

FICHA TECNICA

DIOVÁN® cápsulas duras

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diován® 80 mg cápsulas duras
Diován® 160 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: valsartán.
Una cápsula contiene 80 mg ó 160 mg de valsartán.
Excipientes, ver apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.
Cápsula de gelatina dura de color rosado opaco y gris claro opaco, de tamaño 2, con la marca CG FZF en tinta negra, conteniendo 80 mg.
Cápsula de gelatina dura de color rosado opaco y gris oscuro opaca, de tamaño 1, con la marca CG GOG en tinta blanca, conteniendo 160 mg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis recomendada de Diován es de 80 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo máximo se observa tras cuatro semanas. Si no se obtiene un control adecuado de la presión arterial, puede incrementarse la dosis diaria a 160 mg.
Diován puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos. La adición de un diurético como hidroclorotiazida, disminuirá todavía más la presión arterial en estos pacientes.
Diován puede administrarse independientemente de las comidas y debe administrarse con líquido.
Puede utilizarse la misma dosis tanto en pacientes de edad avanzada como en jóvenes.
No se requiere ningún ajuste posológico en los enfermos con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina > 10 ml/min). En pacientes con alteración hepática ligera o moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe exceder de 80 mg.
No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Diován en los niños.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Diován.
Embarazo y lactancia (véase sección 4.6. "Embarazo y lactancia").
Alteración hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
Alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) y pacientes en diálisis.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hiperpotasemia

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan aumentar los niveles de éste (heparina, etc.) deberá realizarse con precaución y monitorizando con frecuencia los niveles de potasio.

Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave

En pacientes en los que la función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y raramente con fallo renal agudo. No se ha establecido la seguridad de Diován en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave. Por tanto, no puede excluirse que la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona pueda estar asociado a la alteración de la función renal.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

Los enfermos con una depleción grave de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, ocasionalmente, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con Diován. Así pues, la depleción de sodio y/o de volumen deberá corregirse antes del tratamiento con Diován; p.ej., reduciendo la dosis del diurético.

Estenosis de la arteria renal

No se ha establecido la seguridad de Diován en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón.
La administración, a corto plazo, de Diován 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 fármacos que alteran el sistema de renina-angiotensina-aldosterona pueden incrementar la urea en sangre y la creatinina sérica, en los pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, se recomienda vigilar estos parámetros por razones de seguridad.

Transplante renal

No existe experiencia en el uso de Diován en pacientes que hayan sufrido recientemente un transplante renal.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no deberían ser tratados con Diován ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por esta enfermedad.

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

Alteración de la función renal

No es necesario ajustar la posología en los enfermos con alteración de la función renal con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min.

Alteración hepática

En pacientes con alteración hepática ligera o moderada sin colestasis, valsartán debe utilizarse con precaución. La dosis de valsartán no deberá ser superior a 80 mg.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con los siguientes fármacos utilizados comúnmente para tratar enfermos hipertensos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan aumentar los niveles de éste (heparina, etc.) debe realizarse con precaución y monitorizando frecuentemente los niveles de potasio.

La administración de otros fármacos antihipertensivos puede aumentar el efecto antihipertensivo de Diován.

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA. No existe experiencia con el uso concomitante de valsartán y litio. Por tanto, se recomienda el control de las concentraciones séricas de litio durante el uso conjunto.

4.6. Embarazo y lactancia

Los antagonistas de la angiotensina II pueden causar lesiones fetales similares a los efectos fetales producidos por los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Se ha observado que la exposición intrauterina a los IECA, durante el segundo y el tercer trimestre de la gestación, provoca lesiones y muerte del feto en desarrollo. Como ocurre con cualquier fármaco con acción directa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), no debe administrarse Diován durante el embarazo. Si se detecta el embarazo mientras se administra el tratamiento, se interrumpirá la medicación lo antes posible.

Se desconoce si valsartán se excreta en la leche materna. Valsartán se elimina en la leche de las ratas que amamantan.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto de este fármaco en la capacidad de conducción. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo o fatiga.

4.8. Reacciones adversas

En los ensayos clínicos controlados con placebo, que incluyeron 2.316 pacientes tratados con Diován, la incidencia global de acontecimientos adversos (AA) fue comparable a la de placebo.

La siguiente tabla de AA se basa en 10 ensayos controlados con placebo realizados en enfermos tratados con distintas dosis de valsartán (10 mg - 320 mg) durante periodos de hasta 12 semanas. De los 2.316 pacientes, 1.281 y 660 recibieron 80 mg ó 160 mg respectivamente. La incidencia de los AA no se relacionó, en principio, con la dosis ni tampoco con la duración del tratamiento; por eso, se agruparon todos los AA ocurridos con cualquier dosis de valsartán. La incidencia de acontecimientos adversos tampoco guardó relación con el sexo, la edad ni la raza. Todos los acontecimientos adversos, con una incidencia del 1 % o superior en el grupo tratado con Diován, se incluyen en la tabla siguiente, con independencia de su relación causal con el fármaco de ensayo.

	Diován n = 2.316 %	Placebo n = 888 %
Cefalea	9,8	13,5
Mareos	3,6	3,5
Infecciones víricas	3,1	1,9
Infección respiratoria alta	2,5	2,4
Tos	2,3	1,5
Diarrea	2,1	1,8
Fatiga	2,1	1,2
Rinitis	2,0	2,3
Sinusitis	1,9	1,6
Dolor de espalda	1,6	1,4
Dolor abdominal	1,6	1,0
Náusea	1,5	2,0
Faringitis	1,2	0,7
Artralgias	1,0	1,0

Otros acontecimientos adversos con una frecuencia inferior al 1 % fueron: artritis, astenia, conjuntivitis, epistaxis, depresión, gastroenteritis, calambres en las piernas, calambres musculares, mialgia, neuralgia, insomnio, vértigo. Se desconoce si estos efectos se relacionaban causalmente con el tratamiento de valsartán.

Los datos posteriores a la comercialización del producto muestran ocasionalmente angioedema, rash, prurito y otras reacciones alérgicas/de hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero y vasculitis. También se ha registrado muy raramente función renal deteriorada. En algunos casos se intensificó temporalmente el deterioro previo de la función renal. Se ha observado muy raramente hemorragia y trombocitopenia.

Datos de laboratorio

Valsartán se asocia raramente a descensos de la hemoglobina y del hematocrito. El 0,8 % y el 0,4 % de los enfermos tratados con Diován en los ensayos clínicos controlados experimentaron un descenso significativo, superior al 20 %, del hematocrito y de la hemoglobina respectivamente. El 0,1 % de los pacientes que recibieron placebo experimentó descensos del hematocrito y de la hemoglobina.

Se ha observado neutropenia en el 1,9 % de los enfermos tratados con valsartán frente al 1,6 % de los que recibieron un IECA, como enalapril o lisinopril a dosis de 20 mg y 10 ó 20 mg frente al 0,8% de los tratados con placebo, respectivamente.

En los ensayos clínicos controlados, la creatinina y el potasio séricos, así como la bilirrubina total aumentaron de forma significativa en el 0,8 %, el 4,4 % y el 6 % respectivamente, de los enfermos tratados con valsartán, frente al 1,6 %, 6,4 % y el 12,9 % de los que recibieron un IECA.

En los pacientes tratados con valsartán se observaron aumentos ocasionales de los parámetros de la función hepática.

4.9. Sobredosis

No existe ninguna experiencia de sobredosificación con Diován. El signo clínico más importante que habría esperar sería una hipotensión grave con mareo.

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.

Debe administrarse siempre al paciente una cantidad suficiente de carbón activado.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y de volumen.

Valsartán no puede eliminarse por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la angiotensina II (valsartán) (código ATC: C09C A03).

La hormona activa del SRAA es la angiotensina II, que se forma por efecto de la ECA a partir de la angiotensina I. La angiotensina II se une a receptores específicos, situados en la membrana celular de diferentes tejidos y posee diversas acciones fisiológicas que incluyen concretamente la intervención en la regulación de la presión arterial por mecanismos directos e indirectos. Como sustancia vasoconstrictora potente, la angiotensina II ejerce una actividad presora directa. Del mismo modo, fomenta la retención de sodio y estimula la secreción de aldosterona.

Diován (valsartán) es un antagonista específico de los receptores de angiotensina II (Ang II) con actividad por vía oral. Esta sustancia actúa de manera selectiva sobre el receptor subtipo AT₁, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. La elevación de los niveles de angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT₁ con valsartán puede estimular al receptor AT₂, que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT₁. Valsartán no posee ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT₁ y muestra una afinidad muy superior (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂.

Valsartán tampoco inhibe la ECA, también conocido como quinasa II, que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. No debe esperarse una potenciación de los efectos adversos relacionados con la bradiquinina.

La incidencia de tos seca resultó significativamente menor ($p < 0,05$) en los pacientes tratados con valsartán durante los ensayos clínicos comparativos frente a un IECA (2,6 % con valsartán frente a 7,9 % con el IECA). En un ensayo clínico, en el que intervinieron enfermos con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con IECA, el 19,5 % y el 19,0 % de los que recibieron valsartán o un diurético tiazídico respectivamente, experimentaron tos, frente al 68,5 % de los tratados con el IECA ($p < 0,05$). Valsartán no se une ni tampoco bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos que intervienen en la regulación cardiovascular.

La administración de Diován a los 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 dos horas en la mayoría de los pacientes y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4 - 6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial suele ocurrir entre la 2 - 4 semana con todas las dosis y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Si se añade hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial. La interrupción brusca de Diován no se ha asociado a fenómenos de hipertensión de rebote ni a otros acontecimientos clínicos adversos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La absorción de valsartán después de la administración oral tiene lugar rápidamente, si bien la cantidad absorbida es muy variable. La biodisponibilidad absoluta media de Diován es del 23 %. La cinética de eliminación de valsartán es multiexponencial ($t_{1/2\alpha}$ hora y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente 9 horas).

Valsartán sigue una cinética lineal en el rango de dosis estudiado. Tras administración repetida, la cinética sigue siendo lineal y la acumulación después de administrar una dosis diaria es muy escasa. Las concentraciones plasmáticas observadas en personas de ambos sexos son similares.

Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94 - 97 %), principalmente a la albúmina. El volumen de distribución, en estado estacionario, es aproximadamente 17 l. El aclaramiento plasmático es relativamente bajo (aproximadamente 2 l/hora) comparado con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 30 l/hora). Valsartán se elimina principalmente como compuesto inalterado en la bilis y en la orina. Con una tasa de filtración glomerular normal (120 ml/min), el aclaramiento renal representa aproximadamente el 30% del aclaramiento plasmático total. Se ha identificado un metabolito hidroxilado en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo. Tras administración oral, el 83% se excreta en heces y el 13% en orina, principalmente como compuesto inalterado. Si se administra Diován con la comida, se reduce el área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) en un 48 %, aunque, a partir de la 8ª hora post-dosis, las concentraciones plasmáticas de valsartán en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento son similares. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico.

Poblaciones especiales

Personas 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 significancia clínica.

Alteración de la función 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 enfermos con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina >10 ml/min). No se dispone de datos en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) ni en los sometidos a diálisis. Sin embargo, valsartán presenta una elevada fijación a proteínas plasmáticas y parece poco probable que se elimine durante la diálisis.

Alteración de la función hepática

En un ensayo farmacocinético en pacientes con disfunción hepática ligera ($n=6$) y moderada ($n=5$), la exposición a valsartán prácticamente se duplica comparada con sujetos sanos. No se dispone de datos del uso de valsartán en pacientes con disfunción hepática grave.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios preclínicos 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) y una evidencia de cambios en la hemodinamia renal (ligero aumento de la urea plasmática e hiperplasia tubular renal y basofilia en machos). En títis, a dosis similares, los cambios fueron semejantes aunque más graves, particularmente en el riñón donde desarrollaron una nefropatía con aumento de urea y creatinina. También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células renales yuxttaglomerulares. Se consideró que estos cambios eran causados por el efecto farmacológico de valsartán que produce una hipotensión prolongada especialmente en títis. A dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células renales yuxttaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

No hubo evidencia de mutagenia, clastogenia ni carcinogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina,
Povidona,
Laurilsulfato de sodio,
Crospovidona,

Estearato de magnesio,

Las cubiertas de la cápsula contienen:

Gelatina,

Dióxido de titanio (E171),

Negro óxido de hierro (E172),

Rojo óxido de hierro (E172),

Tinta de impresión:

Goma laca,

Alcohol metílico industrial 74 OP,

Cápsula de 80 mg: negro óxido de hierro (E172),

Cápsula de 160 mg: dióxido de titanio (E171).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Tres años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Envase blister de PVC/PE/PVDC.

Diován 80 mg cápsulas duras: Envase con 28 cápsulas y 300 cápsulas (envase clínico)

Diován 160 mg cápsulas duras: Envase con 28 cápsulas

6. Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Diován 80 mg cápsulas duras: 61.515

Diován 160 mg cápsulas duras: 61.516

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

18 Octubre 1996

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2001