



"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Instituto
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **0869**

BUENOS AIRES, **30 ENE 2014**

VISTO el Expediente nº 1-47-3171/13-8 del Registro de esta Administración Nacional ; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada ALPERTAN / VALSARTAN, Certificado nº 51.689.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley Nº 16.463, Decreto reglamentario Nº 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nº 1.890/92 y 177/93

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Instituto
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

0 8 6 9

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos n° 1.490/92 y n° 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. para la especialidad medicinal que se denominará ALPERTAN la nueva concentración de VALSARTAN 320 MG, para la forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, según datos característicos que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 51.689 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos y prospectos obrantes de fojas 67 a 102.

ARTICULO 4º.- Inscríbese la/s nueva/s concentración/nes autorizada/s



"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Instituto
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0869

en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

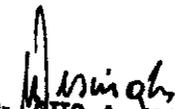
ARTICULO 5º. - Anótese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Dirección de Gestión de Información Técnica para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente nº 1-47-3171/13-8

DISPOSICIÓN Nº

a.z.

0869


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Instituto
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0869**....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.689, y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A. la/s nueva/s concentración/nes cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: ALPERTAN
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: VALSARTAN
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
- CONCENTRACIÓN: VALSARTAN 320 MG
- 5 • EXCIPIENTES: LACTOSA 418,20 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 250 MG, CROSCARMELOSA SÓDICA 32,40 MG, DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL 10,80 MG, POVIDONA 32,40 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 16,20 MG, OPADRY BLANCO 39,24 MG, ÓXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,5848 MG, ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI 77492) 0,1736 MG.
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER AL / PVC - ACLAR; CONTENIENDO 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.
- 9 20 • PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES; CONSERVACIÓN: TEMPERATURA MENOR A 30° C.



"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Instituto
A.N.M.A.T.

- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.
- LUGAR DE ELABORACIÓN: MONTE VERDE S.A.: RUTA NACIONAL N° 40
KM. 155 ENTRE CALLES 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN
(ELABORACIÓN COMPLETA)
- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 5788/04.
- Expediente trámite de autorización n° 5086/04-7.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

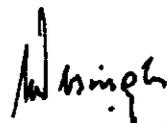
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A. , Certificado de Autorización n° 51.689 , en la Ciudad de Buenos Aires, **30 ENE 2014**

Expediente n° 1-47-3171/13-8

DISPOSICIÓN N°

a.z.

0869


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

0869



PROYECTO DE ROTULO

**ALPERTAN
VALSARTAN 320 mg
Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: Envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 320 mg, contiene:

Valsartan	320,00 mg
Lactosa	418,20 mg
Celulosa microcristalina	250,00 mg
Croscarmelosa sódica	32,40 mg
Dióxido de silicio coloidal	10,80 mg
Povidona	32,40 mg
Estearato de magnesio	16,20 mg
Opadry blanco	39,24 mg
Óxido de hierro rojo (CI 77491)	0,5848 mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,1736 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Proteger de la humedad; temperatura hasta 30 °C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR. 51.689

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan.

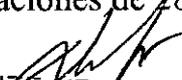
DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

_ Ruta 40 Km 155 entre calles 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

_ Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (LABORATORIOS FRASCA S.R.L. – Elaborador alternativo).

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 28 comprimidos recubiertos.


MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

0869



PROYECTO DE ROTULO

ALPERTAN
VALSARTAN 320 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: Envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 320 mg, contiene:

Valsartan	320,00 mg
Lactosa	418,20 mg
Celulosa microcristalina	250,00 mg
Croscarmelosa sódica	32,40 mg
Dióxido de silicio coloidal	10,80 mg
Povidona	32,40 mg
Estearato de magnesio	16,20 mg
Opadry blanco	39,24 mg
Óxido de hierro rojo (CI 77491)	0,5848 mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,1736 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Proteger de la humedad; temperatura hasta 30 °C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR. 51.689

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

— Ruta 40 Km 155 entre calles 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

— Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (LABORATORIOS FRASCA S.R.L. – Elaborador alternativo).

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 28 comprimidos recubiertos.

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14170 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

APODERADA

Distribución:

El volumen de distribución de valsartan en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que valsartan no se distribuye mucho a los tejidos. Valsartan presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94–97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación:

Valsartan no se biotransforma mucho, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilo en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartan). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Excreción:

La cinética de eliminación de valsartan es multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente 9 h). Valsartan 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 valsartan es de 6 horas.

En pacientes con insuficiencia cardiaca (solo 40 mg, 80 mg y 160 mg):

El tiempo medio hasta la concentración máxima y la semivida de eliminación de valsartan en pacientes con insuficiencia cardiaca son similares a los observados en voluntarios sanos. Los valores de AUC y C_{max} de valsartan 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 valsartan 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 valsartan 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 valsartan. 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 valsartan debe utilizarse con precaución en dichos pacientes.

Valsartan 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. Valsartan 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 valsartan y el grado de alteración de la función hepática. Valsartan no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

INDICACIONES

Hipertensión.

Tratamiento de la hipertensión arterial.

Infarto de miocardio reciente.

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

Insuficiencia cardiaca.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática en pacientes adultos cuando no se puedan utilizar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), o como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA cuando no se puedan utilizar betabloqueantes.

POSOLOGÍA DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Hipertensión

La dosis de inicio recomendada de valsartan 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.

Valsartan puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos. La adición de un diurético como hidroclorotiazida, disminuirá todavía más la presión arterial en estos pacientes.

Infarto de miocardio reciente

En pacientes clínicamente estables, el tratamiento puede iniciarse a las 12 horas de un infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de 20 mg dos veces al día, valsartan debe ajustarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas siguientes.

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

Valsartan puede utilizarse en pacientes tratados con otras terapias para el post-infarto de miocardio, p.ej. trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, estatinas y diuréticos. No se recomienda la combinación con inhibidores de la ECA.

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

Insuficiencia cardiaca

La dosis de inicio recomendada de valsartan 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.

08169



Valsartan puede administrarse junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca. No obstante, no se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartan.

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.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

Segundo y tercer trimestres del embarazo.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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 valsartan debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min .

Insuficiencia hepática

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

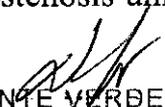
Pacientes con depleción de sodio y/o volumen

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 valsartan. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con valsartan; por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.

Estenosis de la arteria renal

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

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


MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA



se recomienda monitorizar la función renal cuando se trata a estos pacientes con valsartan.

Transplante renal

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

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con valsartan 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 y lactancia

No se debe iniciar ningún tratamiento con un Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAI y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Infarto de miocardio reciente

No se recomienda la combinación de valsartan con un inhibidor de la ECA.

Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes después de un infarto de miocardio. La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio deberá incluir siempre una valoración de la función renal. El uso de en pacientes después de un infarto de miocardio suele dar lugar a una cierta reducción de la presión arterial. No obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada.

Insuficiencia cardiaca

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartan no ha demostrado ningún beneficio clínico. Esta combinación parece aumentar el riesgo de acontecimientos adversos y por lo tanto no se recomienda.

Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca deberá incluir siempre una valoración de la función renal.

El uso de valsartan en pacientes con insuficiencia cardiaca 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.

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 valsartan es un antagonista de la angiotensina II, no puede excluirse que el uso de valsartan pueda asociarse con una alteración de la función renal.

Antecedentes de angioedema

En pacientes tratados con valsartan 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 valsartan debe

0869



interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Otras afecciones con estimulación del sistema renina-angiotensina (solo 320 mg)

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

INTERACCIONES

Litio

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA. Debido a la ausencia de experiencia en el uso concomitante de valsartan y litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

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 valsartan, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

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.

Otros

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

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

No hay evidencia de carcinogénesis cuando fue administrado a ratones por más de 2 años con dosis de 160 mg y 200 mg/Kg/día.

Los ensayos de mutagenicidad no han demostrado ningún efecto sobre los genes o los niveles del cromosoma.


MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados acerca del riesgo con los inhibidores de los Receptores de Angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planificando 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.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Lactancia

No se recomienda el uso de valsartan 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.

EFFECTOS 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 fue comparable a la del placebo y acorde con la farmacología de valsartan.

La incidencia de reacciones adversas 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 reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, experiencia post-comercialización y datos de laboratorio se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo casos aislados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Hipertensión

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia.


MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mit. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

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, 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.

Las reacciones adversas que tuvieron lugar en pacientes adultos tras un infarto de miocardio y/o en pacientes con insuficiencia cardiaca se enumeran a continuación:

Después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca en pacientes adultosTrastornos 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: 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: Astenia, fatiga.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO**Síntomas**

La sobredosis por valsartan 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 valsartan 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

(011) 4962-2247

HOSPITAL A. POSADAS:

(011) 4654-6648

(011) 4658-7777

CONSERVACIÓN:

Proteger de la humedad; temperatura hasta 30 °C.

PRESENTACION: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos de 80 mg, 160 mg y 320 mg respectivamente.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO NR.: 51.689

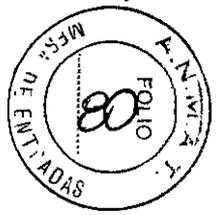
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
DA

0 816 9



DOMICILIO: Ruta 40 Km 155 entre calles 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan.

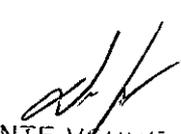
DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

_ Ruta 40 Km 155 entre calles 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

_ Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (LABORATORIOS FRASCA S.R.L. – Elaborador alternativo).

Fecha de última revisión:


MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea

08169



PROYECTO DE PROSPECTO

ALPERTAN
VALSARTAN 80 mg, 160 mg y 320 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 80 mg, contiene:

Valsartan	80,00 mg
Celulosa microcristalina pH 102	175,15 mg
Croscarmelosa	8,10 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,70 mg
Estearato de magnesio	4,05 mg
Opadry YS 1-7003	9,8104 mg
Óxido de hierro rojo	0,1462 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0434 mg

Cada comprimido recubierto de 160 mg, contiene:

Valsartan	160,00 mg
Celulosa microcristalina pH 102	350,30 mg
Croscarmelosa	16,20 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,40 mg
Estearato de magnesio	8,10 mg
Opadry YS 1-7003	19,6208 mg
Óxido de hierro rojo	0,2924 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0868 mg

Cada comprimido recubierto de 320 mg, contiene:

Valsartan	320,00 mg
Lactosa	418,20 mg
Celulosa microcristalina	250,00 mg
Croscarmelosa sódica	32,40 mg
Dióxido de silicio coloidal	10,80 mg
Povidona	32,40 mg
Estearato de magnesio	16,20 mg
Opadry blanco	39,24 mg
Óxido de hierro rojo (CI 77491)	0,5848 mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,1736 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de Angiotensina II, monofármacos,
 código ATC: C09CA03.

MONTE VERDE S.A.
 FABIÁN H. DE DIOS
 Co. Director Técnico
 Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
 D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

FARMACOLOGÍA

Valsartan 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 valsartan puede estimular al receptor AT2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT1. Valsartan 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. Valsartan no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular.

En los ensayos clínicos en que se comparó valsartan con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($P < 0,05$) en pacientes tratados con valsartan que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9% respectivamente).

Hipertensión

La administración de valsartan a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardiaca.

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

La interrupción brusca de valsartan 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, valsartan ha demostrado reducir la excreción urinaria de albúmina.

Valsartan es efectivo en pacientes con insuficiencia cardiaca que no toleran el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y en pacientes clínicamente estables con insuficiencia ventricular izquierda a consecuencia de un infarto de miocardio.

FARMACOCINÉTICA

Absorción:

Tras la administración oral de valsartan en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartan en 2-4 horas con los comprimidos y 1-2 horas con la formulación de la solución. La biodisponibilidad absoluta media es del 23% y 39% con los comprimidos y la formulación de la solución, respectivamente. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartan en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartan 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 valsartan puede administrarse con o sin comida.

Distribución:

El volumen de distribución de valsartan en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que valsartan no se distribuye mucho a los tejidos. Valsartan presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación:

Valsartan no se biotransforma mucho, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilo en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartan). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Excreción:

La cinética de eliminación de valsartan es multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente 9 h). Valsartan 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 valsartan es de 6 horas.

En pacientes con insuficiencia cardiaca (solo 40 mg, 80 mg y 160 mg):

El tiempo medio hasta la concentración máxima y la semivida de eliminación de valsartan en pacientes con insuficiencia cardiaca son similares a los observados en voluntarios sanos. Los valores de AUC y C_{max} de valsartan 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 valsartan 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 valsartan 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 valsartan. 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 valsartan debe utilizarse con precaución en dichos pacientes.

Valsartan 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. Valsartan 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

0'8'6'9'



plasmática de valsartan y el grado de alteración de la función hepática. Valsartan no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

INDICACIONES

Hipertensión.

Tratamiento de la hipertensión arterial.

Infarto de miocardio reciente.

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

Insuficiencia cardiaca.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática en pacientes adultos cuando no se puedan utilizar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), o como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA cuando no se puedan utilizar betabloqueantes.

POSOLOGÍA DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Hipertensión

La dosis de inicio recomendada de valsartan 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.

Valsartan puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos. La adición de un diurético como hidroclorotiazida, disminuirá todavía más la presión arterial en estos pacientes.

Infarto de miocardio reciente

En pacientes clínicamente estables, el tratamiento puede iniciarse a las 12 horas de un infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de 20 mg dos veces al día, valsartan debe ajustarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas siguientes.

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

Valsartan puede utilizarse en pacientes tratados con otras terapias para el post-infarto de miocardio, p.ej. trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, estatinas y diuréticos. No se recomienda la combinación con inhibidores de la ECA.

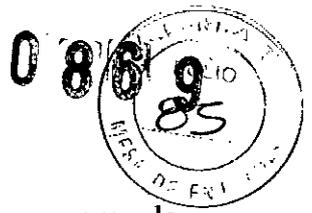
La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio debe incluir siempre una valoración de la función renal.

Insuficiencia cardiaca

La dosis de inicio recomendada de valsartan 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.


MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA



Valsartan puede administrarse junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca. No obstante, no se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartan.

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.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

Segundo y tercer trimestres del embarazo.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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 valsartan debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min .

Insuficiencia hepática

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

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 valsartan. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con valsartan; por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.

Estenosis de la arteria renal

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

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


MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Cc. Director Técnico
Mt. Nac. 141/C - Mat. Prov. 17931
D.N.J. 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
ABONERADA

se recomienda monitorizar la función renal cuando se trata a estos pacientes con valsartan.

Transplante renal

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

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con valsartan 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 y lactancia

No se debe iniciar ningún tratamiento con un Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAI y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Infarto de miocardio reciente

No se recomienda la combinación de valsartan con un inhibidor de la ECA. Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes después de un infarto de miocardio. La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio deberá incluir siempre una valoración de la función renal. El uso de en pacientes después de un infarto de miocardio suele dar lugar a una cierta reducción de la presión arterial. No obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada.

Insuficiencia cardiaca

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartan no ha demostrado ningún beneficio clínico. Esta combinación parece aumentar el riesgo de acontecimientos adversos y por lo tanto no se recomienda.

Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca deberá incluir siempre una valoración de la función renal.

El uso de valsartan en pacientes con insuficiencia cardiaca 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.

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 valsartan es un antagonista de la angiotensina II, no puede excluirse que el uso de valsartan pueda asociarse con una alteración de la función renal.

Antecedentes de angioedema

En pacientes tratados con valsartan 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 valsartan debe

interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Otras afecciones con estimulación del sistema renina-angiotensina (solo 320 mg)

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

INTERACCIONES

Litio

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA. Debido a la ausencia de experiencia en el uso concomitante de valsartan y litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

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 valsartan, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

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.

Otros

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

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

No hay evidencia de carcinogénesis cuando fue administrado a ratones por más de 2 años con dosis de 160 mg y 200 mg/Kg/día.

Los ensayos de mutagenicidad no han demostrado ningún efecto sobre los genes o los niveles del cromosoma.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados acerca del riesgo con los inhibidores de los Receptores de Angitensina 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.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Lactancia

No se recomienda el uso de valsartan 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.

EFFECTOS 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 fue comparable a la del placebo y acorde con la farmacología de valsartan.

La incidencia de reacciones adversas 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 reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, experiencia post-comercialización y datos de laboratorio se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo casos aislados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Hipertensión

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia.

0369



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, 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.

Las reacciones adversas que tuvieron lugar en pacientes adultos tras un infarto de miocardio y/o en pacientes con insuficiencia cardiaca se enumeran a continuación:

Después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca 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.

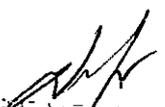
Frecuencia no conocida: Vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas, diarrea.


MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

0863



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: 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: Astenia, fatiga.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Síntomas

La sobredosis por valsartan 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 valsartan 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

(011) 4962-2247

HOSPITAL A. POSADAS:

(011) 4654-6648

(011) 4658-7777

CONSERVACIÓN:

Proteger de la humedad; temperatura hasta 30 °C.

PRESENTACION: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos de 80 mg, 160 mg y 320 mg respectivamente.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO NR.: 51.689

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.


MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

0 8 6 9



DOMICILIO: Ruta 40 Km 155 entre calles 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

_ Ruta 40 Km 155 entre calles 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

_ Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (LABORATORIOS FRASCA S.R.L. – Elaborador alternativo).

Fecha de última revisión:


MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA



0859

PROYECTO DE PROSPECTO

ALPERTAN
VALSARTAN 80 mg, 160 mg y 320 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 80 mg, contiene:

Valsartan	80,00 mg
Celulosa microcristalina pH 102	175,15 mg
Croscarmelosa	8,10 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,70 mg
Estearato de magnesio	4,05 mg
Opadry YS 1-7003	9,8104 mg
Óxido de hierro rojo	0,1462 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0434 mg

Cada comprimido recubierto de 160 mg, contiene:

Valsartan	160,00 mg
Celulosa microcristalina pH 102	350,30 mg
Croscarmelosa	16,20 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,40 mg
Estearato de magnesio	8,10 mg
Opadry YS 1-7003	19,6208 mg
Óxido de hierro rojo	0,2924 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0868 mg

Cada comprimido recubierto de 320 mg, contiene:

Valsartan	320,00 mg
Lactosa	418,20 mg
Celulosa microcristalina	250,00 mg
Croscarmelosa sódica	32,40 mg
Dióxido de silicio coloidal	10,80 mg
Povidona	32,40 mg
Estearato de magnesio	16,20 mg
Opadry blanco	39,24 mg
Óxido de hierro rojo (CI 77491)	0,5848 mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,1736 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de Angiotensina II, monofármacos,
código ATC: C09CA03.

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17631
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APOYADA

FARMACOLOGÍA

Valsartan 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 valsartan puede estimular al receptor AT2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT1. Valsartan 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. Valsartan no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular.

En los ensayos clínicos en que se comparó valsartan con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($P < 0,05$) en pacientes tratados con valsartan que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9% respectivamente).

Hipertensión

La administración de valsartan a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca.

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

La interrupción brusca de valsartan 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, valsartan ha demostrado reducir la excreción urinaria de albúmina.

Valsartan es efectivo en pacientes con insuficiencia cardíaca que no toleran el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y en pacientes clínicamente estables con insuficiencia ventricular izquierda a consecuencia de un infarto de miocardio.

FARMACOCINÉTICA

Absorción:

Tras la administración oral de valsartan en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartan en 2-4 horas con los comprimidos y 1-2 horas con la formulación de la solución. La biodisponibilidad absoluta media es del 23% y 39% con los comprimidos y la formulación de la solución, respectivamente. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartan en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartan 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 valsartan puede administrarse con o sin comida.

Distribución:

El volumen de distribución de valsartan en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que valsartan no se distribuye mucho a los tejidos. Valsartan presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación:

Valsartan no se biotransforma mucho, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilo en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartan). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Excreción:

La cinética de eliminación de valsartan es multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente 9 h). Valsartan 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 valsartan es de 6 horas.

En pacientes con insuficiencia cardiaca (solo 40 mg, 80 mg y 160 mg):

El tiempo medio hasta la concentración máxima y la semivida de eliminación de valsartan en pacientes con insuficiencia cardiaca son similares a los observados en voluntarios sanos. Los valores de AUC y C_{max} de valsartan 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 valsartan 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 valsartan 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 valsartan. 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 valsartan debe utilizarse con precaución en dichos pacientes.

Valsartan 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. Valsartan 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 valsartan y el grado de alteración de la función hepática. Valsartan no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

INDICACIONES

Hipertensión.

Tratamiento de la hipertensión arterial.

Infarto de miocardio reciente.

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

Insuficiencia cardiaca.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática en pacientes adultos cuando no se puedan utilizar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), o como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA cuando no se puedan utilizar betabloqueantes.

POSOLOGÍA DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Hipertensión

La dosis de inicio recomendada de valsartan 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.

Valsartan puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos. La adición de un diurético como hidroclorotiazida, disminuirá todavía más la presión arterial en estos pacientes.

Infarto de miocardio reciente

En pacientes clínicamente estables, el tratamiento puede iniciarse a las 12 horas de un infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de 20 mg dos veces al día, valsartan debe ajustarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas siguientes.

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

Valsartan puede utilizarse en pacientes tratados con otras terapias para el post-infarto de miocardio, p.ej. trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, estatinas y diuréticos. No se recomienda la combinación con inhibidores de la ECA.

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

Insuficiencia cardiaca

La dosis de inicio recomendada de valsartan 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.

0869



Valsartan puede administrarse junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca. No obstante, no se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartan.

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.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

Segundo y tercer trimestres del embarazo.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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 valsartan debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min .

Insuficiencia hepática

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

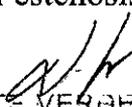
Pacientes con depleción de sodio y/o volumen

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 valsartan. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con valsartan; por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.

Estenosis de la arteria renal

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

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


MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14176 - MPE Prov. 17931
D.N.I. 17.222.465


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

se recomienda monitorizar la función renal cuando se trata a estos pacientes con valsartan.

Transplante renal

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

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con valsartan 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 y lactancia

No se debe iniciar ningún tratamiento con un Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAI y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Infarto de miocardio reciente

No se recomienda la combinación de valsartan con un inhibidor de la ECA. Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes después de un infarto de miocardio. La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio deberá incluir siempre una valoración de la función renal. El uso de en pacientes después de un infarto de miocardio suele dar lugar a una cierta reducción de la presión arterial. No obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada.

Insuficiencia cardiaca

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartan no ha demostrado ningún beneficio clínico. Esta combinación parece aumentar el riesgo de acontecimientos adversos y por lo tanto no se recomienda.

Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca deberá incluir siempre una valoración de la función renal.

El uso de valsartan en pacientes con insuficiencia cardiaca 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.

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 valsartan es un antagonista de la angiotensina II, no puede excluirse que el uso de valsartan pueda asociarse con una alteración de la función renal.

Antecedentes de angioedema

En pacientes tratados con valsartan 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 valsartan debe

interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Otras afecciones con estimulación del sistema renina-angiotensina (solo 320 mg)

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

INTERACCIONES

Litio

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA. Debido a la ausencia de experiencia en el uso concomitante de valsartan y litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

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 valsartan, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

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.

Otros

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

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

No hay evidencia de carcinogénesis cuando fue administrado a ratones por más de 2 años con dosis de 160 mg y 200 mg/Kg/día.

Los ensayos de mutagenicidad no han demostrado ningún efecto sobre los genes o los niveles del cromosoma.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados acerca del riesgo con los inhibidores de los Receptores de Angitensina 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.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Lactancia

No se recomienda el uso de valsartan 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.

EFFECTOS 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 fue comparable a la del placebo y acorde con la farmacología de valsartan.

La incidencia de reacciones adversas 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 reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, experiencia post-comercialización y datos de laboratorio se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo casos aislados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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, 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.

Las reacciones adversas que tuvieron lugar en pacientes adultos tras un infarto de miocardio y/o en pacientes con insuficiencia cardiaca se enumeran a continuación:

Después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca 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: 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: Astenia, fatiga.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO**Síntomas**

La sobredosis por valsartan 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 valsartan 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

(011) 4962-2247

HOSPITAL A. POSADAS:

(011) 4654-6648

(011) 4658-7777

CONSERVACIÓN:

Proteger de la humedad; temperatura hasta 30 °C.

PRESENTACION: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos de 80 mg, 160 mg y 320 mg respectivamente.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO NR.: 51.689

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

3 8 6 9



DOMICILIO: Ruta 40 Km 155 entre calles 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

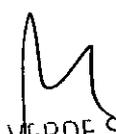
ELABORADO EN:

_ Ruta 40 Km 155 entre calles 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

_ Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (LABORATORIOS FRASCA S.R.L. – Elaborador alternativo).

Fecha de última revisión:


MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA