

SEMANAR 80 - 160

VALSARTAN 80 mg - 160 mg

Comprimidos Recubiertos
Venta Bajo Receta
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de 80 mg, contiene:
Valsartan 80 mg
Croscarmelosa sódica 7,5 mg
Estearato de magnesio 5,78 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa/lactosa/
triacetina/dióxido de titanio 5,5 mg
Dióxido de silicio coloidal 1,93 mg
Celulosa microcristalina c.s.p. 198 mg

Cada comprimido recubierto de 160 mg, contiene:
Valsartan 160 mg
Croscarmelosa sódica 15 mg
Estearato de magnesio 11,55 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa/lactosa/
triacetina/dióxido de titanio 10,8 mg
Dióxido de silicio coloidal 3,85 mg
Amarillo ocazo laca aluminica 0,2 mg
Celulosa microcristalina c.s.p. 396 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo. Antagonista específico de los receptores de la Angiotensina II.

Código ATC: C09CA03.

INDICACIONES

Hipertensión:

Tratamiento sólo o asociado a otra medicación.

Insuficiencia cardíaca:

Tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA. Clase III - IV). En pacientes que no toleran el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). En estudios controlados Valsartan reduce la hospitalización en pacientes afectados por insuficiencia cardíaca.

Post infarto de miocardio:

En pacientes clínicamente estables con insuficiencia ventricular izquierda a consecuencia de un infarto de miocardio, Valsartan está indicado para reducir la mortalidad.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La angiotensina II es formada de una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina ACE. La angiotensina II es el principal agente hipertensor del sistema renina angiotensina con efectos que incluyen la vasoconstricción, la estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, la estimulación cardíaca y la absorción renal de sodio. (El Valsartan bloquea la secreción de aldosterona y los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II por un bloqueo selectivo de la unión de la angiotensina II al AT, este receptor se encuentra en muchos tejidos pero en especial en el músculo liso vascular y en la glándula adrenal. Esta acción es independiente del camino de la síntesis de an-

giotensina II. Valsartan es un antagonista oralmente activo, potente y específico del receptor de la angiotensina II. Las concentraciones plasmáticas elevadas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT con Valsartan pueden estimular el receptor AT no bloqueado, lo que aparentemente contrarresta el efecto del receptor AT. El Valsartan no muestra actividad agonista parcial alguna sobre el receptor AT y tiene una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor, por ese receptor que por el AT).

La administración de Valsartan a pacientes con hipertensión reduce la presión arterial sin afectar a la frecuencia cardíaca. En la mayoría de pacientes, tras la administración de una dosis oral única, la actividad antihipertensiva comienza a manifestarse con un intervalo de 2 horas y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensor persiste más de 24 horas tras la administración.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Entre las 2 y 4 horas de la ingestión de Valsartan se logra el pico máximo.

Valsartan intra venoso muestra una Farmacocinética bi-exponencial con una vida media promedio de eliminación de 9 horas. La biodisponibilidad absoluta de Valsartan es de 25%. Cuando Valsartan se administra con alimentos el AUC disminuye en un 40%, aunque a partir de las 8 horas post dosificación, las concentraciones plasmáticas de Valsartan son similares en los grupos alimentados que en los en ayunas. Esta reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa de su efecto terapéutico de modo que la medicación puede administrarse con las comidas o en ayunas. Valsartan no muestra acumulación cuando se indica con dosis repetidas.

Metabolismo y eliminación

Cuando Valsartan se administra en solución oral, un 83 % de la dosis absorbida se recoge en materia fecal y un 13% en orina. La mayoría se elimina en forma de droga original, con solamente un 20% en forma de metabolitos. El metabolito primario que llega a un 9% de la dosis es el valeril 4 hidroxil-Valsartan. La enzima responsable del metabolismo no ha sido identificada pero no corresponde al grupo de isoenzimas CYP 450. Con posterioridad a su administración IV el clearance plasmático del Valsartan es de 2L/h y el clearance renal es de 0,62 L/h.

Distribución

El volumen de distribución en estado constante es reducido cerca de 17 l que demuestra que la droga no se distribuye extensivamente a los tejidos. Valsartan se encuentra fuertemente ligado a las proteínas (95%), y preferentemente con la albúmina.

Poblaciones especiales

Pediatría:

No se han realizado estudios con Valsartan en menores de 18 años.

Geriatría:

En algunos sujetos ancianos la exposición sistémica fue algo mayor que en adultos jóvenes; sin embargo esto ha demostrado no tener ninguna importancia clínica.

Sexo:

No hay diferencias farmacocinéticas entre los sexos.

Insuficiencia cardíaca:

El tiempo del pico máximo de concentración y la vida media de eliminación del Valsartan en pacientes con insuficiencia cardíaca no muestra diferencias con los observados en pacientes normales.

Insuficiencia renal:

Como cabe esperar de un compuesto cuya depuración renal representa sólo 30% de la depuración plasmática total, no se observó correlación alguna entre la función renal y la exposición sistémica a Valsartan. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. No se realizaron estudios en pacientes sometidos a diálisis. No obstante, puesto que el Valsartan se halla muy unido a las proteínas plasmáticas, es poco probable que sea eliminado por diálisis.

Insuficiencia hepática

Alrededor de 70% de la dosis absorbida se excreta en la bilis, principalmente como compuesto inalterado. El Valsartan no experimenta mayor biotransformación y, como cabe esperar, la exposición sistémica a Valsartan no se correlaciona con el grado de disfunción hepática. Así pues, no es preciso ajustar la dosis de Valsartan en pacientes con insuficiencia hepática de origen no biliar y sin colestasis. Se ha visto que el AUC de Valsartan es de aproximadamente el doble en pacientes con cirrosis u obstrucción biliar.

POSOLÓGIA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Hipertensión

La dosis de Valsartan recomendada es de 80 mg una vez al día, independientemente de la raza, edad o sexo. El efecto antihipertensor se presenta dentro de un plazo de 2 semanas

y los efectos máximos se observan al cabo de 4 semanas. En los pacientes en quienes la presión arterial no se controla adecuadamente, puede aumentarse la dosis diaria hasta 160 mg o añadirse un diurético. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática de origen no biliar y sin colestasis. Valsartan puede administrarse asimismo con otros antihipertensivos.

Insuficiencia cardíaca

La dosis de inicio recomendada de Valsartan es de 40 mg dos veces por día. El ajuste ascendente de la dosis hasta 80 y 160 mg dos veces por día debe hacerse hasta la máxima dosis tolerada por el paciente. Se debe tomar en consideración la reducción de la dosis de los diuréticos concomitantes. La dosis diaria máxima administrada en los ensayos clínicos es de 320 mg en dosis divididas. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir valoración de la función renal. No se ha determinado su inocuidad ni eficacia en niños.

Post infarto de miocardio

El tratamiento con Valsartan puede ser iniciado a las 12 horas del infarto de miocardio. Los pacientes deben ser medicados durante 7 días con 40 mg dos veces diarias con subsecuentes dosificaciones hasta lograr un tratamiento de mantenimiento con dosis de 160 mg 2 veces por día de acuerdo a la tolerancia del paciente.

Si se presenta hipotensión o insuficiencia renal se debe considerar una disminución de la dosis.

Valsartan puede asociarse con otros tratamientos para el post infarto de miocardio como trombolíticos, aspirina, beta bloqueantes y estalina.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Valsartan o a cualquiera de los componentes del producto.

Embarazo y Lactancia. Menores de 18 años.

ADVERTENCIAS

Motilidad y mortalidad fetal y neonatal:

Las drogas que actúan sobre el sistema renina angiotensina pueden causar mortalidad y muerte fetal y neonatal cuando son administradas a mujeres embarazadas sobre todo durante el segundo y el tercer trimestre. Si durante el tratamiento se detecta un embarazo, la medicación debe ser suspendida.

Hipotensión (pacientes hipovolémicos o hiponatremicos)

Los pacientes con una pronunciada disminución de sodio y/o de volumen –como los que reciben altas dosis de diuréticos– quizás experimenten hipotensión sintomática en raras ocasiones tras el inicio del tratamiento con Valsartan. La hiponatremia y la hipovolemia deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con Valsartan, por ejemplo, reduciendo la dosis del diurético. En caso de hipotensión, se colocará el paciente en decúbito dorsal y, si fuera necesario, se le administrará una infusión intravenosa de solución fisiológica. Una vez que la presión arterial ha sido estabilizada, se puede proseguir con el tratamiento.

Hipotensión e insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca que toman Valsartan presentan normalmente un cierto descenso de la presión arterial, pero la interrupción del tratamiento debido a hipotensión sintomática generalmente no es necesaria si se observan las pautas de dosificación. Debe ejercerse cautela cuando se inicie el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca.

PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática

Debido a que la mayoría del Valsartan es eliminado por la bilis en pacientes con insuficiencia hepática y colestasis debe actuarse con precaución en la administración de este producto.

Hipertensión y estenosis de la arteria renal

La administración a corto plazo de Valsartan en 12 pacientes con hipertensión renovascular secundaria a la estenosis unilateral de la arteria renal no produjo ningún cambio significativo en la hemodinamia renal, creatinina sérica o nitrógeno ureico. Sin embargo, dado que otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden aumentar la urea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal, se aconseja la vigilancia como medida de seguridad.

Insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca

A consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los individuos susceptibles pueden presentar cambios en la función renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina se ha asociado con oliguria o hiperazoemia progresiva y (ocasionalmente) con insuficiencia renal aguda o muerte. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir valoración de la función renal. No se recomienda el uso de Valsartan en pacientes con insuficiencia cardíaca, cuando se maneja la triple asociación de inhibidores de la ECA, un beta-bloqueante y un antagonista del receptor de angiotensina II.

Terapia asociada en pacientes con insuficiencia cardíaca

En estudios realizados con esta asociación se ha demostrado la posibilidad de agravar la insuficiencia cardíaca.

INTERACCIONES

No se han hallado interacciones farmacológicas clínicamente significativas. Los compuestos que se han estudiado en los ensayos clínicos incluyen la cimetidina, la warfarina, la furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la hidroclorotiazida, la amlodipina y la glibenclámda. La combinación de Valsartan con atenolol es más hipotensora que ambos por separados, pero no disminuye la frecuencia cardíaca más que el atenolol sólo.

Dado que Valsartan no es metabolizado en grado significativo, no cabe esperar que ocurran interacciones farmacológicas clínicamente importantes con Valsartan, ya en forma de inducción metabólica o de inhibición del sistema del citocromo P-450. Si bien Valsartan se halla altamente unido a las proteínas plasmáticas, los ensayos *in vitro* no han indicado ninguna interacción con una serie de moléculas que también se unen extensamente a proteínas, como el diclofenac, la furosemida y la warfarina.

El uso simultáneo de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos salinos que contengan potasio puede incrementar el potasio sérico y en insuficiencia cardíaca la creatinina sérica. Si la comedición se estima necesaria, es aconsejable tener precaución.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

No hay evidencia de carcinogénesis cuando fue administrado a ratones por mas de 2 años con dosis de 160 mg y 200 mg/Kg/día. Los ensayos de mutagenicidad no han demostrado ningún efecto sobre los genes o los niveles del cromosoma.

Embarazo:

Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se pueden descartar los riesgos para el feto. Se han descrito casos de lesión y muerte fetal tras la exposición *in útero* a los inhibidores de ECA administrados durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Como cualquier otro fármaco que actúa directamente sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, Valsartan no debe utilizarse durante el embarazo. Si el embarazo llega a declararse durante el tratamiento, la administración de Valsartan deberá interrumpirse lo antes posible.

Lactancia:

No se sabe si el Valsartan se excreta en la leche humana, pero si se excreta en la leche de ratas lactantes. Por consiguiente, no es recomendable administrar Valsartan a mujeres en periodos de lactancia.

Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia no ha sido comprobada en pacientes pediátricos.

Geriatría:

No hay diferencia en seguridad y eficacia entre la población anciana y los pacientes jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de reacciones adversas no estaba relacionada con el sexo, edad, raza o régimen de tratamiento. La discontinuación del mismo por reacciones adversas se observó en el 2,3% de los pacientes. Cefaleas, mareos, infección del tracto respiratorio superior, diarreas, tos, rinitis, sinusitis, náuseas, faringitis, edema, y artralgia ocurrieron en más del 1% de pacientes pero con la misma incidencia que en los tratados con placebo. Valsartan ha sido usado concomitan-

temente con hidroclorotiazida sin evidencia de importantes reacciones adversas. Las siguientes reacciones adversas se demostraron en más del 0,2% de pacientes, si bien no se ha podido relacionar las mismas exactamente con el tratamiento con Valsartan.

Cuerpo: Reacciones alérgicas y astenia.

Cardiovascular: Palpitaciones.

Dermatológicas: Prurito y rash.

Digestivas: Constipación, boca seca, dispepsia y flatulencia.

Musculosqueléticas: Dolor lumbar, calambres y mialgias.

Neurológicas y psíquicas: Ansiedad, insomnio, parestias y miastenia.

Respiratorias: Disnea.

Sensaciones especiales: Vértigo.

Urogenitales: Impotencia.

Otras reacciones relacionadas con menor frecuencia son:

Dolor torácico, síncope, anorexia, vómitos y angioedema. Reacciones adversas presentadas en al menos el 2% de pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con Valsartan durante 4 meses y frecuentemente con medicación múltiple, que incluían, diuréticos, digitálicos, beta bloqueantes e inhibidores ECA.

Alteraciones de los análisis de laboratorio:

En raras ocasiones, el Valsartan puede asociarse con disminuciones de la hemoglobina y del hematocrito. En los ensayos clínicos controlados, 0,8% y 0,4% de pacientes que recibieron Valsartan acusaron disminuciones significativas (> 20%) del hematocrito y la hemoglobina, respectivamente. A título comparativo, 0,1% de pacientes que recibieron placebo experimentaron disminuciones tanto del hematocrito como de la hemoglobina. Se observó neutropenia en 1,9% de pacientes tratados con Valsartan, frente a 1,6% de pacientes tratados con un inhibidor de la ECA. En ensayos clínicos controlados con pacientes hipertensos, se observaron, respectivamente, aumentos significativos de la creatinina sérica, potasio y bilirrubina total en 0,8%, 4,4% y 6% de pacientes tratados con Valsartan, frente a 1,6%, 6,4% y 12,9% de los tratados con un inhibidor de la ECA.

En los pacientes tratados con Valsartan se observaron alzas ocasionales de las cifras de la función hepática. No es necesaria la monitorización especial de los parámetros de laboratorio en los pacientes con hipertensión idiopática tratados con Valsartan. En los pacientes con insuficiencia cardíaca se observaron aumentos de más de 50% en la creatinina sérica en 3,9% de pacientes tratados con Valsartan y en 0,9% de pacientes tratados con placebo. En estos pacientes, se observaron aumentos de más de 20% en el potasio sérico

en 10,0% de pacientes tratados con Valsartan y en 5,1% de pacientes tratados con placebo.

En los ensayos de insuficiencia cardíaca se observaron aumentos de más del 50% en el nitrógeno ureico sanguíneo en 16,6% de pacientes tratados con Valsartan y en 6,3% de pacientes tratados con placebo.

SOBREDOSIFICACIÓN

Aunque no se tienen datos de intoxicaciones con Valsartan, el principal signo que cabría esperar es una hipotensión pronunciada. Si la ingestión es reciente, se debe inducir el vómito, de lo contrario, el tratamiento habitual debería ser una infusión intravenosa de solución fisiológica. Es poco probable que el Valsartan se elimine por hemodiálisis.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel.: (011) 4300-2115/4362-6063

Hospital Nacional "A. Posadas"

Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños".

CONSERVACIÓN

En su envase original, en un lugar seco, a temperatura ambiente entre 15° y 30° C.

PRESENTACIÓN

Para ambas presentaciones:

Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.458

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

Elaborado en: Hipólito Yrigoyen 3769, CABA y/o Uruguay 363/365, Villa Martelli, Pcia. de Buenos Aires.

Fecha última revisión: 29/09/2011

M3060102-1

MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA) Garín, Pdo. de Escobar, Pcia. de Buenos Aires. Tel: 03327-452629

www.microsules.com.ar