

Sarval 80/160/320

Valsartán
80/160/320 mg



Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos ranurados

FORMULA:

Sarval 80:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Valsartán 80,00 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Sarval 160:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Valsartán 160,00 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, c.s.p. 1 comprimido.

Sarval 320:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Valsartán 320,00 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, polietilenglicol 6000, estearato de magnesio, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, propilenglicol, dióxido de titanio, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Antihipertensivo. Antagonista selectivo del receptor de la angiotensina II (ARA II). (Código ATC: C09CA03)

INDICACIONES:

- Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos.
- Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca de leve a moderada (Clase II y IV de NYHA), habitualmente en combinación con diuréticos y digitálicos.
- En pacientes adultos clínicamente estables con insuficiencia ventricular izquierda o disfunción ventricular izquierda post infarto de miocardio, indicado para la reducción de la

mortalidad cardiovascular.

- Tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES: ACCION FARMACOLOGICA

La angiotensina II formada a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), es un potente vasoconstrictor y la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina.

La angiotensina II se une a los receptores AT1 existentes en muchos tejidos (como músculo liso vascular, glándulas suprarrenales, riñones y corazón) e induce varias acciones biológicas importantes, incluyendo vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción de sodio. Se ha identificado un segundo receptor de la angiotensina II, el subtipo AT2, pero no tiene ningún papel conocido en la homeostasis cardiovascular.

Valsartán bloquea el efecto vasoconstrictor y secretor de aldosterona de la angiotensina II mediante el bloqueo selectivo de los receptores AT1. El principal metabolito de valsartán es inactivo a nivel de los receptores AT1.

El aumento de los niveles plasmáticos de angiotensina II como consecuencia del bloqueo del receptor AT1 estimularía al receptor AT2 no bloqueado, lo que antagonizaría los efectos del receptor AT1.

A diferencia de algunos antagonistas de la angiotensina II, valsartán no exhibe acción agonista parcial alguna sobre los receptores AT1, y posee una afinidad 20.000 veces mayor por los receptores AT1 que por los receptores AT2.

Valsartán no inhibe la ECA, tampoco se une o bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular.

Luego de la administración de valsartán, la inhibición del acoplamiento negativo retrógrado de la angiotensina II sobre la secreción de renina conduce a un aumento de la actividad de renina en el plasma. El aumento de la actividad de la renina plasmática lleva a un aumento de la angiotensina II en el plasma, pero no reduce el efecto hipotensor de valsartán.

Hipertensión en adultos:

La administración de valsartán en pacientes con hipertensión provoca reducción de la presión arterial en posición supina, sentada y de pie sin aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca. En la mayoría de los pacientes estudiados, luego de una dosis oral de valsartán, el inicio de la actividad antihipertensiva se observa 2 horas después de la administración, produciéndose la máxima reducción de la presión arterial a las 4-6 horas. Con las dosis recomendadas, el efecto antihipertensivo se mantuvo durante al menos 24 horas.

La discontinuación abrupta del tratamiento con valsartán no se ha asociado con un incremento rápido de la presión arterial.

La combinación con hidroclorotiazida proporciona una reducción adicional significativa de la presión arterial.

En estudios con múltiples dosis en pacientes con hipertensión, no hubo cambios clínicos significativos en los niveles séricos totales de colesterol, triglicéridos en ayunas, glucosa en ayunas o ácido úrico.

Hipertensión en niños y adolescentes:

En un estudio clínico en 261 pacientes pediátricos con hipertensión, de 6 a 16 años de edad, el tratamiento con valsartán redujo la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica de forma dosis dependiente, al finalizar la segunda semana de tratamiento. En los pacientes que recibieron dosis medianas y altas de valsartán, la presión arterial sistólica fue entre 4 y 7 mmHg más baja que en los pacientes que recibieron el tratamiento con placebo. En los pacientes que recibieron dosis bajas de valsartán, la presión arterial sistólica fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

Insuficiencia cardíaca:

En un estudio sobre 116 pacientes con insuficiencia cardíaca (Clase II - IV de NYHA), el tratamiento con valsartán como monoterapia durante 28 días se asoció con disminuciones significativas de la resistencia vascular sistémica, la presión arterial sistólica y la presión capilar pulmonar en cuña; el trabajo cardíaco aumentó y mejoró la tolerancia al esfuerzo.

En el estudio internacional Val-HeFT sobre más de 5000 pacientes con insuficiencia cardíaca (Clase II - IV de NYHA) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%, se observó una reducción significativa de la morbilidad (13,2%) en el grupo tratado con valsartán (sin inhibidores de la ECA - IECA-), en comparación con el grupo placebo. La mortalidad por todas las causas fue similar en el grupo valsartán y en el grupo placebo. El beneficio primario fue una reducción del 27,5% en el riesgo de primera internación por insuficiencia cardíaca congestiva. El beneficio fue mayor en aquellos pacientes que no recibían ni IECA, ni β -bloqueantes.

Asimismo, se observó una reducción significativa con respecto al valor basal, en las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y de péptido natriurético cerebral en el grupo tratado con valsartán, en comparación con el grupo placebo.

Post Infarto de miocardio:

En el estudio multinacional VALIANT, más de 14500 pacientes con infarto de miocardio reciente y evidencia sintomática o radiológica de insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección < 40%) fueron randomizados, dentro de las 12 horas a 10 días luego del comienzo de los síntomas de infarto de miocardio, al recibir valsartán (dosis inicial: 20-40 mg dos veces al día, dosis máxima: 160 mg dos veces al día), un IECA o ambas drogas. Valsartán fue tan eficaz como el IECA en la reducción de la mortalidad global luego de un infarto de miocardio. Asimismo, se demostró la eficacia del tratamiento con valsartán en la reducción de la morbilidad cardiovascular (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio recurrente y hospitalización por insuficiencia cardíaca).

FARMACOCINETICA

Absorción: luego de la administración oral, valsartán se absorbe rápidamente aunque la cantidad absorbida es variable. La C_{max} se

alcanza aproximadamente a las 2-4 horas de la toma. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 23% (rango 23 ± 7). Tanto los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) como el área bajo la curva (ABC) son aproximadamente proporcionales a la dosis dentro del rango de dosis clínicas (40 - 160 mg dos veces al día). Cuando se administra valsartán con los alimentos, el ABC y la C_{max} disminuyen un 48% y 59%, respectivamente, en relación con el tratamiento en ayunas. Estas modificaciones no tienen ninguna relevancia clínica, por lo tanto, valsartán puede administrarse con o fuera de las comidas.

Distribución: valsartán se liga a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) en un 94-97%. El estado estacionario se alcanza a la semana de tratamiento. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 17 litros.

Metabolismo y eliminación: valsartán presenta una cinética de eliminación multiexponencial ($t_{1/2\alpha}$ < 1 hora y $t_{1/2\beta}$ de aproximadamente 9 horas). El clearance plasmático es relativamente lento (alrededor de 2 litros/hora) en comparación con el flujo sanguíneo hepático (30 litros/hora). El 70% de la dosis absorbida se elimina en las heces y el 30% en la orina, principalmente como droga sin metabolizar. El principal metabolito, el 4-hidroxi-valsartán, representa alrededor de un 9% de la dosis.

Valsartán no se acumula de manera apreciable luego de la administración repetida.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos: en un estudio sobre pacientes pediátricos con hipertensión, con dosis únicas de valsartán en suspensión (media 0,9 a 2 mg/kg) se observó que, el clearance de valsartán en niños, fue similar al de los adultos que recibieron la misma formulación.

Pacientes de edad avanzada / Sexo: en pacientes de edad avanzada, el ABC de valsartán es aproximadamente un 70% superior y la vida media es aproximadamente un 35% más prolongada que la de los jóvenes. Estas diferencias son clínicamente no significativas. No se observaron diferencias en la farmacocinética de valsartán debidas al sexo (véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

Insuficiencia cardíaca: el factor de acumulación promedio es de 1,7. El clearance aparente de valsartán luego de su administración oral es de 4,5 litros/hora. La edad no altera el clearance aparente en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, incluyendo pacientes con trastornos obstructivos biliares, el ABC es 2 veces el observado en voluntarios sanos.

Insuficiencia renal: no se observó correlación alguna entre la función renal y la disponibilidad sistémica de valsartán en pacientes con insuficiencia renal de diferente severidad. No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 10 ml/min).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Hipertensión en adultos:

La dosis inicial recomendada es de 80 mg o 160 mg una vez al

día cuando valsartán es usado como monoterapia en pacientes no deplecionados de volumen. Sarval puede ser administrado en un rango de dosis de 80 a 320 mg, en una única toma. En la mayoría de los casos el efecto antihipertensivo se presenta dentro de las 2 semanas, y la máxima reducción de la presión se obtiene generalmente dentro de las 4 semanas de tratamiento. En función de la respuesta clínica, la dosis diaria puede aumentarse a 320 mg/día o puede adicionarse un diurético.

La adición de un diurético posee un efecto mayor que la administración de dosis superiores a 80 mg.

Sarval puede administrarse con otros antihipertensivos.

Hipertensión en niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad:

La dosis inicial es de 40 mg una vez al día para niños que pesan menos de 35 kg, y de 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. Las dosis máximas estudiadas fueron:

Peso	Dosis máxima estudiada en los estudios clínicos
≥18 kg a <35 kg	80 mg
≥35 kg a <80 kg	160 mg
≥80 kg a ≤160 kg	320 mg

Dosis superiores a las indicadas anteriormente no han sido estudiadas.

Insuficiencia cardíaca en adultos:

La dosis recomendada para el inicio del tratamiento es de 40 mg dos veces al día. Si esta dosis es bien tolerada la misma puede aumentarse a 80 mg dos veces al día, seguidos por 160 mg dos veces al día. La dosis debe ser aumentada hasta el máximo nivel tolerado por el paciente. En pacientes tratados concomitantemente con diuréticos, puede requerirse una disminución de la dosis del diurético. La dosis máxima administrada en estudios clínicos fue de 320 mg/día, en dosis divididas.

No se recomienda la triple terapia con IECA, β-bloqueantes y valsartán (véase ACCION FARMACOLOGICA).

Postinfarto agudo de miocardio:

El tratamiento podrá iniciarse a partir de las 12 horas de ocurrido el infarto de miocardio. La dosis inicial recomendada es de 20 mg dos veces al día. En función de la tolerabilidad del paciente esta dosis podrá aumentarse, a intervalos no menores de 7 días, a 40 mg dos veces al día, seguidos por 80 mg dos veces al día, hasta una dosis de mantenimiento de 160 mg dos veces al día. En caso de hipotensión o disfunción renal, se deberá considerar una reducción de la dosis.

El producto puede administrarse concomitantemente con otros tratamientos postinfarto de miocardio, incluyendo trombolíticos, aspirina, β-bloqueantes y estatinas.

Poblaciones especiales:

Niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad:

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

Insuficiencia hepática: 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 los 80 mg.

Adultos:

Insuficiencia hepática: valsartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis. No se requiere un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada de origen no biliar y sin colestasis. No obstante, la dosis en estos pacientes no deberá ser superior a 80 mg/día.

Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal de leve a moderada. Al presente no se dispone de información sobre la farmacocinética de valsartán en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 10 ml/min); se recomienda precaución durante la administración de valsartán en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada: no se requiere un ajuste en la dosis en este grupo etario.

Modo de administración:

La administración del producto debe realizarse, en lo posible, siempre a la misma hora (por ej. por la mañana en caso de hipertensión, y mañana y noche en caso de insuficiencia cardíaca), junto con las comidas o alejada de ellas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo (véase ADVERTENCIAS, *Morbimortalidad fetal y neonatal*). Tratamiento concomitante con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m²). Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

ADVERTENCIAS:

Morbimortalidad fetal y neonatal: el uso de inhibidores de drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se ha asociado a daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, malformaciones craneales neonatales, anuria, falla renal reversible e irreversible y muerte. Por lo tanto, el uso de los ARA II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. Asimismo, no se recomienda su uso durante el primer trimestre de embarazo. Si la paciente queda embarazada, durante el tratamiento con valsartán, el mismo deberá discontinuarse tan rápido como sea posible.

Los niños con antecedentes de exposición *in útero* a ARA II deben ser cuidadosamente vigilados ante el riesgo de aparición de hipotensión, oliguria e hipercalcemia. Si se produce oliguria deben controlarse principalmente la tensión arterial y la perfusión renal. Puede ser necesario el empleo de exanguinotransfusión y diálisis peritoneal.

Hipotensión y equilibrio hidroelectrolítico: se ha observado hipotensión excesiva en el 0,1% de los pacientes con hipertensión no complicada tratados con valsartán como monoterapia. Los pacientes con el sistema renina-angiotensina activados, tales como pacientes deplecionados de volumen y/o sales (como pacientes tratados con diuréticos) pueden presentar un cuadro de hipotensión sintomática. Esta condición debe corregirse antes de comenzar el tratamiento o el mismo debe comenzarse bajo cuidadosa supervisión médica. Si ocurriera hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si fuera necesario, administrar en forma intravenosa solución salina normal. Un cuadro de hipotensión pasajero no es una contraindicación para continuar con el tratamiento, el cual usualmente puede reanudarse sin dificultad inmediatamente después de que la presión arterial ha sido estabilizada.

Hipotensión en pacientes con insuficiencia cardíaca o postinfarto de miocardio: en pacientes con insuficiencia cardíaca o postinfarto de miocardio comúnmente se observa una disminución de la presión arterial, pero que en general, no requiere la discontinuación del tratamiento cuando se administran las dosis recomendadas. En estudios clínicos, se observó hipotensión en el 5,5% de los pacientes tratados con valsartán versus el 1,8% de los pacientes que recibieron placebo. Es por ello que se recomienda precaución al inicio del tratamiento con valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca o postinfarto de miocardio.

PRECAUCIONES:

Deterioro hepático: dado que valsartán se elimina principalmente en forma inalterada por vía biliar, se recomienda precaución durante el tratamiento con valsartán en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis. Se desaconseja el empleo de valsartán en pacientes con insuficiencia hepática severa (véase CONTRAINDICACIONES).

Estenosis de la arteria renal: en pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral tratados con IECA, se ha reportado un aumento de la creatinina sérica o de la uremia. La administración de valsartán a corto plazo en 12 pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal no indujo ningún cambio significativo en la hemodinamia renal, la creatinemia o uremia. Sin embargo, valsartán no ha sido usado en tratamientos prolongados en pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral, por la cual se recomienda una vigilancia especial de estos pacientes durante el tratamiento con valsartán.

Postinfarto de miocardio: la administración conjunta de valsartán con captopril (IECA), no ha demostrado ningún beneficio clínico adicional; en cambio se observó un aumento del riesgo de reacciones adversas en comparación con el tratamiento con los respectivos activos solos. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta.

Se debe evaluar la función renal de los pacientes luego de un infarto de miocardio.

El uso de valsartán en pacientes que tuvieron un infarto de miocardio suele producir una cierta reducción de la presión arterial. No obstante, si se sigue la posología, no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada.

Insuficiencia cardíaca: el riesgo de reacciones adversas, como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se utiliza valsartán en combinación con un IECA o aliskiren. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la combinación triple de un IECA, un β -bloqueante y valsartán no ha demostrado ningún beneficio clínico. Esta combinación aparentemente aumenta el riesgo de reacciones adversas, en consecuencia, no se recomienda. Tampoco se recomienda la triple combinación de un IECA, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y valsartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión médica y debe estar sujeto a un monitoreo de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

El uso de valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca puede provocar una cierta disminución de la presión arterial. No obstante, si se sigue la posología, no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada.

En pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con IECA y antagonistas de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o aumentos progresivos de la uremia y en raros casos con falla renal aguda y/o muerte. Puede anticiparse similares resultados en pacientes tratados con valsartán.

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

Hiperkalemia: algunos pacientes con insuficiencia cardíaca presentaron incrementos, generalmente menores y pasajeros, de los niveles séricos de potasio. Estos incrementos son más probables en pacientes con insuficiencia renal preexistente. En estos casos puede requerirse una disminución de la dosis o la discontinuación del tratamiento.

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: como con todos los vasodilatadores, se recomienda precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Antecedentes de angioedema: se han notificado casos de angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis en pacientes tratados con valsartán, causando una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Se debe interrumpir inmediatamente la administración de valsartán en pacientes que desarrollen angioedema.

Poblaciones especiales:

Uso en pediatría: no se ha demostrado la eficacia y seguridad del empleo de valsartán en niños menores de 6 años.

Lactancia: valsartán se excreta en la leche de ratas, pero se desconoce si se excreta en leche humana. Debido a las potenciales reacciones adversas en los lactantes, se deberá optar por discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia que la droga posee para la madre.

Interacciones medicamentosas:

No se han detectado interacciones clínicamente significativas en estudios con amlodipina, atenolol, cimetidina, digoxina, furosemida, glibenclamida, hidroclorotiazida e indometacina.

Puesto que valsartán no es metabolizado en forma significativa, no serían de esperar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes debidas a la inducción o a la inhibición del CYP450. Si bien valsartán posee una alta unión a proteínas plasmáticas, no se han detectado interacciones clínicamente significativas en estudios *in vitro* con drogas que presentan una alta unión a proteínas plasmáticas, como: diclofenac, furosemida y warfarina.

Diuréticos: como con otros fármacos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triamtereno y amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio puede producir un incremento del potasio sérico y, en pacientes con insuficiencia cardíaca, de la creatinina sérica. Se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante.

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. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) puede aumentar la concentración plasmática de valsartán.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2 y AINEs no selectivos: en pacientes de edad avanzada, deplecionados de volumen o con compromiso de la función renal, la administración concomitante de valsartán y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo posiblemente fallo renal agudo. Por tal motivo, se recomienda monitorear la función renal en pacientes bajo tratamiento con AINEs y valsartán. Asimismo, el efecto antihipertensivo de antagonistas de la angiotensina II, puede ser atenuado por los AINEs.

Litio: se debe monitorear la concentración plasmática de litio, cuando se administre concomitantemente con valsartán, ya que se han reportado incrementos en las concentraciones plasmáticas de litio y toxicidad, con esta combinación.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARA II, IECA o aliskiren: en estudios clínicos se ha demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante el uso combinado de IECA, ARA II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de reacciones adversas, 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 (véase PRECAUCIONES). Los IECA y los ARA II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

REACCIONES ADVERSAS:

Hipertensión en adultos: la seguridad de valsartán ha sido evaluada en más de 4000 individuos, cifra que incluye más de 400 pacientes con hipertensión tratados durante más de 6 meses.

Las reacciones adversas asociadas al tratamiento con valsartán fueron por lo general leves y transitorias y no hubo relación entre estas reacciones y la edad, el sexo, la raza o el régimen de tratamiento.

En estudios clínicos placebo controlados la incidencia global de reacciones adversas reportadas con valsartán fue similar a placebo. Un 2,3% de los pacientes tratados con valsartán y un 2,0% de los pacientes que recibieron placebo discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes asociadas con la discontinuación del tratamiento fueron: cefalea y mareo.

Las reacciones adversas encontradas en estudios placebo controlados, ocurridas en al menos el 1% de los pacientes tratados con valsartán y que fueron más frecuentes con valsartán que con placebo fueron: infección viral (3% vs. 2%), fatiga (2% vs. 1%), dolor abdominal (2% vs. 1%).

Las reacciones adversas reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con valsartán y con una incidencia similar a placebo en estudios placebo controlados, fueron: cefalea, mareo, infección del tracto respiratorio superior, tos, diarrea, rinitis, sinusitis, náuseas, faringitis, edema y artralgia.

En estudios clínicos en los cuales valsartán fue comparado con IECA, la incidencia de tos fue inferior en pacientes tratados con valsartán que en los tratados con IECA (2,6% vs. 7,9%).

En un estudio controlado en una población que había reportado tos debida al tratamiento con un IECA, se demostró que la incidencia de tos asociada al tratamiento con valsartán era similar a la asociada al tratamiento con hidroclorotiazida.

Se reportaron efectos ortostáticos dosis dependientes en menos del 1% de los pacientes. Se observó un incremento de la incidencia de mareo en pacientes tratados con 320 mg de valsartán (8%), en comparación con la reportada en pacientes tratados con 10 a 160 mg de valsartán (2-4%).

El tratamiento concomitante con hidroclorotiazida no reveló evidencia de reacciones adversas clínicamente importantes.

Otras reacciones adversas que han sido reportadas durante el tratamiento con valsartán, atribuibles o no al fármaco, con una incidencia de 0,2% o mayor incluyen:

Cardiovasculares: palpitaciones.

Dermatológicas: prurito, rash.

Gastrointestinales: constipación, sequedad bucal, dispepsia, flatulencia.

Musculoesqueléticas: dolor de espalda, calambres musculares, mialgia.

Neurológicas y psiquiátricas: ansiedad, insomnio, parestesia, somnolencia.

Respiratorias: disnea.

Sensoriales: vértigo.

Urogenitales: impotencia.

Otras: reacciones alérgicas, astenia.

Hipertensión niños y adolescentes: la seguridad de valsartán ha sido estudiada en 400 pacientes de 6 a 17 años de edad y en más de 160 pacientes de 6 meses a 5 años de edad. No se han encontrado diferencias relevantes entre el perfil de seguridad de los pacientes de 6 a 17 años y el de pacientes adultos. Las reacciones adversas fueron: dolor de cabeza e hiperpotasemia, esta última fue observada principalmente en niños con enfermedad renal subyacente. La evaluación neurocognitiva y de desarrollo en pacientes de 6 a 16 años de edad, no mostró ningún impacto adverso clínicamente relevante, tras el tratamiento de hasta un año con valsartán.

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, realizado en 90 niños de 1 a 6 años de edad, de un año de duración, se observaron dos muertes y casos aislados de marcadas elevaciones de las transaminasas hepáticas. Estos casos se presentaron en una población con comorbilidades importantes. No se ha establecido una relación causal con valsartán.

Insuficiencia cardíaca: en estudios clínicos controlados, 10% y 7% de los pacientes que recibieron valsartán y placebo, respectivamente, discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas clínicamente relevantes observadas con una incidencia $\geq 1\%$ en estudios clínicos doble ciego en pacientes con insuficiencia cardíaca, incluyendo los cuatro primeros meses del estudio Val-HeFT se exponen a continuación: mareo (excepto vértigo), hipotensión, diarrea, artralgia, fatiga, dolor de espalda, mareo postural, hiperkalemia, hipotensión postural, cefalea, insuficiencia renal, síncope, visión borrosa, dolor abdominal superior, vértigo. Todos los pacientes estaban recibiendo el tratamiento habitual para insuficiencia cardíaca, frecuentemente polimedicaados con drogas como: diuréticos, digitálicos, β -bloqueantes o IECA.

Postinfarto de miocardio: en el estudio clínico VALIANT un 5,8% de los pacientes tratados con valsartán discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes asociadas con la discontinuación del tratamiento fueron: hipotensión (1,4%), tos (0,6%), incremento de la creatinemia (0,6%) y rash (0,2%).

Reacciones adversas postcomercialización:

En estudios postcomercialización se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales:

Reacciones de hipersensibilidad: raros casos de angioedema.

Digestivas: enzimas hepáticas elevadas y muy raramente, hepatitis.

Renales: insuficiencia renal.

Dermatológicas: alopecia, dermatitis bullosa.

Hematológicas y Linfáticas: raros casos de trombocitopenia.

Musculoesqueléticas: se han reportado raros casos de rhabdomiólisis en pacientes bajo tratamiento con ARA II.

Vasculares: vasculitis

Otras: hiperkalemia.

Hallazgos en los análisis de laboratorio: en estudios clínicos controlados, raramente se han asociado cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio con la administración de valsartán.

- *Creatinina*: incrementos leves en la creatinina sérica fueron observados en 0,8% de los pacientes con hipertensión esencial tratados con valsartán. En estudios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca, incrementos superiores al 50% en la creatinemia fueron observados en 3,9% de los pacientes tratados con valsartán, en comparación con 0,9% de los pacientes que recibieron placebo.

- *Hemoglobina y Hematocrito*: disminuciones > 20% en la hemoglobina y en el hematocrito fueron observadas en 0,4% y 0,8% de los pacientes tratados con valsartán, respectivamente.

- *Test de la función hepática*: se han reportado elevaciones ocasionales de los valores de la función hepática.

- *Potasio*: en pacientes con hipertensión, se observaron incrementos superiores al 20% en el potasio sérico en 4,4% de los pacientes tratados con valsartán y en 2,9% de los pacientes que recibieron placebo. En pacientes con insuficiencia cardíaca, dichos incrementos fueron reportados en 10% de los pacientes tratados con valsartán y en 5,1% de los pacientes que recibieron placebo.

- *Uremia*: en estudios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca, incrementos superiores al 50% en la uremia fueron observados en 16,6% de los pacientes tratados con valsartán, en comparación con 6,3% de los pacientes que recibieron placebo.

SOBREDOSIFICACION:

Sintomatología: los datos relativos a la sobredosificación en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más probables de la sobredosis serían hipotensión y taquicardia. Podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Se han reportado: depresión del estado de conciencia, colapso circulatorio y shock.

Tratamiento: de ocurrir hipotensión excesiva, se deberá instaurar un tratamiento de apoyo pudiendo requerirse la infusión de solución salina normal.

La hemodiálisis no es de utilidad para eliminar valsartán.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital Posadas

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-2247 / 6666



PRESENTACION:

Sarval 80:

Envase con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.



Comprimidos romboidales, color amarillo, ranurados, codificados en una cara con "80" y "V" y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Sarval 160:

Envase con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.



Comprimidos romboidales, color naranja, ranurados, codificados en una cara con "160" y "V" y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Sarval 320:

Envase con 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.



Comprimidos romboidales, color blanco, ranurados, codificados en una cara con "320" y "V" y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30°C.

Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.420

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Julio de 2016.



Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000260