

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TAREG[®]

(valsartán)

80 mg, 160 mg, 320 mg, comprimidos recubiertos

Tareg[®]

Antagonistas de la angiotensina II.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos

Tareg 80 mg: comprimidos de color rojo pálido, circular, con bordes biselados y una ranura en una cara, con la marca «D/V» en relieve hundido en la cara ranurada y «NVR» en la cara opuesta.

Tareg 160 mg: comprimidos de color gris anaranjado, ovalados, levemente convexo y con una ranura en una cara, con la marca «DX/DX» en relieve hundido en la cara ranurada y «NVR» en la cara opuesta.

Tareg 320 mg: comprimidos de color gris violáceo oscuro, ovalados, con bordes biselados y levemente convexo, con la marca «DXL» en relieve hundido una cara y «NVR» en la cara opuesta.

La ranura en una de las caras de los comprimidos recubiertos de Tareg 80 mg, 160 mg o 320 mg solo sirve para facilitar la división del comprimido y que sea más fácil ingerirlo, y no para dividirlo en dosis iguales.

La apariencia de los comprimidos puede variar de un país a otro. Algunas dosis farmacéuticas puede que no estén disponibles en todos los países.

Sustancia activa

Cada comprimido contiene 80, 160 o 320 mg de valsartán.

Excipientes

Comprimidos: celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 8000, óxido de hierro rojo (E172),

óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172; solo en los comprimidos de 160 y 320 mg).

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar de un país a otro.

INDICACIONES

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión (arterial).

Insuficiencia cardíaca

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca (clases II-IV de la NYHA) en adultos que reciben tratamientos habituales con diuréticos, digitálicos y o bien inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bien betabloqueantes, pero no ambos; no es obligatorio que el paciente esté recibiendo todos estos tratamientos habituales.

Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio

Tareg está indicado para mejorar la supervivencia después de un infarto de miocardio en adultos con un estado clínico estable, pero con signos, síntomas o hallazgos radiológicos de insuficiencia ventricular izquierda o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población adulta.

Hipertensión

La dosis recomendada de Tareg es de un comprimido recubierto de 80 mg o 160 mg una vez al día, independientemente de la raza, la edad o el sexo biológico del paciente. El efecto antihipertensor es ya considerable a las 2 semanas de comenzar el tratamiento y alcanza su máximo a las 4 semanas. Cuando no se logre controlar adecuadamente la tensión arterial puede aumentarse la dosis diaria a un comprimido recubierto de 320 mg o añadir un diurético.

Tareg también puede administrarse junto con otros antihipertensores.

Insuficiencia cardíaca

La dosis inicial recomendada de Tareg es de un comprimido recubierto de 40 mg dos veces al día. Esta debe aumentarse a 80 mg y luego a 160 mg dos veces al día hasta llegar a la dosis más alta que tolere el paciente. Debe estudiarse la pertinencia de reducir la dosis de los diuréticos coadministrados. La dosis máxima diaria administrada por vía oral en ensayos clínicos ha sido de 320 mg repartidos en varias tomas.

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

Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio

El tratamiento puede iniciarse 12 horas después del infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de valsartán de 20 mg dos veces al día, el tratamiento debe ajustarse a un comprimido recubierto de 80 mg y 60 mg dos veces al día en las semanas posteriores. La dosis inicial se obtiene dividiendo un comprimido de 80 mg.

La dosis máxima ideal es de 160 mg dos veces al día. En general, se recomienda que a las dos semanas de iniciar el tratamiento, el paciente haya llegado a la dosis de 80 mg dos veces al día y que a los tres meses esté recibiendo la dosis máxima ideal, en función de la tolerabilidad al valsartán observada durante el ajuste posológico. En caso de hipotensión sintomática o disfunción renal, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis.

El valsartán puede usarse junto con otros tratamientos administrados después de un infarto de miocardio, como trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes o estatinas.

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

NOTA válida para todas las indicaciones: no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal o con insuficiencia hepática que no sea de origen biliar y no se acompañe de colestasis.

Uso en niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de Tareg no se han establecido en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Modo de administración

Comprimidos recubiertos: Tareg puede tomarse a un horario diferente del de las comidas, y debe administrarse con agua.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al valsartán o a cualquiera de los excipientes de Tareg.

Embarazo (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Uso simultáneo de antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) –como Tareg – o de IECA con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo II (véase el subapartado Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno del apartado INTERACCIONES).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pacientes con hiponatremia o hipovolemia

En casos raros, los pacientes con hiponatremia o hipovolemia severas, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar una hipotensión sintomática tras el inicio del

tratamiento con Tareg. Tanto la hiponatremia como la hipovolemia deben corregirse antes de empezar el tratamiento con Tareg, por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.

Si apareciese hipotensión, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si fuera necesario, se le administrará una perfusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede reanudarse una vez que se haya estabilizado la tensión arterial.

Pacientes con estenosis de la arteria renal

La administración de Tareg durante un breve periodo a doce pacientes con hipertensión arterial renovascular secundaria a una estenosis unilateral de la arteria renal no modificó en un grado significativo la hemodinámica renal, la creatinina sérica ni el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Sin embargo, dado que otros fármacos que afectan el sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRAA) pueden elevar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal, por seguridad se recomienda vigilar ambos parámetros.

Pacientes con disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, se carece de datos en casos severos (depuración de creatinina <10 ml/min), por lo que se recomienda precaución.

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como Tareg– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal severa (FG <30 ml/min) (véase el subapartado Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno del apartado INTERACCIONES).

Pacientes con disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. El valsartán se elimina en su mayor parte inalterado en la bilis, y su depuración es menor en los pacientes con trastornos obstructivos biliares (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se recomienda tomar precauciones particulares al administrar el valsartán a pacientes con trastornos obstructivos biliares.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio

En los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio es frecuente que Tareg cause una cierta reducción de la tensión arterial, pero normalmente no se observa hipotensión sintomática persistente que obligue a interrumpir el tratamiento siempre y cuando se respeten las instrucciones posológicas.

Al comenzar el tratamiento debe procederse con precaución en los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Debido a la inhibición del SRAA, pueden ocurrir alteraciones de la función renal en personas predispuestas. En los pacientes con insuficiencia cardíaca severa cuya función renal podría depender de la actividad del SRAA, el tratamiento con IECA o con ARA se ha asociado con oliguria o hiperazoemia progresiva y, en casos raros, con insuficiencia renal aguda o muerte.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio debe incluir siempre un análisis de la función renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca se debe tener precaución al usar una triterapia compuesta por un IECA, un betabloqueante y el valsartán (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Angioedema

Se han registrado casos de angioedema, con afectación de la laringe y la glotis y consiguiente obstrucción de las vías respiratorias o hinchazón del rostro, los labios, la faringe o la lengua en pacientes tratados con valsartán, algunos de los cuales tenían antecedentes de angioedema con otros fármacos, como los IECA. En los pacientes que presenten angioedema se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Tareg y no volver a administrar el medicamento.

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA)

Se requiere cautela a la hora de administrar simultáneamente ARA –como Tareg – con otros bloqueantes del SRA, como los IECA o el aliskireno (véase el subapartado Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno del apartado INTERACCIONES).

REACCIONES ADVERSAS

En los ensayos clínicos comparativos realizados en pacientes hipertensos, la incidencia total de reacciones adversas (RA) fue similar a la registrada con el placebo y concordante con la farmacología del valsartán. La incidencia de RA no guardó relación con la dosis o la duración del tratamiento, y tampoco se asoció con el sexo biológico, la edad o la raza.

En la siguiente tabla se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema las RA notificadas en ensayos clínicos y después de la comercialización, así como las RA relacionadas con análisis clínicos.

Las RA se clasifican por orden de frecuencia decreciente, aplicando la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidos los casos aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Las reacciones adversas correspondientes a la experiencia posterior a la comercialización y a los análisis clínicos no pueden clasificarse en una categoría de frecuencia específica, por lo que se consideran «de frecuencia desconocida».

Hipertensión

Tabla 1 Reacciones adversas en la hipertensión

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
De frecuencia desconocida	Hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido, neutropenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
De frecuencia desconocida	Potasio elevado en sangre
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	
De frecuencia desconocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Dolor abdominal
Trastornos hepato biliares	
De frecuencia desconocida	Prueba de función hepática anormal, incluida bilirrubina elevada en sangre
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
De frecuencia desconocida	Angioedema, dermatitis ampollosa, erupción, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
De frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
De frecuencia desconocida	Insuficiencia renal y alteración renal, creatinina elevada en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Infrecuentes	Fatiga

También se han observado los eventos siguientes durante los ensayos clínicos efectuados en pacientes hipertensos, con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: artalgia, astenia, dolor de espalda, diarrea, mareo, cefalea, insomnio, libido disminuida, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones víricas.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio

Los ensayos clínicos comparativos realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio han mostrado un perfil toxicológico distinto al general observado en los pacientes hipertensos, lo cual podría relacionarse con la enfermedad subyacente del paciente. Las RA observadas en pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio se enumeran a continuación:

Tabla 2 Reacciones adversas en la insuficiencia cardíaca o tras un infarto de miocardio

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
De frecuencia desconocida	Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Infrecuentes	Hiperpotasemia [#]
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo, mareo ortostático
Infrecuentes	Síncope, cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática
De frecuencia desconocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepato biliares	
De frecuencia desconocida	Prueba de función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Angioedema
De frecuencia desconocida	Dermatitis ampollosa, erupción, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
De frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Insuficiencia y alteración renales
Infrecuentes	Insuficiencia renal aguda, creatinina elevada en sangre
De frecuencia desconocida	Urea elevada en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Infrecuentes	Astenia, fatiga

[#] Potasio elevado en sangre (de frecuencia desconocida): notificado después de la comercialización.

También se han observado los siguientes eventos durante ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca o que habían sufrido un infarto de miocardio, independientemente de la asociación causal con el fármaco del estudio: artralgia, dolor abdominal, dolor de espalda, insomnio, libido disminuida, neutropenia, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones víricas.

INTERACCIONES

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno: El uso simultáneo de ARA –como Tareg– con otros fármacos que actúan sobre el SRA se asocia

a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciben Tareg junto con otros fármacos que actúan en el SRA (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En pacientes con disfunción renal severa (FG < 30 ml/min) debe evitarse la coadministración de ARA –incluido Tareg – o de IECA con el aliskireno (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En pacientes con diabetes de tipo II, está contraindicada la coadministración de ARA –incluido Tareg – o de IECA con el aliskireno (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Potasio: La coadministración de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan u otros fármacos capaces de incrementar las concentraciones de potasio (heparina, etc.) puede aumentar el potasio sérico y, en pacientes con insuficiencia cardíaca, la creatinina sérica. Si se considera necesario administrarlos junto con Tareg, es aconsejable supervisar el potasio sérico.

Antinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensor. Por otra parte, en los ancianos y en los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de antagonistas de la angiotensina II y AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda supervisar la función renal al iniciar o modificar el tratamiento en los pacientes que están recibiendo valsartán y AINE de manera concomitante.

Litio: Durante la administración simultánea de litio con IECA o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (como Tareg) se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica del litio y de la toxicidad por litio. En consecuencia, en caso de coadministración se recomienda una estricta supervisión de las concentraciones séricas de litio. Si se administra además un diurético, Tareg podría elevar aún más el riesgo de toxicidad por litio.

Transportadores: Los resultados de un estudio *in vitro* con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de entrada OATP1B1 y del transportador hepático de salida MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de entrada (p. ej., rifampicina, ciclosporina) o del transportador de salida (ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al valsartán.

No se han observado interacciones farmacológicas de trascendencia clínica. Los compuestos que se han estudiado en los ensayos clínicos son la cimetidina, la warfarina, la furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la hidroclorotiazida, el amlodipino y la glibenclamida.

Dado que el valsartán no se metaboliza en una proporción significativa, no se prevé que vaya a dar lugar a interacciones farmacológicas de trascendencia clínica en forma de inducciones o inhibiciones metabólicas del sistema del citocromo P450. Aunque el valsartán se une considerablemente a las proteínas plasmáticas, los estudios *in vitro* no han revelado ninguna

interacción a este nivel con una serie de moléculas que también muestran un alto grado de unión a las proteínas, como el diclofenaco, la furosemida y la warfarina.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Tareg no debe utilizarse durante el embarazo (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). Habida cuenta del modo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede descartar que existan riesgos para el feto. Se ha descrito que la exposición intrauterina a los IECA —una clase específica de fármacos que actúan sobre el SRAA— durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo provoca en el feto lesiones y muerte. Además, análisis retrospectivos indican que el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo se asocia a un riesgo de anomalías congénitas. En embarazadas que tomaron valsartán por accidente se han descrito casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal neonatal. Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento, se debe suspender la administración de Tareg lo antes posible (véase el apartado Datos en animales).

Consideraciones clínicas

Riesgo embriofetal o materno asociado a enfermedades

La hipertensión durante el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones durante el parto (p. ej., necesidad de cesárea y hemorragia puerperal). La hipertensión aumenta el riesgo fetal de retraso del desarrollo intrauterino y muerte intrauterina.

Riesgo fetal o neonatal

La presencia de oligohidramnios en embarazadas en el segundo y tercer trimestre de embarazo que toman fármacos que afectan el sistema renino-angiotensínico puede dar lugar a una disminución de la función renal fetal, que provoca anuria e insuficiencia renal; hipoplasia pulmonar fetal; deformaciones óseas (incluida hipoplasia craneal); hipotensión y muerte.

En caso de exposición accidental a un tratamiento con ARA, se debe considerar la monitorización fetal pertinente.

Los lactantes de madres que hayan recibido tratamiento con ARA deben ser objeto de vigilancia estrecha por si apareciera una hipotensión.

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad materna en las ratas que recibieron dosis de valsartán de 600 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 6 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso) y en los conejos que recibieron dosis de 10 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone

aproximadamente 0,6 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso). No hubo indicios de toxicidad materna ni fetotoxicidad en ratones hasta una dosis de 600 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 9 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso).

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se sabe si el valsartán pasa a la leche materna humana. El valsartán se excreta en la leche de las ratas lactantes. En consecuencia, se desaconseja el uso de Tareg durante la lactancia.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRAA), Tareg no debe utilizarse en mujeres que tengan previsto quedarse embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban fármacos que actúan sobre el SRAA deben advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas acerca del riesgo que comportan dichos fármacos durante la gestación.

Infertilidad

Se carece de información sobre los efectos de Tareg en la fecundidad humana. Los estudios en ratas no han revelado efectos sobre la fecundidad por parte del valsartán (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

Una sobredosis de Tareg puede ocasionar hipotensión acentuada que podría conducir a un descenso del nivel de consciencia y a un colapso circulatorio o *shock*. Si la ingestión es reciente debe inducirse el vómito. En caso contrario, el tratamiento habitual es una infusión i.v. de solución fisiológica.

Es poco probable que se pueda eliminar el valsartán por hemodiálisis.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinámica

La hormona activa del SRAA es la angiotensina II, que se sintetiza a partir de la angiotensina I por la acción de la ECA. La angiotensina II se une a receptores específicos situados en las membranas celulares de diversos tejidos. Tiene efectos fisiológicos muy diversos, en particular participa directa e indirectamente en la regulación de la tensión arterial. Por ser un vasoconstrictor potente, la angiotensina II provoca una respuesta vasotensora directa. Además, favorece la retención de sodio y estimula la secreción de aldosterona.

Tareg (valsartán) es un antagonista oral potente y específico del receptor de la angiotensina II. Actúa preferentemente sobre el subtipo de receptor AT₁, que es responsable de los efectos conocidos de la angiotensina II. La elevación de las concentraciones plasmáticas de la

angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT₁ con valsartán puede estimular el receptor AT₂ no bloqueado, lo que contrarresta el efecto del receptor AT₁. El valsartán no presenta actividad agonista parcial en el receptor AT₁ y tiene una afinidad mucho mayor por el receptor AT₁ que por el AT₂ (unas 20 000 veces mayor).

El valsartán no inhibe la ECA, también conocida como cininasa II, que transforma la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. Al carecer de efectos sobre la ECA y no potenciar la bradicinina ni la sustancia P, no es probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien a tos. En los ensayos clínicos comparativos de valsartán con un IECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor ($p < 0,05$) en los pacientes tratados con valsartán que en los que recibieron el IECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico de pacientes que habían experimentado tos seca durante un tratamiento con IECA, presentaron tos el 19,5% de los individuos tratados con valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico, en comparación con el 68,5% de los tratados con un IECA ($p < 0,05$). El valsartán no bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular ni se fija a ellos.

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral de valsartán en monoterapia, este alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 4 horas. Su biodisponibilidad absoluta media es del 23%. Cuando el valsartán se administra con alimentos, el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) se reduce un 48%, aunque transcurridas unas 8 horas desde la última dosis, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares entre el grupo que lo toma con alimentos y el que lo toma en ayunas. Esta reducción del AUC, empero, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que el valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

El volumen de distribución de valsartán en el estado de equilibrio tras la administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que el valsartán no se distribuye ampliamente en los tejidos. Un elevado porcentaje (94-97%) del valsartán circula unido a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina.

Biotransformación

El valsartán no sufre una biotransformación intensa, pues solo el 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se han detectado pequeñas concentraciones plasmáticas de un metabolito hidroxilado del valsartán (que representan menos del 10% del AUC del valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación

La cinética del valsartán sigue una función de disminución multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ de aproximadamente 9 horas). El valsartán se elimina principalmente por vía fecal (83% de la dosis) y urinaria (alrededor del 13% de la dosis), sobre todo en forma de fármaco inalterado.

Después de la administración intravenosa, la depuración plasmática del valsartán es de unos 2 l/h y su depuración renal es de 0,62 l/h (alrededor del 30% de la depuración total). La vida media del valsartán es de 6 horas.

La farmacocinética del valsartán es lineal en el intervalo de dosis estudiado. No se observan cambios en la cinética del valsartán con la administración repetida, y la acumulación es escasa cuando se administra una vez al día. Las concentraciones plasmáticas son similares en varones y en mujeres.

El tiempo medio transcurrido hasta la concentración máxima y la vida media de eliminación del valsartán en los pacientes con insuficiencia cardíaca son similares a los observados en voluntarios sanos. Los valores del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del valsartán aumentan linealmente y son casi proporcionales a la dosis dentro del intervalo posológico clínico (entre 40 y 160 mg dos veces al día). La media del factor de acumulación del valsartán es de 1,7 aproximadamente y su depuración aparente después de la administración oral es de alrededor de 4,5 l/h. La edad no altera la depuración aparente en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En algunos ancianos, la exposición sistémica al valsartán ha sido un poco más elevada que en sujetos jóvenes, pero esto no ha revestido importancia clínica.

Disfunción renal

Como cabe esperar en el caso de un fármaco cuya depuración renal representa solo el 30% de la depuración plasmática total, no se ha observado una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al valsartán. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes sometidos a diálisis. Sin embargo, el valsartán se une en una gran proporción a las proteínas plasmáticas, por lo que es poco probable que se elimine por diálisis.

Disfunción hepática

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se excreta por la bilis, fundamentalmente como fármaco inalterado. El valsartán no sufre una biotransformación importante y, como es de prever, la exposición sistémica al valsartán no se correlaciona con el grado de disfunción hepática. Por consiguiente, no se necesita ajustar la dosis de valsartán en pacientes con insuficiencia hepática que no sea de origen biliar y no se acompañe de colestasis. Se ha observado que el AUC del valsartán es aproximadamente dos veces mayor en los pacientes con cirrosis biliar u obstrucción biliar (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Hipertensión

La administración de Tareg a pacientes con hipertensión reduce la tensión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, la actividad antihipertensora se manifiesta en un plazo de 2 horas, y se logra la máxima reducción de la tensión arterial transcurridas 4 a 6 horas. El efecto antihipertensor persiste más de 24 horas tras la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial con cualquiera de las dosis se alcanza generalmente en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Al administrarlo junto con la hidroclorotiazida se logra una reducción adicional significativa de la tensión arterial.

La suspensión brusca de la administración de Tareg no se ha asociado con hipertensión de rebote ni otros eventos clínicos adversos.

En estudios de administración de dosis repetidas en pacientes hipertensos, el valsartán no tuvo efectos notorios en el colesterol total, los triglicéridos en ayunas, la glucemia en ayunas o el ácido úrico.

Insuficiencia cardíaca

Hemodinámica y neurohormonas: En dos ensayos de corta duración llevados a cabo en pacientes sometidos a tratamiento crónico, se determinaron la hemodinámica y las neurohormonas plasmáticas en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV de la NYHA y presión pulmonar de enclavamiento >15 mm Hg. En uno de los ensayos, en el que participaron pacientes que recibían un tratamiento crónico con IECA, la administración de dosis únicas y repetidas de valsartán junto con el IECA mejoró la hemodinámica, incluidas la presión pulmonar de enclavamiento (PPE), la presión diastólica de la arteria pulmonar (PDAP) y la tensión arterial sistólica (TAS). Después de 28 días de tratamiento se observaron descensos de la aldosterona plasmática (AP) y la noradrenalina plasmática (NAP). En el segundo ensayo, en el que solo participaron pacientes que no habían recibido un IECA durante al menos 6 meses antes del reclutamiento, después de 28 días de tratamiento el valsartán mejoró significativamente la PPE, la resistencia vascular sistémica (RVS), el gasto cardíaco (GC) y la TAS. En el ensayo a largo plazo Val-HeFT, la noradrenalina plasmática y el péptido natriurético cerebral (PNC) descendieron significativamente respecto a los valores iniciales en el grupo del valsartán en comparación con el grupo placebo.

Morbimortalidad: El Val-HeFT fue un ensayo clínico internacional, aleatorizado, comparativo con placebo, para evaluar la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II (62%), III (36%) y IV (2%) de la NYHA que estaban recibiendo un tratamiento convencional y tenían una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) <40% y un diámetro diastólico interno del ventrículo izquierdo (DDIVI) >2,9 cm/m². Participaron en el ensayo 5010 pacientes de 16 países que fueron asignados aleatoriamente a recibir valsartán o un placebo además del resto de los tratamientos pertinentes, como IECA (93%), diuréticos (86%), digoxina (67%) y betabloqueantes (36%). La duración media del seguimiento fue de casi dos años. La dosis diaria media de Tareg en el ensayo Val-HeFT fue de 254 mg. El estudio tenía dos variables principales: la mortalidad por cualquier causa (tiempo transcurrido hasta la muerte) y la morbilidad debida a la insuficiencia cardíaca (tiempo hasta el primer evento de morbilidad, definida como muerte, muerte súbita con reanimación, hospitalización por insuficiencia cardíaca o necesidad de administrar por vía intravenosa fármacos inotrópicos o vasodilatadores durante cuatro horas o más, sin hospitalización). La mortalidad por cualquier causa fue similar

en los grupos del valsartán y del placebo. La morbilidad fue un 13,2% menor con el valsartán que con el placebo, y esta diferencia fue significativa. El principal beneficio fue una reducción del riesgo del 27,5% para el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los mayores beneficios se observaron en los pacientes que no recibían ni un IECA ni un betabloqueante. Sin embargo, la reducción del riesgo observada en los pacientes que recibían una triterapia con un betabloqueante, un IECA y el valsartán fue inferior a la registrada con el placebo. No obstante, a raíz de posteriores ensayos clínicos como el VALIANT (véase el apartado sobre pacientes que han sufrido un infarto de miocardio), en los que no se observó un aumento de la mortalidad en estos pacientes, ha disminuido la preocupación respecto a la triterapia.

Tolerancia al esfuerzo y capacidad de esfuerzo: Se empleó el protocolo de Naughton modificado para determinar los efectos del valsartán, asociado con el tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca, sobre la tolerancia al esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV de la NYHA que presentaban disfunción ventricular izquierda (FEVI $\leq 40\%$). El tiempo de esfuerzo aumentó en todos los grupos de tratamiento respecto a los valores iniciales. El aumento medio del tiempo de esfuerzo respecto a los valores iniciales fue mayor en los grupos tratados con el valsartán que en el grupo del placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las mejorías más notables correspondieron al subgrupo de pacientes no tratados con IECA, en el que el aumento medio del tiempo de esfuerzo fue dos veces mayor con el valsartán que con el placebo. Se utilizó la prueba de marcha de seis minutos para comparar los efectos del valsartán y del enalapril sobre la capacidad de esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II y III de la NYHA y una FEVI $\leq 45\%$ que habían estado recibiendo un IECA durante al menos 3 meses antes de incorporarse al estudio. El valsartán, en dosis de 80 a 160 mg una vez al día, fue al menos tan eficaz como el enalapril en dosis de 5 a 10 mg dos veces al día en lo relativo a la capacidad de esfuerzo medida con la prueba de marcha de seis minutos en pacientes anteriormente estabilizados con un IECA y que cambiaron directamente al tratamiento con el valsartán o el enalapril.

Clase de la NYHA, signos y síntomas, calidad de vida, fracción de expulsión. En el ensayo Val-HeFT, comparados con los del grupo del placebo, los pacientes tratados con el valsartán mostraron una mejoría significativa de la clase de la NYHA y de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (como disnea, fatiga, edema y estertores). Los pacientes que recibieron el valsartán tuvieron una mejor calidad de vida que los que recibieron el placebo según la variación de la puntuación del cuestionario de Minnesota sobre la calidad de vida en la insuficiencia cardíaca (*Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life*) entre el comienzo y el final del estudio. En los pacientes tratados con el valsartán, la fracción de expulsión aumentó significativamente y el DDIVÍ se redujo significativamente entre el comienzo y el final del estudio en comparación con el placebo.

Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio

El VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion; valsartán en el infarto agudo de miocardio) fue un ensayo internacional, aleatorizado, comparativo y con doble enmascaramiento en el que participaron 14 703 pacientes con infarto agudo de miocardio y signos, síntomas o hallazgos radiológicos de insuficiencia cardíaca congestiva o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión $\leq 40\%$ en la ventriculografía isotópica

o $\leq 35\%$ en la ecocardiografía o la ventriculografía de contraste). Entre 12 horas y 10 días después de la aparición de los síntomas de infarto de miocardio, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente entre tres grupos de tratamiento: el grupo del valsartán (con ajuste de la dosis desde 20 mg dos veces al día hasta la mayor dosis tolerada, sin superar la máxima de 160 mg dos veces al día), el grupo del IECA captopril (con ajuste de la dosis desde 6,25 mg tres veces al día hasta la mayor dosis tolerada, sin superar la máxima de 50 mg tres veces al día) y el grupo de la biterapia con el valsartán y el captopril. En el grupo de la biterapia, se ajustó la dosis de valsartán desde 20 mg dos veces al día hasta la mayor dosis tolerada, sin superar la máxima de 80 mg dos veces al día, mientras que la dosis de captopril fue la misma que en la monoterapia. El tratamiento duró una media de dos años. La dosis diaria media de Tareg en el grupo de la monoterapia fue de 217 mg. Al comienzo del estudio, el tratamiento comprendía ácido acetilsalicílico (91%), betabloqueantes (70%), IECA (40%), trombolíticos (35%) y estatinas (34%). El 69% de la población estudiada era de sexo masculino, el 94% era de raza blanca y el 53% tenía más de 65 años. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa.

El valsartán fue al menos tan eficaz como el captopril para reducir la mortalidad por cualquier causa tras un infarto de miocardio. La mortalidad por cualquier causa fue similar en los grupos del valsartán (19,9%), del captopril (19,5%) y de la biterapia con el valsartán y el captopril (19,3%). El valsartán logró asimismo retrasar y reducir los siguientes eventos: mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, recidiva del infarto de miocardio, paro cardíaco con reanimación e ictus no mortal (variable compuesta secundaria).

Dado que se trataba de un ensayo de comparación con un fármaco activo (captopril), se llevó a cabo otro análisis de la mortalidad por cualquier causa para estimar cuál habría sido la eficacia del valsartán frente al placebo. Basándose en los resultados de ensayos clínicos de referencia anteriores sobre el infarto de miocardio –SAVE, AIRE y TRACE–, se calculó que el valsartán mantenía el 99,6% del efecto del captopril (IC del 97,5%: 60%; 139%). La coadministración del valsartán y del captopril no tuvo más efectos beneficiosos que el captopril en monoterapia. No hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa en función de la edad, el sexo biológico, la raza, los tratamientos existentes al comienzo del estudio o la enfermedad subyacente.

No se observaron diferencias en la mortalidad por cualquier causa ni en la morbimortalidad cardiovascular cuando se administraron betabloqueantes junto con la biterapia de valsartán y captopril o el valsartán o el captopril en monoterapia. Fuera cual fuera el tratamiento del estudio, la mortalidad fue mayor en el grupo que no recibió un betabloqueante, lo que indica que en este estudio se mantuvo el conocido efecto beneficioso de los betabloqueantes en esta población. Asimismo, en los pacientes tratados con betabloqueantes se mantuvieron los efectos beneficiosos de la biterapia con el valsartán y el captopril y de las monoterapias con el valsartán o el captopril.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para el ser humano según los estudios habituales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinógeno y efectos sobre la fecundidad.

Seguridad farmacológica y toxicidad a largo plazo

En diversos estudios de toxicidad preclínica efectuados en varias especies de animales, no se hallaron anomalías que llevasen a descartar el uso de las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos. En los estudios de toxicidad preclínica, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso corporal al día) produjeron una reducción de los parámetros eritrocíticos (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) e indicios de alteración de la hemodinámica renal en las ratas (ligero aumento del nitrógeno ureico en sangre, hiperplasia de los túbulos renales y basofilia en los machos). En términos de mg/m², tales dosis (200 y 600 mg/kg/día) administradas a las ratas son entre 6 y 18 veces mayores que la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg de peso). En los títies que recibieron dosis análogas, las alteraciones fueron similares, pero más severas, especialmente en los riñones, donde desembocaron en una nefropatía acompañada de un aumento del nitrógeno ureico y la creatinina en sangre. En ambas especies también se observó una hipertrofia de las células yuxtglomerulares del riñón. Todas las alteraciones se atribuyeron a la acción farmacológica del valsartán, que produce una prolongada hipotensión, especialmente en los títies. Habida cuenta de las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos, no parece que la hipertrofia de las células yuxtglomerulares del riñón revista importancia alguna.

Toxicidad para la función reproductora

En un estudio de fecundidad en ratas, el valsartán no ejerció efectos adversos sobre la capacidad reproductora —tanto en los machos como en las hembras— cuando se administró en dosis de hasta 200 mg/kg/d por vía oral, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 18 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso).

Mutagenia

El valsartán careció de potencial mutágeno, tanto génico como cromosómico, en diferentes estudios convencionales de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenia

No se observaron signos de carcinogenia cuando se administró valsartán en la dieta a ratones y ratas durante 2 años en dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/d, respectivamente.

INCOMPATIBILIDADES

No aplicable.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Tareg no debe usarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Tareg debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Septiembre de 2018

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

Tracking number: N/A (10-09-2018)