

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

VALSARTAN (8-MAYO-2006)

DATOS DEL SOLICITANTE

La petición se efectúa por parte del Dr. Juan Carlos García Lopez del Servicio de Cardiología con las siguientes indicaciones:

- Hipertensión arterial.
- Tratamiento de infarto de miocardio reciente con insuficiencia cardiaca asociada.
- Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica en aquellos pacientes intolerantes a IECAs.

DATOS DEL MEDICAMENTO

DCI: VALSARTAN

Grupo terapéutico: C09CA: ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, SÓLOS

Forma farmacéutica: Cápsulas y comprimidos con cubierta pelicular.

Composición por unidad: - Valsartán : 40 mg, 80 mg y 160 mg.

Presentaciones comerciales:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Laboratorio	PVP
6002803	DIOVAN CARDIO®	40 MG	NOVARTIS	120.14 € (280 COMP)
6315231	DIOVAN 80 COMP®	80 MG	NOVARTIS	177.57 € (280 COMP)
6291054	DIOVAN 160 COMP®	160 MG	NOVARTIS	255.85 € (280 COMP)
6011959	KALPRESS 80 MG®	80 MG	LACER	203.3 € (300 CAPS)
	VALS®			
	MITEN®			

FARMACOLOGÍA

Acción farmacológica:

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.

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 quininasa 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 a 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.

Indicaciones clínicas autorizadas:

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Infarto de miocardio reciente

Tratamiento de pacientes clínicamente estables con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio reciente (12 horas – 10 días) (véase sección 4.4. “Advertencias y precauciones

especiales de empleo” y 5.1. “Propiedades farmacodinámicas”).

Insuficiencia cardíaca

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática cuando no se puedan utilizar inhibidores de la ECA, o como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA cuando no se puedan utilizar betabloqueantes (véase sección 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y 5.1. “Propiedades farmacodinámicas”).

Farmacocinética :

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 ($t_{1/2a} < 1$ hora y $t_{1/2b}$ 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 hidroxilo en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo. Tras la 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.

El tiempo medio hasta la concentración máxima y la semivida de eliminación de valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca es similar al observado en voluntarios sanos. Los valores de AUC y C_{máx} de valsartán son casi proporcionales al aumento de la dosis durante el rango de dosificación clínica (40 a 160 mg dos veces al día). El factor promedio de acumulación es de aproximadamente 1,7. El aclaramiento aparente de valsartán después de la administración oral es de aproximadamente 4,5 l/h. La edad no afecta el aclaramiento aparente en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Pacientes de edad avanzada

Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica a valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha mostrado tener ninguna 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.

Posología:

Hipertensión

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.

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, valsartán deberá titularse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas siguientes. La dosis de inicio se obtiene a partir del comprimido divisible de 40 mg.

La dosis objetivo máxima 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 objetivo máxima, 160 mg dos veces al día, se alcance hacia los tres meses, en base a la tolerabilidad del paciente. Se debe considerar reducir la dosis de Valsartan si se produce hipotensión sintomática o alteración de la función renal.

Valsartán puede utilizarse en pacientes tratados con otros tratamientos 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 (véase sección 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y 5.1. "Propiedades farmacodinámicas").

La evaluación de los pacientes post-infarto de miocardio deberá siempre incluir una valoración de la función renal.

Insuficiencia cardíaca

La dosis de inicio de Valsartan recomendada es de 40 mg dos veces al día. La titulación 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 tomen de forma

concomitante. La dosis diaria máxima administrada en los ensayos clínicos es de 320 mg dividida en tomas. Valsartán puede administrarse junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca. No obstante, no se recomienda el uso concomitante con un inhibidor de la ECA y un betabloqueante (véase sección 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y 5.1. "Propiedades farmacodinámicas"). La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca deberá incluir siempre la valoración de la función renal.

Valsartan puede administrarse independientemente de las comidas y debe administrarse con líquido.

Alteración de la función hepática y renal

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.

Pacientes de edad avanzada

Puede utilizarse la misma dosis tanto en pacientes de edad avanzada como en jóvenes.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de Valsartan en los niños ni en los adolescentes (menores de 18 años).

Interacciones:

. No se han descrito interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con los siguientes fármacos utilizados comúnmente en el tratamiento de pacientes

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 Valsartan. 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.

Contraindicaciones : Hipersensibilidad a valsartán o a cualquiera de los excipientes.

Alteración hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

Alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) y pacientes en diálisis.

Embarazo y lactancia (véase sección 4.6. "Embarazo y lactancia").

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

ESTUDIO VALIANT(1,2): Valsartan, Captopril o ambos en IM complicado por IC, disfunción de VI o ambos.

Se estudiaron un total de 14808 pacientes alto riesgo, con evidencias clínicas y radiológicas de IC, disfunción del VI o ambas después de IMA. Las drogas utilizadas fueron Valsartan-160 mg, 2 veces al día, Captopril-50 mg 3 veces al día o ambos, Valsartan-80 mg 2 veces al día; Captopril 50 mg 3 veces al día. El objetivo primario fue conocer la mortalidad por cualquier causa.

Resultados: Mortalidad Valsartan-19.9%, Captopril-CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

19.5%. Ambos: 19.3%.

Conclusiones: Se demostró que Valsartan y Captopril fueron equivalentes en término de mortalidad global. Los efectos adversos fueron menos frecuentes con monoterapia, la combinación ocasionó más efectos adversos, sin mejoría de la supervivencia global.

ESTUDIO Val-He FT: Valsartan en IC.(3)

Se estudiaron un total de 5010 pacientes con IC grado funcional II, III, IV NYHA el 93 % de los pacientes estaban recibiendo IECA, 35% Betabloqueadores.

La droga utilizada fue Valsartan. 2511 pacientes a la dosis de 160 mg 2 veces al día y placebo; 2499 pacientes. El objetivo primario era conocer la mortalidad y morbilidad.

Valsartan, 13.2% de reducción del riesgo, 24% de reducción de hospitalización por empeoramiento de la IC, 27.5% reducción de riesgo de hospitalización por IC, mejoría de la clase funcional NYHA-23.1% con Valsartan.

Resultados: La mortalidad fue igual en los dos grupos, la causa de muerte también fue igual.

Conclusiones: Valsartan fue bien tolerado

Muerte súbita de causa cardiovascular: 262 en el grupo Valsartan, 125 en el grupo placebo.

Reducción estadísticamente significativa en el grupo

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

En ensayos clínicos controlados en pacientes con hipertensión la incidencia total de reacciones adversas fue comparable con la de placebo. La incidencia de reacciones adversas no pareció estar relacionada con la dosis o la duración del tratamiento y tampoco mostró asociación con el género, edad o raza.

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos en pacientes hipertensos independientemente de su asociación causal con valsartán y que se presentaban con más frecuencia con valsartán que con placebo y las reacciones adversas de los informes individuales se presentan a continuación clasificadas por órganos y sistemas.

El perfil de seguridad de valsartán en pacientes post-infarto de miocardio era coherente con la farmacología del fármaco y generalmente relacionado con la enfermedad subyacente. En la tabla siguiente se incluyen reacciones adversas graves no mortales con sospecha de relación con el fármaco observadas en el estudio VALIANT con una incidencia > 0,1%.

Las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca observadas con una incidencia superior al 1% y que se presentan con más frecuencia con valsartán que con placebo también se incluyen en la tabla siguiente.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100,<1/10); poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, < 1/1000), muy raras (<1/10000).

Infecciones e infestaciones

Frecuente: Infecciones virales

Poco frecuente: Infección de las vías respiratorias altas, faringitis, sinusitis

Muy rara: Gastroenteritis, rinitis

Alteraciones hemáticas y del sistema linfático

Muy rara: Trombocitopenia

Alteraciones del sistema inmune

Rara: Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero

Alteraciones del metabolismo y nutricionales

Poco frecuente: Hiperpotasemia*#

Alteraciones psiquiátricas

Poco frecuente: Depresión, insomnio

Alteraciones del sistema nervioso

Frecuente: Mareo postural#

Poco frecuente: Síncope*

Rara: Mareos##, neuralgia

Muy rara: Cefalea##

Alteraciones oculares

Poco frecuente: Conjuntivitis

Alteraciones del oído y del laberinto

Poco frecuente: Vértigo

Alteraciones cardíacas

Poco frecuente: Insuficiencia cardíaca*

Alteraciones vasculares

Frecuente: Hipotensión ortostática#

Poco frecuente: Hipotensión*##

Rara: Vasculitis

Muy rara: Hemorragia

Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino

Poco frecuente: Tos, epistaxis

Alteraciones gastrointestinales

Poco frecuente: Diarrea, dolor abdominal

Muy rara: Náuseas##

Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo

Rara: Edema angioneurótico**, erupción cutánea, prurito

Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo

Poco frecuente: Lumbalgia, calambres musculares, mialgia, artritis

Muy rara: Artralgia

Alteraciones renales y urinarias

Muy rara: Alteración renal**##, fallo renal agudo**, insuficiencia renal**

Alteraciones generales y condiciones en el lugar de administración

Poco frecuente: Fatiga, astenia

* registrado sólo en la indicación de post-infarto de miocardio; # registrado sólo en la indicación de insuficiencia cardíaca

** registrado como poco frecuente en la indicación de post-infarto de miocardio; ## registrado con mayor frecuencia en la indicación de insuficiencia cardíaca (frecuente: mareo, alteración renal, hipotensión; poco frecuente: cefalea, náuseas).

En el estudio VALIANT se registraron fundamentalmente cuatro tipos de acontecimientos adversos; fueron hipotensión, disfunción renal, tos y edema angioneurótico. Los acontecimientos adversos previamente conocidos que con mayor frecuencia dieron lugar a la interrupción permanente del tratamiento con el fármaco en estudio fueron: hipotensión: el 1,8% de los pacientes tratados con valsartán + captopril registraron este efecto en comparación con el 1,4% de los pacientes tratados con valsartán y el 0,8% de los tratados con captopril. La disfunción renal fue menos frecuente en pacientes tratados con captopril y la tos fue menos frecuente en los pacientes tratados con valsartán. No se observaron diferencias respecto al edema angioneurótico.

El porcentaje de interrupciones permanentes debidas a efectos adversos fue del 5,8% en los pacientes tratados con valsartán y del 7,7% en los pacientes tratados con captopril y del 9,0% en los pacientes tratados con valsartán y captopril.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

Coste comparativo de ARA II e IECAS:

Valsartan 80 mg: 0,63 €

Losartan 50 mg: 0,67 €

Capoten 75 mg: 0,39 €

CONCLUSIONES

El único ARA II con indicación en “tratamiento de infarto de miocardio reciente con insuficiencia cardiaca asociada” es valsartán, sin embargo el tratamiento de elección y más económico son los IECAs. Por ello sólo debería utilizarse cuando exista intolerancia a los IECAS.

Losartán es un profármaco que debe ser transformado en el hígado para ser activo; por el contrario Valsartán no precisa transformación previa, lo cual le confiere la ventaja de poder ser utilizado teóricamente con más seguridad en insuficiencia hepática.

BIBLIOGRAFIA:

1. Pfeffer MA, Mc Murray JJ, Velazquez EJ. Valsartan, Captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893-906.
2. Velazquez EJ, Weaver D, Armstrong PW. Heart failure and/or left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction is common and accounts for the majority of in-hospital myocardial infarction mortality. Results of the VALIANT registry Program and abstracts from the American College of Cardiology 62nd Annual Scientific Sessions

2003; Chicago, Illinois. Abstract No. 1038

3. Cohn JN, Tognoni GA. Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. N Engl J Med 2001; 345 (23): 1667-75.