PROYECTO DE PROSPECTO

ALPERTAN®
VALSARTAN
80 mg – 160 mg – 320 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina Venta Bajo Receta

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de 80 mg, contiene:

Valsartán	80,00 mg
Lactosa	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Celulosa microcristalina	
Povidona	
Estearato de magnesio	
Opadry Blanco *(*)*	
Óxido férrico rojo (CI 77.491)	
Óxido de hierro amarillo (CI 77.492)	

(*) Composición del Opadry blanco: Polisorbato 80, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 400, Dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de 160 mg, contiene:

Valsartán	160,00 mg
Lactosa	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Celulosa microcristalina	
Povidona	
Estearato de magnesio	
Opadry Blanco *(*)*	
Óxido férrico rojo (CI 77.491)	
Óxido de hierro amarillo (CI 77.492)	

(*) Composición del Opadry blanco: Polisorbato 80, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 400, Dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de 320 mg, contiene:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Valsartán	320,00 mg
Lactosa	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Celulosa microcristalina	
Povidona	
Estearato de magnesio	
Opadry Blanco *(*)*	
Óxido férrico rojo (CI 77.491)	
Óxido de hierro amarillo (CI 77.492)	

(*) Composición del Opadry blanco: Polisorbato 80, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 400, Dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista de Angiotensina II.

Código ATC: C09CA03.

INDICACIONES

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos, y la hipertensión arterial en niños y adolescentes a partir de los 6 años de edad.

Infarto de miocardio reciente

Tratamiento de pacientes adultos clínicamente estables con insuficiencia cardiaca sintomática o disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática después de un infarto de miocardio reciente (12 horas-10 días).

Insuficiencia cardiaca

Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardiaca sintomática cuando no se toleran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), o en pacientes intolerantes a los betabloqueantes como tratamiento adicional a los inhibidores de la ECA cuando no es posible utilizar antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Mecanismo de acción

Valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT1 con valsartán pueden estimular al receptor AT2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT1. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT1 y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT1 que por el receptor AT2. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular.

Valsartán no inhibe la ECA (también conocida como quininasa II) que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos.

Efectos farmacodinámicos

Hipertensión:
La administración de valsartán a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardiaca.

Cuando se administra una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas en la mayoría de los pacientes y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, el efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas, y los efectos máximos se alcanzan en 4 semanas y se mantienen durante el tratamiento prolongado. Si se añade hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial.

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

Infarto de miocardio reciente:
Valsartán fue tan eficaz como captopril en reducir la mortalidad por cualquier causa después de un infarto de miocardio. No se observó diferencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

entre valsartán y captopril en la mortalidad por cualquier causa en función de la edad, sexo, raza, terapias basales o enfermedad subyacente. Valsartán también fue eficaz para prolongar el tiempo hasta que se produce mortalidad de causa cardiovascular y reducir la mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio recurrente, paro cardíaco con maniobras de resucitación eficaces y accidente cerebrovascular no mortal.

Insuficiencia cardiaca:
En estudios clínicos, la mortalidad por cualquier causa fue similar (p = NS) en los grupos de valsartán (19,7%) y placebo (19,4%). El beneficio primario fue una reducción del riesgo del 27,5% (IC del 95%: 17 al 37%) para el tiempo hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca (13,9% frente al 18,5%). Los pacientes tratados con valsartán mostraron una mejoría significativa en la clase de la NYHA y en los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, entre ellos 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 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 situación basal hasta la situación final del estudio en comparación con el placebo.

- Población pediátrica

Hipertensión:
En estudios en pacientes pediátricos, valsartán redujo tanto la presión arterial sistólica como la diastólica de forma dosis dependiente.
Los estudios no incluyeron niños menores de 1 año.

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 ($C_{máx}$) 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por tanto valsartán puede administrarse con o sin comida.

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 mucho a los tejidos. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94–97%), principalmente a la albúmina sérica.

Metabolismo o 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 hidroxi 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 ($t_{½\alpha} < 1$ h y $t_{½\beta}$ aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina principalmente por excreción biliar en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y por vía renal 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 vida media de valsartán es de 6 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia cardiaca:
El tiempo medio hasta la concentración máxima y la vida media de eliminación de valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca son similares a los observados en voluntarios sanos. Los valores de AUC y C_{max} de valsartán son casi proporcionales al aumento de la dosis a lo largo del intervalo de dosificación clínica (40 a 160 mg dos veces al día). El factor de acumulación medio es de aproximadamente 1,7. El aclaramiento aparente de valsartán tras su administración oral es de aproximadamente 4,5 l/h. La edad no afecta el aclaramiento aparente en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

diferencia no ha mostrado tener ninguna importancia clínica.

Insuficiencia 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 pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 10 ml/min). Actualmente no existe experiencia acerca del uso seguro en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis, por lo que valsartán debe utilizarse con precaución en dichos pacientes.

Valsartán presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas y no es probable que se elimine mediante diálisis.

Insuficiencia hepática:
Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se elimina en la bilis, principalmente de forma inalterada. Valsartán no sufre una biotransformación significativa. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se observó una duplicación de la exposición (AUC) en comparación con los sujetos sanos. No obstante, no se observó correlación entre la concentración plasmática de valsartán y el grado de alteración de la función hepática. Valsartán no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

Población pediátrica:
En un ensayo clínico en 26 pacientes pediátricos hipertensos (edad de 1 a 16 años) que recibieron una dosis única de una suspensión de valsartán (media: 0,9 a 2 mg/kg, con una dosis máxima de 80 mg), el aclaramiento (litros/h/kg) de valsartán fue comparable en el rango de edad de 1 a 16 años y similar al de los adultos que recibieron la misma formulación.

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por ello valsartán no está recomendado en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina > 30 ml/min. Debe controlarse estrechamente la función renal y los niveles de potasio en suero.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y potencial

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

carcinogénico, no revelan ningún riesgo específico para el hombre.

En ratas, dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m^2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios preclínicos 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) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento de la urea plasmática e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m^2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En monos titís, a dosis similares, los cambios fueron semejantes aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía con aumento de la urea y de la creatinina.

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

La dosificación diaria por vía oral en ratas neonatas/jóvenes (del día postnatal 7 al día postnatal 70) con valsartán a dosis bajas de 1 mg/kg/día (alrededor del 10-35% de la dosis máxima recomendada en pediatría de 4 mg/kg/día sobre la base de la exposición sistémica) produjo daño renal irreversible. Estos efectos antes mencionados representan un efecto farmacológico exagerado y esperado de los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor AT 1 de la angiotensina II (ARA II), dichos efectos se observaron si las ratas eran tratadas durante los primeros 13 días de vida. Este periodo coincide con las 36 semanas de la gestación en humanos, que ocasionalmente podrían extenderse hasta las 44 semanas tras la concepción en humanos. Las ratas del estudio de valsartán en animales jóvenes se dosificaron hasta el día 70, y no pueden excluirse efectos en la maduración renal (4-6 semana postnatal). La maduración de la función renal en humanos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

es un proceso que tiene lugar durante el primer año de vida. Por consiguiente, no puede excluirse la relevancia clínica en niños < 1 año de edad, aunque los datos preclínicos no indican un problema de seguridad en niños mayores de 1 año.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Hipertensión:
La dosis de inicio recomendada de valsartán es de 80 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas, y se alcanzan efectos máximos en 4 semanas. En algunos pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede incrementarse a 160 mg y a un máximo de 320 mg.

Valsartán 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 debe ajustarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas siguientes.

La dosis máxima de elección 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 máxima de elección, 160 mg dos veces al día, se alcance hacia los tres meses, en base a la tolerancia del paciente. Se debe considerar una reducción de la dosis si se produce hipotensión sintomática o alteración de la función renal.

Valsartán puede utilizarse en pacientes tratados con otras terapias 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.

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

Insuficiencia cardiaca:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La dosis de inicio recomendada de valsartán es de 40 mg dos veces al día. El ajuste 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 administren de forma concomitante. La dosis diaria máxima administrada en los ensayos clínicos es de 320 mg en dosis divididas.

Valsartán puede administrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, no se recomienda la combinación triple de un inhibidor de la ECA, valsartán y un betabloqueante o un diurético ahorrador de potasio. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca debe incluir siempre una valoración de la función renal.

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:
No se necesita ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal:
No se necesita ningún ajuste de la dosis en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina > 10 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática:
Valsartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsarán no debe superar los 80 mg.

Población pediátrica:

- Hipertensión

La dosis inicial es 40 mg una vez al día para niños que pesan menos de 35 kg y 80 mg una vez al día para los que pesan 35 kg o más. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta obtenida sobre la presión arterial y la tolerabilidad. En relación a las dosis máximas estudiadas en los ensayos clínicos, ver la tabla que se muestra a continuación.

Dosis superiores a las enumeradas en la tabla no se han estudiado y por tanto no pueden recomendarse.

Peso	Dosis máxima del comprimido estudiada en los ensayos clínicos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

≥ 18 kg a < 35 kg	80 mg
≥ 35 kg a < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg a ≤ 160 kg	320 mg

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal:
No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por ello valsartán no está recomendado en estos pacientes. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina > 30 ml/min. Debe controlarse estrechamente la función renal y los niveles de potasio en suero.

Pacientes pediátricos con insuficiencia hepática:
Al igual que en los adultos, valsartán está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis. En pacientes pediátricos con insuficiencia hepática de leve a moderada, se dispone de una limitada experiencia clínica con valsartán. En estos pacientes, la dosis de valsartán no debe exceder de 80 mg.

- Insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio reciente en pediatría

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

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos pueden tomarse con independencia de las comidas y deben administrarse con agua.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- El uso concomitante de valsartán con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73m^2).

ADVERTENCIAS

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hiperpotasemia

No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Pacientes con depleción de sodio y/o volumen

Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con valsartán. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con valsartán; por ejemplo, reduciendo la dosis del diurético.

Estenosis de la arteria renal

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

La administración a corto plazo de valsartán a doce pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal no indujo cambios significativos en la hemodinámica renal, la creatinina sérica ni el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Sin embargo, dado que otros agentes que alteran el sistema renina-angiotensina pueden incrementar la urea en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, se recomienda monitorizar la función renal cuando se trata a estos pacientes con valsartán.

Trasplante renal

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de valsartán en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con valsartán ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

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 respectivos principios activos en monoterapia. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de valsartán con un inhibidor de la ECA.

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.

Insuficiencia cardiaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se utiliza valsartán en combinación con un inhibidor de la ECA. En pacientes con insuficiencia cardiaca, la combinación triple de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartán no ha demostrado ningún beneficio clínico. Esta combinación aparentemente aumenta el riesgo de acontecimientos adversos, y en consecuencia no se recomienda. Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y valsartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y debe estar sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Se deben tomar precauciones al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca siempre debe incluir una valoración de la función renal.

El uso de valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca habitualmente provoca una cierta disminución de la presión arterial, pero por lo general no

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

es necesario interrumpir el tratamiento por hipotensión sintomática continuada a condición de que se sigan las instrucciones de dosificación.

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 de la ECA se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, no puede excluirse que su uso pueda asociarse a un deterioro de la función renal.

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

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.

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo valsartán. Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con valsartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Otras afecciones con estimulación del sistema renina-angiotensina

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina (p.ej. pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como valsartán es un

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

antagonista de la angiotensina II, no puede excluirse que su uso pueda asociarse con una alteración de la función renal.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la 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.

PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis, por lo que valsartán debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina > 10 ml/min.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, valsartán debe utilizarse con precaución.

Población pediátrica

Insuficiencia renal:
No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por ello valsartán no está recomendado en estos pacientes. No es necesario

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ajustar la dosis en los pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina > 30 ml/min. Durante el tratamiento con valsartán debe controlarse estrechamente la función renal y los niveles de potasio en suero. Esto particularmente aplica cuando valsartán se administra en presencia de otras condiciones (fiebre, deshidratación) que pueden deteriorar la función renal.

Insuficiencia hepática:
Al igual que en los adultos, valsartán está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis. En pacientes pediátricos con insuficiencia hepática de leve a moderada, se dispone de una limitada experiencia clínica con valsartán. En estos pacientes, la dosis de valsartán no debe exceder de 80 mg.

Interacciones

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskireno:
Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

- Uso concomitante no recomendado

Litio:
Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo valsartán. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio:
Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Precauciones necesarias con el uso concomitante

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos:
Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II concomitantemente con AINEs, puede atenuarse el efecto antihipertensivo. Asimismo, la administración concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

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

Otros:
En estudios de interacción farmacológica con valsartán, no se han hallado interacciones clínicamente significativas entre valsartán y cualquiera de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

Población pediátrica:
En la hipertensión en niños y adolescentes, donde son frecuentes anormalidades renales subyacentes, se recomienda precaución con el uso concomitante de valsartán y otras sustancias que inhiben el sistema renina angiotensina aldosterona, el cual puede aumentar los niveles de potasio en suero. Debe controlarse cuidadosamente la función renal y el potasio en suero.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con un Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planificando quedar embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. El uso de los ARAII está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

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. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados acerca del riesgo con los inhibidores de los Receptores de Angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planificando quedar 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).

Si se produce una exposición a los 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.

Lactancia

No se recomienda el uso de valsartán durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la lactancia y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

Fertilidad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m^2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos realizados por la referencia, experiencia posterior a la comercialización y datos de laboratorio se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Para todas las RAMs notificadas en la experiencia posterior a la comercialización y en los datos de laboratorio, no es posible aplicar ninguna frecuencia, y por tanto, se mencionan con una "frecuencia no conocida".

Hipertensión

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Aumento del potasio sérico, hiponatremia
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	No conocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios,	Poco frecuentes	Tos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

torácicos y mediastínicos		
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Dolor abdominal
	Muy rara	Angioedema intestinal
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Elevación de los valores de la función hepática, incluyendo aumento de la bilirrubina sérica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Angioedema, dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Insuficiencia y deterioro renal, elevación de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Fatiga

Población pediátrica

Hipertensión:
Exceptuando trastornos gastrointestinales aislados (tales como dolor abdominal, náuseas, vómitos) y mareos, no se han identificado diferencias relevantes respecto al tipo, frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad y el notificado con anterioridad para pacientes adultos.

La evaluación neurocognitiva y del desarrollo de los pacientes de 6 a 16 años de edad en general no mostró ningún impacto adverso clínicamente relevante tras el tratamiento de hasta un año con valsartán.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron: cefalea, mareos e hiperpotasemia. En los pacientes con ERC, las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperpotasemia, cefalea, aumento de creatinina en sangre e hipotensión. En pacientes sin ERC, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea y mareos. Se observaron RAMs más frecuentemente en pacientes que recibieron valsartán en combinación con otra medicación antihipertensiva que en los que recibieron solo valsartán.

En niños de 1 a menos de 6 años de edad se observaron dos muertes y casos aislados de marcadas elevaciones de las transaminasas hepáticas en un estudio. Estos casos se presentaron en una población con comorbilidades importantes. No se ha establecido una relación causal con valsartán. En dos estudios posteriores no se produjeron elevaciones significativas de las transaminasas hepáticas o muertes, con el tratamiento con valsartán.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Las reacciones adversas más frecuentes fueron vómitos y diarrea. No hubo casos de hipotensión o mareos.

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

El perfil de seguridad observado en estudios clínicos controlados en pacientes adultos después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca es diferente del perfil general de seguridad observado en pacientes hipertensos. Esto puede tener relación con la enfermedad subyacente de los pacientes. Las reacciones adversas que tuvieron lugar en pacientes adultos tras un infarto de miocardio y/o en pacientes con insuficiencia cardiaca se enumeran a continuación:

Después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca (estudiado solamente en pacientes adultos)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hiperpotasemia
	No conocida	Aumento del potasio sérico, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, mareo postural
	Poco frecuentes	Síncope, cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática
	No conocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Elevación de los valores de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Angioedema
	No conocida	Dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	No conocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia y deterioro renal
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, elevación de la creatinina sérica
	No conocida	Aumento del nitrógeno ureico en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Astenia, fatiga

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Cualquier notificación de reacciones adversas, aunque estas sean conocidas, puede contribuir a detectar problemas relacionados con el uso de los medicamentos. Se invita a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@adium.com.ar o a través del siguiente enlace https://adium.creoscro.com/Safety/PublicGeneral y/o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente enlace: https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

La sobredosis por valsartán puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de conocimiento, 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.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y se instaurarán medidas de corrección del volumen sanguíneo.

No es probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº: 51.689

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional Nº 40 s/nº esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional Nº 40 s/nº esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina (MONTE VERDE S.A.).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ELABORADO ALTERNATIVAMENTE EN: Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina (LABORATORIOS FRASCA S.R.L.).

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: ___/___/___

anmat
LUZKO Belen Alejandra
CUIL 27343823083

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2025-83223663- MONTE VERDE - Prospectos - Certificado N51.689

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.