Valsarfec 80 / 160 / 320

FECOFAR

Valsartan 80 mg / Valsartan 160 mg / Valsartan 320 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta • Industria Argentina

Fórmulas cualicuantitativa:

VALSARFEC	80 MG	160 MG	320 MG
Cada comprimido recubierto contiene:			
Valsartan	80,0000 mg	160,0000 mg	320,0000 mg
Lactosa monohidrato	104,5500 mg	209,1000 mg	418,2000 mg
Celulosa microcristalina PH 102	62,5000 mg	125,0000 mg	250,0000 mg
Croscarmelosa sódica	8,1000 mg	16,2000 mg	32,4000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,7000 mg	5,4000 mg	10,8000 mg
Povidona K30	8,1000 mg	16,2000 mg	32,4000 mg
Estearato de magnesio	4,0500 mg	8,1000 mg	16,2000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15	3,7306 mg	7,4613 mg	14,9225 mg
Polietilenglicol	1,4551 mg	2,9103 mg	5,8206 mg
Talco	2,6759 mg	5,3518 mg	10,7036 mg
Dióxido de titanio	1,9483 mg	3,8967 mg	7,7933 mg
Oxido de hierro rojo (CI:77491)	0,1460 mg	0,2920 mg	0,5840 mg
Oxido de hierro amarillo (CI:77492)	0,0440 mg	0,0880 mg	0,1760 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antihipertensivo, antagonista específico de receptores de angiotensina II.

INDICACIONES
- Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos, y la hipertensión arterial en niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad.
- Infarto de miocardio reciente
Tratamiento de pacientes adultos clínicamente estables con insuficiencia cardiaca sintomática o disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática después de un infarto de miocardio reciente (12 horas-10 días) (Ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacodinámicas").

- Insuficiencia cardiaca
Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardiaca sintomática cuando no se toleran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), o en pacientes intolerantes a los betabloqueantes como tratamiento adicional a los inhibidores de la ECA cuando no es posible utilizar antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ver "Posología y forma de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo", "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción", "Propiedades farmacodinámicas".).
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de Angiotensina II, monofármacos.
Código ATC: C09CA03.

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

Valsartán no inhibe la ECA (también conocida como quininasa II) que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En los ensayos clínicos en que se comparó Valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior (P < 0,05) en pacientes tratados con Valsartán que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9% respectivamente). En un ensayo clínico, en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron Valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de los tratados con el inhibidor de la ECA (P < 0,05).

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

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

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

En pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2 y microalbuminuria, Valsartán ha demostrado reducir la excreción urinaria de albúmina. El estudio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) evaluó la reducción de la excreción urinaria de albúmina (EUA) con Valsartán (80-160 mg/una vez al día) frente a Amlodipina (5-10 mg/una vez al día), en 332 pacientes con diabetes de tipo 2 (edad media: 58 años; 265 hombres) con microalbuminuria (Valsartán: 58 μg/min; Amlodipina: 55,4 μg/min), presión arterial normal o elevada y función renal conservada (creatinina en sangre < 120 μmol/l). A las 24 semanas, la EUA se redujo (p < 0,001) en un 42% (–24,2 μg/min; IC del 95%: –40,4 al –19,1) con Valsartán y aproximadamente en un 3% (–1,7 μg/min; IC del 95%: –5,6 al 14,9) con Amlodipina a pesar de las tasas similares de reducción de la presión arterial en ambos grupos.

El estudio Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) examinó además la eficacia de Valsartán para reducir la EUA en 391 pacientes hipertensos (PA = 150/88 mmHg) con diabetes de tipo 2, albuminuria (media = 102 μg/min; 20-700 μg/min) y función renal conservada (creatinina sérica media = 80 μmol/l). Los pacientes fueron randomizados a una de las 3 posologías de Valsartán (160, 320 y 640 mg una vez al día) y tratados durante 30 semanas. El objeto del estudio era determinar la dosis óptima de Valsartán para reducir la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2. A las 30 semanas, el cambio porcentual de la EUA se redujo significativamente en un 36% desde la situación basal con Valsartán 160 mg (IC del 95%: 22 al 47%), y en un 44% con Valsartán 320 mg (IC del 95%: 31 al 54%). Se concluyó que 160-320 mg de Valsartán producían reducciones clínicamente relevantes de la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2.

Infarto de miocardio reciente:
El ensayo VALsartán In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) fue un estudio aleatorizado, controlado, multinacional y a doble ciego realizado en 14.703 pacientes con infarto agudo de miocardio y signos, síntomas o evidencia radiológica de insuficiencia cardiaca congestiva y/o evidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (manifestada por una fracción de eyección ≤ 40% mediante ventriculografía con radioisótopo o ≤ 35% mediante ecocardiografía o angiografía de contraste ventricular). Los pacientes fueron aleatorizados entre las 12 horas y los 10 días después del inicio de los síntomas de infarto de miocardio a Valsartán, Captopril o la combinación de ambos. La duración media del tratamiento fue de dos años. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa.
Valsartán fue tan eficaz como el Captopril en reducir la mortalidad por cualquier causa después de un infarto de miocardio. La mortalidad

por cualquier causa fue similar en los grupos de Valsartán (19,9%), Captopril (19,5%) y Valsartán + Captopril (19,3%). La combinación de Valsartán y Captopril no añadió ningún beneficio adicional a Captopril solo. No se observó diferencia entre Valsartán y Captopril en la mortalidad por cualquier causa en función de la edad, sexo, raza, terapias basales o enfermedad subyacente. Valsartán también fue eficaz para prolongar el tiempo hasta que se produce mortalidad de causa cardiovascular y reducir la mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio recurrente, paro cardíaco con maniobras de resucitación eficaces y accidente cerebrovascular no mortal (criterio de valoración secundario compuesto).

El perfil de seguridad de Valsartán fue acorde con la evolución clínica de los pacientes tratados tras un infarto de miocardio. En cuanto a la función renal, se observó una duplicación de la creatinina sérica en el 4,2% de los pacientes tratados con Valsartán, en el 4,8% de los pacientes tratados con Valsartán + Captopril y en el 3,4% de los pacientes tratados con Captopril. Se produjeron interrupciones del tratamiento debidas a diversos tipos de alteraciones de la función renal en el 1,1% de los pacientes tratados con Valsartán, en el 1,3% de los pacientes tratados con Valsartán + Captopril y en el 0,8% de los pacientes tratados con Captopril. Debe incluirse una valoración de la función renal en la evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio.

No hubo diferencia en la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad o la morbilidad cardiovascular cuando se administraron betabloqueantes junto con la combinación Valsartán + Captopril, Valsartán solo o Captopril solo. Independientemente del tratamiento, la mortalidad fue inferior en el grupo de pacientes tratados con un betabloqueante, lo que sugiere que el beneficio conocido del betabloqueante en esta población se mantuvo en este ensayo.

Insuficiencia cardiaca:
El Val-HeFT fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado y multinacional de Valsartán comparado con un placebo sobre la morbilidad y la mortalidad en 5.010 pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA clase II (62%), III (36%) y IV (2%) que recibían tratamiento habitual con FEVI < 40% y con un diámetro diastólico interno ventricular izquierdo (DDIVI) superior a 2,9 cm/m2. El tratamiento de base incluyó inhibidores de la ECA (93%), diuréticos (86%), Digoxina (67%) y betabloqueantes (36%). La duración media del seguimiento fue de casi dos años. La dosis diaria media de Valsartán en el Val-HeFT fue de 254 mg. El estudio tenía 2 objetivos primarios: la mortalidad por cualquier causa (tiempo hasta la muerte) y un compuesto de mortalidad y morbilidad por insuficiencia cardiaca (tiempo hasta el primer episodio) definido como muerte, muerte súbita con reanimación, la hospitalización por insuficiencia cardiaca o la administración intravenosa de agentes inotrópicos o vasodilatadores durante al menos cuatro horas sin hospitalización.

La mortalidad por cualquier causa fue similar (p = NS) en los grupos de Valsartán (19,7%) y placebo (19,4%). El beneficio primario fue una reducción del riesgo del 27,5% (IC del 95%: 17 al 37%) para el tiempo hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca (13,9% frente al 18,5%). Se observaron resultados que parecían favorecer al placebo (mortalidad y morbilidad compuesta del 21,9% en el grupo del placebo frente al 25,4% en el de Valsartán) en los pacientes que recibieron la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y Valsartán.

En un subgrupo de pacientes que no recibieron un inhibidor de la ECA (n = 366), los beneficios en la morbilidad fueron mayores. En este subgrupo, la mortalidad por cualquier causa se redujo de forma significativa con Valsartán en comparación con placebo en un 33% (IC del 95%: –6% al 58%) (17,3% Valsartán frente al 27,1% placebo) y en compuesto de mortalidad y morbilidad el riesgo se redujo significativamente en un 44% (24,9% Valsartán frente al 42,5% placebo).

En pacientes que recibieron un inhibidor de la ECA sin un betabloqueante, la mortalidad por cualquier causa fue similar (p = NS) en los grupos de Valsartán (21,8%) y placebo (22,5%). El riesgo compuesto de mortalidad y morbilidad se redujo significativamente en un 18,3% (IC del 95%: 8% al 28%) con Valsartán en comparación con el placebo (31,0% frente al 36,3%).

En la población total de Val-HeFT, los pacientes tratados con Valsartán mostraron una mejoría significativa en la clase de la NYHA y en los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, entre ellos disnea, fatiga, edema y estertores, en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con Valsartán presentaron una mejor calidad de vida, como demostró el cambio en la puntuación del Minnesota Living with Heart Failure desde la medida basal hasta la medida final del estudio en comparación con placebo. La fracción de eyección en los pacientes tratados con Valsartán aumentó significativamente y el DDIVI se redujo significativamente desde la situación basal hasta la situación final del estudio en comparación con el placebo.
Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus

tipo 2 acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.
En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir Aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de Aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de Aliskiren que en el de placebo.
Población pediátrica

Hipertensión:
El efecto antihipertensivo de Valsartán se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, en 561 pacientes pediátricos de 6 a 18 años de edad y en 165 pacientes pediátricos de 1 a 6 años de edad. Los trastornos renales y urinarios, y la obesidad fueron las patologías subyacentes más frecuentes que potencialmente contribuyeron a la hipertensión en los niños incluidos en estos ensayos.

Experiencia clínica en niños de 6 años de edad o mayores:
En un estudio clínico con 261 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años de edad, los pacientes que pesaban <35 kg recibieron 10, 40 o 80 mg de Valsartán comprimidos una vez al día (dosis baja, media y alta), y los pacientes que pesaban ≥35 kg recibieron 20, 80, y 160 mg de Valsartán comprimidos una vez al día (dosis baja, media y alta). Al final de las 2 semanas, Valsartán redujo tanto la presión arterial sistólica como la diastólica de forma dosis dependiente. En general, los tres niveles de dosis de Valsartán (baja, media y alta) redujeron de forma significativa la presión arterial en 8, 10, 12 mmHg desde el valor basal, respectivamente. Los pacientes volvieron a ser aleatorizados para continuar recibiendo la misma dosis de Valsartán o para recibir placebo. En los pacientes que continuaron recibiendo la dosis media y alta de Valsartán, la presión arterial sistólica fue -4 y -7 mmHg más baja que en los pacientes que recibieron el tratamiento con placebo. En los pacientes que recibieron la dosis baja de Valsartán, la presión arterial sistólica fue similar a la de los pacientes que recibieron el tratamiento con placebo. En general, el efecto antihipertensivo dosis dependiente de Valsartán fue consistente en todos los subgrupos demográficos.

En otro ensayo clínico con 300 pacientes hipertensos pediátricos de 6 a 18 años de edad, los pacientes incluidos fueron aleatorizados para recibir comprimidos de Valsartán o Enalapril durante 12 semanas. Los niños que pesaban entre ≥18 kg y <35 kg recibieron 80 mg de Valsartán o 10 mg de Enalapril; aquellos que pesaban entre ≥35 kg y <80 kg recibieron 160 mg de Valsartán o 20 mg de Enalapril; y los que pesaban ≥80 kg recibieron 320 mg de Valsartán o 40 mg de Enalapril. Las reducciones en la presión arterial sistólica fueron comparables en los pacientes que recibieron Valsartán (15 mmHg) y Enalapril (14 mmHg) (valor p de no inferioridad <0,0001). Se observaron resultados consistentes para la presión arterial diastólica con reducciones de 9,1 mmHg y 8,5 mmHg con Valsartán y Enalapril, respectivamente.
Experiencia clínica en niños menores de 6 años de edad:
Se realizaron dos ensayos clínicos en pacientes de 1 a 6 años de edad con 90 y 75 pacientes, respectivamente. En estos estudios no se incluyeron niños menores de 1 año. En el primer estudio, la eficacia de Valsartán se confirmó mediante la comparación con placebo pero no se pudo demostrar una respuesta dosis dependiente. En el segundo estudio, dosis altas de Valsartán se asociaron con mayores reducciones de la PA, pero la tendencia a una respuesta relacionada con la dosis no alcanzó significación estadística y la diferencia del tratamiento en comparación a placebo no fue significativa. Debido a estas inconsistencias, no se recomienda administrar Valsartán en este grupo de edad (ver "Reacciones adversas").

La Agencia Europea de Medicamentos ha dispensado de la obligación de presentar los resultados de los estudios clínicos con Valsartán en todos los subgrupos de la población pediátrica en la insuficiencia cardiaca y en la insuficiencia cardiaca tras un infarto de miocardio reciente. Ver "Posología y forma de administración" para información sobre el uso en pediatría.

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

Distribución
El volumen de distribución de Valsartán en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que Valsartán no se distribuye mucho a los tejidos. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94–97%), principalmente a la albúmina sérica.
Metabolismo o Biotransformación
Valsartán no se biotransforma mucho, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxi en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de Valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación
La cinética de eliminación de Valsartán es multiexponencial ($t_{½α}$<1 h y $t_{½ß}$ aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina principalmente por excreción biliar en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y por vía renal en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis), en su mayor parte como compuesto inalterado. Tras su administración intravenosa, el aclaramiento plasmático es de 2 l/h aproximadamente, y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total). La semivida de Valsartán es de 6 horas.

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

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada:
Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica a Valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha mostrado tener ninguna importancia clínica.

Insuficiencia renal:
Como cabe esperar de un fármaco cuyo aclaramiento renal representa únicamente el 30% del aclaramiento plasmático total, no se observa correlación entre la función renal y la exposición sistémica a Valsartán. Por consiguiente, no se precisa ningún ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina >10 ml/min). Actualmente no existe experiencia acerca del uso seguro en pacientes con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis, por lo que Valsartán debe utilizarse con precaución en dichos pacientes (ver "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
Valsartán presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas y no es probable que se elimine mediante diálisis.

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

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

Insuficiencia renal:
No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por ello Valsartán no está recomendado en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina >30 ml/min. Debe controlarse estrechamente la función renal y los niveles de potasio en suero (ver "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y

potencial carcinogénico, no revelan ningún riesgo específico para el hombre.

En ratas, dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia"). Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de Valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento de la urea plasmática e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

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

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

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

Posologia y Forma de Administración:
Posología
Antes de cada toma verfique en el estuche y en su contenido, que el nombre comercial, lote y fecha de vencimiento sean coincidentes.
Hipertensión:
La dosis de inicio recomendada de VALSARFEC es de 80 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas, y se alcanzan efectos máximos en 4 semanas. En algunos pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede incrementarse a 160 mg y a un máximo de 320 mg.
VALSARFEC puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos (ver "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo", "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacodinámicas"). La adición de un diurético como Hidroclorotiazida, disminuirá todavía más la presión arterial en estos pacientes.

Infarto de miocardio reciente:
En pacientes clínicamente estables, el tratamiento puede iniciarse a las 12 horas de un infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de 20 mg dos veces al día, Valsartán debe ajustarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas siguientes. La dosis de inicio se obtiene a partir del comprimido divisible de 40 mg.

La dosis máxima de elección es 160 mg dos veces al día. En general, se recomienda que los pacientes alcancen un nivel de dosificación de 80 mg dos veces al día hacia las dos semanas después del inicio del tratamiento y que la dosis máxima de elección, 160 mg dos veces al día, se alcance hacia los tres meses, en base a la tolerancia del paciente. Se debe considerar una reducción de la dosis si se produce hipotensión sintomática o alteración de la función renal.

Valsartán puede utilizarse en pacientes tratados con otras terapias para el post-infarto de miocardio, p.ej. trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, estatinas y diuréticos. No se recomienda la combinación con inhibidores de la ECA (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacodinámicas").

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

Insuficiencia cardiaca:
La dosis de inicio recomendada de VALSARFEC es de 40 mg dos veces al día. El ajuste de la dosis hasta 80 mg y 160 mg dos veces al día se realizará a intervalos de dos semanas como mínimo dependiendo de la tolerancia del paciente. Se debe considerar reducir la dosis de los diuréticos que se administren de forma concomitante. La dosis diaria máxima administrada en los ensayos clínicos es de 320 mg en dosis divididas.

Valsartán puede administrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, no se recomienda la combinación triple de un inhibidor de la ECA, Valsartán y un betabloqueante o un diurético ahorrador de potasio (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacodinámicas"). La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca debe incluir siempre una valoración de la función renal.

Información adicional sobre poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada:
No se necesita ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal:
No se necesita ningún ajuste de la dosis en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina > 10 ml/min (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas").

Pacientes con insuficiencia hepática:
VALSARFEC está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas"). En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsarán no debe superar los 80 mg.
Población pediátrica
Hipertensión en pediatría:
Niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad:
La dosis inicial es 40 mg una vez al día para niños que pesan menos de 35 kg y 80 mg una vez al día para los que pesan 35 kg o más. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta obtenida sobre la presión arterial. En relación a las dosis máximas estudiadas en los ensayos clínicos, ver la tabla que se muestra a continuación.

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

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

Niños menores de 6 años de edad:
Los datos disponibles se presentan en las secciones "Reacciones adversas", "Propiedades farmacodinámicas" y "Propiedades farmacocinéticas". Sin embargo no se ha establecido el perfil de seguridad y eficacia de VALSARFEC en niños de 1 a 6 años de edad.

Uso en pacientes pediátricos de 6 a 18 años con insuficiencia renal:
No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por ello Valsartán no está recomendado en estos pacientes. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina >30 ml/min. Debe controlarse estrechamente la función renal y los niveles de potasio en suero (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas").

Uso en pacientes pediátricos de 6 a 18 años con insuficiencia hepática:
Al igual que en los adultos, VALSARFEC está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas"). En pacientes pediátricos con insuficiencia hepática de leve a moderada, se dispone de una limitada experiencia clínica con VALSARFEC. En estos pacientes, la dosis de Valsartán no debe exceder de 80 mg.

Insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio reciente en pediatría:

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

Forma de administración
VALSARFEC puede tomarse con independencia de las comidas y debe administrarse con agua.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Fertilidad, embarazo y lactancia").
El uso concomitante de VALSARFEC con medicamentos con Aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m2) (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacodinámicas").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO
Hiperpotasemia
No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.
Insuficiencia renal
Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis, por lo que Valsartán debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min (ver "Posología y forma de administración" y "Propiedades farmacocinéticas").

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, VALSARFEC debe utilizarse con precaución (ver "Posología y forma de administración" y "Propiedades farmacocinéticas").

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

Estenosis de la arteria renal
No se ha establecido la seguridad de VALSARFEC en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón.
La administración a corto plazo de VALSARFEC a 12 pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal no indujo cambios significativos en la hemodinámica renal, la creatinina sérica ni el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Sin embargo, dado que otros agentes que alteran el sistema renina-angiotensina pueden incrementar la urea en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, se recomienda monitorizar la función renal cuando se trata a estos pacientes con Valsartán.
Trasplante renal
Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de VALSARFEC en pacientes que hayan sufrido recientemente un transplante renal.
Hiperaldosteronismo primario
Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con VALSARFEC ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

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

Embarazo
No se debe iniciar ningún tratamiento con un Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver "Contraindicaciones" y "Fertilidad, embarazo y lactancia").

Infarto de miocardio reciente
La combinación de Captopril y Valsartán no ha demostrado ningún beneficio clínico adicional; en cambio se observó un aumento del riesgo de acontecimientos adversos en comparación con el tratamiento con los respectivos principios activos en monoterapia (ver "Posología y forma de administración" y "Propiedades farmacodinámicas".). Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Valsartán con un inhibidor de la ECA.
Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes después de un infarto de miocardio. La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio deberá incluir siempre una valoración de la función renal (ver "Posología y forma de administración").
El uso de VALSARFEC en pacientes después de un infarto de miocardio suele dar lugar a una cierta reducción de la presión arterial. No obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada (ver "Posología y forma de administración").

Insuficiencia cardiaca
El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se utiliza VALSARFEC en combinación con un inhibidor de la ECA. En pacientes con insuficiencia cardiaca, la combinación triple de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y VALSARFEC no ha demostrado ningún beneficio clínico (ver "Propiedades farmacodinámicas"). Esta combinación aparentemente aumenta el riesgo de acontecimientos adversos, y en consecuencia no se recomienda. Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y Valsartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y debe estar sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.
Se deben tomar precauciones al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca siempre debe incluir una valoración de la función renal (ver "Posología y forma de administración").
El uso de VALSARFEC en pacientes con insuficiencia cardiaca habitualmente provoca una cierta disminución de la presión arterial, pero por lo general no es necesario interrumpir el tratamiento por hipotensión sintomática continuada a condición de que se sigan las instrucciones de dosificación (ver "Posología y forma de administración").
En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la ECA se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como Valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, no puede excluirse que el uso de VALSARFEC pueda asociarse a un deterioro de la función renal.
Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Antecedentes de angioedema
En pacientes tratados con Valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de VALSARFEC debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y VALSARFEC no debe volver a administrarse en estos pacientes (ver "Reacciones adversas").

Otras afecciones con estimulación del sistema renina-angiotensina
En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina (p.ej. pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como Valsartán es un antagonista de la angiotensina II, no puede excluirse que el uso de VALSARFEC pueda asociarse con una alteración de la función renal.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o Aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o Aliskiren (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacodinámicas").
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.
Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Población pediátrica
Insuficiencia renal
No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por ello Valsartán no está recomendado en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina >30 ml/min (ver "Posología y forma de administración" y "Propiedades farmacocinéticas"). Durante el

tratamiento con Valsartán debe controlarse estrechamente la función renal y los niveles de potasio en suero. Esto particularmente aplica cuando Valsartán se administra en presencia de otras condiciones (fiebre, deshidratación) que pueden deteriorar la función renal.

Insuficiencia hepática
Al igual que en los adultos, VALSARFEC está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver "Contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas"). En pacientes pediátricos con insuficiencia hepática de leve a moderada, se dispone de una limitada experiencia clínica con VALSARFEC. En estos pacientes, la dosis de Valsartán no debe exceder de 80 mg.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARAII, inhibidores de la ECA o Aliskiren
Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o Aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacodinámicas").

Uso concomitante no recomendado
Litio
Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo VALSARFEC. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más.

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

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

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

Otros
En estudios de interacción farmacológica con Valsartán, no se han hallado interacciones clínicamente significativas entre Valsartán y cualquiera de las siguientes sustancias: Cimetidina, Warfarina, Furosemida, Digoxina, Atenolol, Indometacina, Hidroclorotiazida, Amlodipina y Glibenclamida.

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

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
El uso de los ARAII está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y

precauciones especiales de empleo").

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados acerca del riesgo con los inhibidores de los Receptores de Angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia); Ver también "Datos preclínicos sobre seguridad".
Si se produce una exposición a los ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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

Fertilidad
Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

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

Reacciones adversas
En ensayos clínicos controlados en pacientes adultos con hipertensión, la incidencia total de reacciones adversas al medicamento (RAMs) fue comparable a la del placebo y acorde con la farmacología de Valsartán. La incidencia de RAs no pareció estar relacionada con la dosis ni con la duración del tratamiento y tampoco mostró asociación alguna con el sexo, la edad o la raza.

Las RAs notificadas en los ensayos clínicos, experiencia post-comercialización y datos de laboratorio se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas.

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

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

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

- Hipertensión

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia no conocida	Aumento del potasio sérico, hiponatremia
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	
Frecuencia no conocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática, incluyendo aumento de la bilirrubina sérica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida	Angioedema, dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Insuficiencia y deterioro renal, elevación de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Fatiga

Población pediátrica

Hipertensión
El efecto antihipertensivo de Valsartán se ha evaluado en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, en 561 pacientes pediátricos de 6 a 18 años de edad. Exceptuando trastornos gastrointestinales aislados (como dolor abdominal, náuseas, vómitos) y mareos, no se han identificado diferencias relevantes respecto al tipo, frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos de 6 a 18 años de edad y el notificado con anterioridad para pacientes adultos.

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

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en 90 niños de 1 a 6 años de edad, que fue seguido de una extensión abierta de un año, 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 VALSARFEC. En un segundo estudio en el que se aleatorizaron 75 niños de 1 a 6 años de edad, no se produjeron elevaciones significativas de las transaminasas hepáticas o muertes, con el tratamiento con Valsartán.

La hiperpotasemia se observó con más frecuencia en niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad con enfermedad renal crónica subyacente.

El perfil de seguridad observado en estudios clínicos controlados en pacientes adultos después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca es diferente del perfil general de seguridad observado en pacientes hipertensos. Esto puede tener relación con la

enfermedad subyacente de los pacientes. Las RAs que tuvieron lugar en pacientes adultos tras un infarto de miocardio y/o en pacientes con insuficiencia cardiaca se enumeran a continuación:
- Después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca (estudiado solamente en pacientes adultos)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	Hiperpotasemia
Frecuencia no conocida	Aumento del potasio sérico, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, mareo postural
Poco frecuentes	Síncope, cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática
Frecuencia no conocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Angioedema.
Frecuencia no conocida	Dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Insuficiencia y deterioro renal
Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, elevación de la creatinina sérica
Frecuencia no conocida	Aumento del nitrógeno ureico en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Fatiga, astenia

Sobredosificación:
Síntomas
La sobredosis por VALSARFEC puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de conocimiento, colapso circulatorio y/o shock.
Tratamiento
Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas; siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio.
Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y se instaurarán medidas de corrección del volumen sanguíneo.
No es probable que Valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4943-1455.

Condiciones de conservación y almacenamiento
Conservar en su envase original, a temperatura ambiente (entre 15 ºC y 30°C)

Presentaciones:
VALSARFEC 80 : Envases conteniendo blisters Aluminio/PVC-PVDC con 28 comprimidos recubiertos.
VALSARFEC 160 : Envases conteniendo blisters Aluminio/PVC-PVDC con 28 comprimidos recubiertos.
VALSARFEC 320 : Envases conteniendo blisters Aluminio/PVC-PVDC con 28 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº: 59.291
Fecha de última revisión: 09/2020
Dirección técnica: Carlos Fiorito - Farmacéutico.
Elaborado en: Le Corbusier 2881, Area de promoción El Triángulo, Malvinas Argentinas, C.P. 1667, Provincia de Buenos Aires.

Laboratorios Fecofar
Av. Pte. J. D. Perón 2742 - B1754AZV - San Justo - Pcia. de Buenos Aires

41695/00