eliminación de valsartán es multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1\text{h}$ y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente 9h). Valsartán se elimina principalmente en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis), en su mayor parte como compuesto inalterado. Tras su administración intravenosa, el aclaramiento plasmático es de 2 L/h aproximadamente, y su aclaramiento renal es de 0,62 L/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios experimentales sobre genotoxicidad y potencial carcinogénico no revelan riesgos específicos para el humano.

En estudios de toxicidad preclínica el valsartán en dosis de 200 y 600 mg/kg (6 y 18 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos) en ratas redujo los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) y alteró la hemodinamia renal (aumento de la urea plasmática, hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). En monos, con dosis similares, los cambios fueron semejantes aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía con aumentos séricos de la urea y la creatinina.

En ratas, ratones y conejos, el valsartán en dosis de 600 mg/kg/día (18 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante la organogénesis, los últimos días de gestación y con la lactancia provocó en la descendencia bajo peso al nacer, retraso en el desarrollo y reducción de la tasa de supervivencia. No se observaron efectos teratogénicos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca (clase II-IV de la Asociación Cardiológica de New York).

Reducción del riesgo de morbimortalidad cardiovascular en pacientes hemodinámicamente estables con disfunción sistólica ventricular izquierda después de un infarto de miocardio reciente (12 horas – 10 días).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento de hipertensión arterial

80 - 160 mg una vez al día. En pacientes que no responden adecuadamente se puede aumentar la dosis hasta 320 mg/día.

Tratamiento de insuficiencia cardíaca

Dosis inicial de 40 mg cada 12 horas, con incrementos, en caso necesario, cada 2 semanas como mínimo, hasta alcanzar los 80 o 160 mg cada 12 horas, según la tolerancia del paciente.

Reducción del riesgo de morbimortalidad cardiovascular en pacientes hemodinámicamente estables con disfunción sistólica ventricular izquierda después de un infarto de miocardio reciente (12 horas – 10 días)

Dosis inicial de 20 mg cada 12 horas, con incrementos, en caso necesario, hasta alcanzar los 80 mg cada 12 horas a las 2 semanas del inicio del tratamiento, y hasta alcanzar 160 mg cada 12 horas a los 3 meses, en base a la tolerancia del paciente.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación en pacientes con depuración de creatinina >10 mL/min. No existen datos de seguridad en pacientes con depuración de creatinina ≤10 mL/min.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada la dosis no debe exceder los 80 mg/día. Su uso en insuficiencia hepática severa, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis, está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con medio vaso con agua, con o sin las comidas y preferiblemente a la misma hora del día durante todo el tratamiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

En pacientes con hipertensión

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Aumento del potasio sérico, hiponatremia.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Elevación de los valores de la función hepática, incluyendo aumento de la bilirrubina sérica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Angioedema, dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Insuficiencia y deterioro renal, elevación de la creatinina sérica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Fatiga.

En pacientes después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hiperpotasemia.

Frecuencia no conocida: Aumento del potasio sérico, hiponatremia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo, mareo postural.

Poco frecuentes: Síncope, cefalea.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Insuficiencia cardiaca.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión, hipotensión ortostática.

Frecuencia no conocida: Vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas, diarrea.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos hepato biliares

Frecuencia no conocida: Elevación de los valores de la función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Angioedema.

Frecuencia no conocida: Dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Insuficiencia y deterioro renal.

Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, elevación de la creatinina sérica.

Frecuencia no conocida: Aumento del nitrógeno ureico en sangre.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Astenia, fatiga.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso concomitante de valsartán con medicamentos que aumentan la concentración sérica de potasio (diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, heparina) o con suplementos de potasio puede conducir a hiperpotasemia.

El uso combinado de valsartán con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con aliskireno puede incrementar por sinergismo el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y falla renal aguda.

El uso con antiinflamatorios no esteroideos, sobre todo en pacientes con depleción de volumen, o deshidratados, edad avanzada o con función renal comprometida, puede conducir a falla renal aguda, así como a una reducción del efecto antihipertensivo del valsartán. Si la combinación fuese necesaria, se recomienda precaución y vigilancia periódica la función renal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos adversos durante el uso concomitante con antagonistas de angiotensina II. Por ello, se debe evitar en lo posible la terapia combinada. De ser necesario el uso conjunto, se recomienda precaución y vigilancia periódica de la concentración sérica de litio.

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

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Dado que en pacientes con depleción de volumen y/o sodio (secundaria a restricción de sal, terapia diurética prolongada, diarrea intensa o vómitos) podría presentarse hipotensión grave al iniciar un tratamiento con antagonistas de angiotensina II, se recomienda verificar el balance hidroelectrolítico del paciente antes de comenzar la terapia y corregirlo en caso de alteración.

Durante el tratamiento se deben realizar controles periódicos la función renal, concentraciones séricas de potasio y creatinina, en especial en pacientes con insuficiencia renal. Ante la aparición de un cuadro de disfunción o insuficiencia clínicamente importante, considerar la suspensión del medicamento.

En pacientes cuya función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan a este sistema (inhibidores de la ECA) se ha asociado con hipotensión aguda, oliguria, azotemia y, en raras ocasiones, con insuficiencia renal aguda y muerte. En tal sentido, se debe considerar dicha posibilidad al usar un antagonista de la angiotensina II en estos pacientes.

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario, por lo general, son refractarios al tratamiento con antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no es recomendable usar valsartán en ellos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

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

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve a moderada, estenosis valvular aórtica o mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y en pacientes de edad avanzada.

Antes de iniciar tratamiento con valsartán se debe descartar la posibilidad de embarazo y, así mismo, evitarlo durante el mismo.

Se debe realizar un cuidadoso seguimiento de aquellos pacientes con antecedentes de angioedema. En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de valsartán debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y valsartán no debe volver a administrarse en estos pacientes.

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

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

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

8.2. Embarazo

Dado que existe evidencia clínica de fetotoxicidad (falla renal severa, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, retraso de la osificación craneana y muerte fetal) y toxicidad neonatal (hipoplasia craneana, anuria, hipotensión, falla renal y muerte) asociada al uso de agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, se debe evitar el uso de valsartán durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el valsartán se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

La administración de valsartán a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día en ratas macho y hembra no produjo efectos adversos sobre la capacidad reproductiva. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m² (cálculos basados en una dosis oral de 320 mg/día en un paciente de 60 kg).

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Con la administración de valsartán pueden surgir efectos adversos tales como mareo y/o fatiga. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan estos síntomas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al valsartán, a otros antagonistas de los receptores de angiotensina II y/o a los excipientes de la formulación.

Embarazo.

Insuficiencia hepática severa, cirrosis biliar y colestasis.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Hipotensión severa, inconsciencia, colapso circulatorio y/o shock.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. En presencia de hipotensión severa practicar medidas de estabilización. El fármaco no es removible por hemodiálisis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Embarazo.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Abril de 2023