

# Diapresan® 80-160 Valsartan

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

## COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **Diapresan 80** contiene: Valsartan 80 mg.  
Excipientes: polvo de celulosa; crospovidona; dióxido de silicio coloidal; esteroato de magnesio; celulosa microcristalina; laca recubrimiento color (HPMC - copovidona - polidextrosa - polietilenglicol - triglicéridos caprílico /cáprico - dióxido de titanio); rojo punzó 4R; laca recubrimiento brillo (HPMC - polietilenglicol); sacarina sódica.

Cada comprimido recubierto de **Diapresan 160** contiene: Valsartan 160 mg.  
Excipientes: polvo de celulosa; crospovidona; dióxido de silicio coloidal; esteroato de magnesio; celulosa microcristalina; laca recubrimiento color (HPMC - copovidona - polidextrosa - polietilenglicol - triglicéridos caprílico /cáprico - dióxido de titanio); amarillo ocaso; laca recubrimiento brillo (HPMC - polietilenglicol); sacarina sódica.



## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo, antagonista específico de receptores de Angiotensina II.

## INDICACIONES

Hipertensión - Tratamiento de la hipertensión.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Acción farmacológica:

La hormona activa del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es la angiotensina II, que se forma a partir de la angiotensina I por acción de la ECA. La angiotensina II se une a receptores específicos localizados en las membranas celulares de diversos tejidos y posee una amplia variedad de efectos fisiológicos que incluyen en particular, una participación directa e indirecta en la regulación de la tensión arterial. Como vasoconstrictor potente, la angiotensina II ejerce acción vasopresora directa. Además, promueve la retención de sodio y estimula la secreción de aldosterona.

El VALSARTAN es un antagonista específico y potente del receptor de angiotensina II, activo por la vía oral, que actúa selectivamente sobre el receptor (sub-tipo AT1), responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. El aumento de los niveles plasmáticos de angiotensina II como consecuencia del bloqueo del receptor AT1 con VALSARTAN estimularía al receptor AT2 no bloqueado, lo que antagonizaría los efectos del receptor AT1. El VALSARTAN no muestra actividad agonista parcial sobre el receptor AT1, por el cual tiene mucho mayor afinidad (aproximadamente 20.000 veces mayor) que por el receptor AT2.

El VALSARTAN no inhibe la ECA, conocida también como cininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. Como no tienen efectos sobre la ECA y no potencian la bradicinina ni la sustancia P, es improbable que los antagonistas de la angiotensina ocasionen tos. En los ensayos clínicos en los que se ha comparado el VALSARTAN con los inhibidores de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente ( $P < 0,05$ ) menor en los pacientes tratados con VALSARTAN que en los tratados con inhibidores de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en el que participaron pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con inhibidores de la ECA, sólo sufrieron tos 19,5% de los individuos tratados con VALSARTAN y 19,0% de los tratados con diuréticos tiazídicos, en comparación con 68,5% de los tratados con inhibidores de la ECA ( $P < 0,05$ ). El VALSARTAN no se une ni bloquea otros receptores de hormonas ni canales iónicos de importancia reconocida en la regulación cardiovascular.

**Hipertensión:** La administración de DIAPRESAN a pacientes con hipertensión reduce la tensión arterial sin afectar a la frecuencia cardíaca.

Tras la administración de una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva ocurre en la mayoría de los individuos en un plazo de 2 horas y la máxima reducción de la tensión arterial se alcanza en 4 a 6 horas. El efecto antihipertensor persiste más de 24 horas. Con tomas repetidas, la máxima reducción de la tensión arterial se alcanza generalmente en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. La combinación con hidroclorotiazida proporciona una significativa reducción adicional de la tensión arterial.

La supresión brusca de VALSARTAN no se ha asociado a hipertensión de rebote ni a otros efectos clínicos adversos.

En estudios en los que se administraron múltiples dosis a pacientes hipertensos, el VALSARTAN no tuvo efectos notables sobre el colesterol, los triglicéridos en ayunas, la glucemia en ayunas ni el ácido úrico.

### Farmacocinética:

La absorción del VALSARTAN tras su administración oral es rápida, aunque la cantidad absorbida es muy variable. La biodisponibilidad absoluta media de DIAPRESAN es del 23%. El VALSARTAN presenta una cinética de eliminación multiexponencial ( $t_{1/2} \alpha < 1$  hora y  $t_{1/2} \beta$  de aproximadamente 9 horas). La farmacocinética del VALSARTAN es lineal en el intervalo de dosis probadas, no sufre cambios con la administración repetida y la acumulación es escasa con una toma diaria. Las concentraciones plasmáticas son similares en ambos sexos.

El VALSARTAN se une en gran medida (94 a 97%) a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina sérica. El volumen de distribución en estado de equilibrio estable es bajo (cerca de 17 L). El aclaramiento plasmático es relativamente lento (cerca de 2 L/h) en comparación con el flujo sanguíneo hepático (30L/h). El 70% de la dosis de VALSARTAN absorbida es excretada en las heces y el 30% en la orina, principalmente como compuesto inalterado.

Cuando DIAPRESAN se administra con alimentos, el área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática del VALSARTAN disminuye en un 48%, aunque aproximadamente 8 horas más tarde las concentraciones plasmáticas del fármaco son similares en los grupos que tomaron el fármaco con alimentos y en ayunas. Además, esta reducción de la AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, por lo que DIAPRESAN se puede administrar con o sin alimentos.

El tiempo promedio para alcanzar la concentración pico y la vida media plasmática de VALSARTAN en pacientes con insuficiencia cardíaca, son similares a las observadas en voluntarios sanos. Los valores de área bajo la curva y el  $C_{máx}$  de VALSARTAN aumentan en forma lineal y son casi proporcionales al incremento de la dosis en los rangos de dosis estudiadas (40 a 320 mg en el día). El factor de acumulación promedio es de 1.7. El clearance aparente de VALSARTAN luego de su administración oral es de aproximadamente 4,5 L/hora. La edad no altera el clearance aparente en pacientes con insuficiencia cardíaca.

## POSOLÓGIA. DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN

**Hipertensión arterial:** la dosis recomendada de DIAPRESAN es de 80 mg o 160 mg una vez por día, independientemente de la raza, la edad o el sexo. El efecto antihipertensivo se presenta dentro de las 2 semanas, y los efectos máximos se observan después de 4 semanas. En los pacientes cuya presión arterial no es adecuadamente controlada, la dosis diaria puede ser aumentada a un máximo de 320 mg o puede agregarse un diurético.

Los pacientes que requieren reducciones mayores de su presión arterial, pueden iniciar el tratamiento con una dosis más alta. DIAPRESAN puede ser utilizado en un rango de dosis de 80 mg a 320 mg diarios, administrados una sola vez al día.

DIAPRESAN puede administrarse asimismo con otros agentes antihipertensivos.

**Nota:** No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con alteración renal o en pacientes con insuficiencia hepática de origen no biliar y sin colestasis.

**Niños y adolescentes:** No se han establecido la seguridad y la eficacia de DIAPRESAN en niños y adolescentes (menores de 18 años).

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al VALSARTAN o a cualquiera de los excipientes de DIAPRESAN.

Embarazo (ver "Embarazo y Lactancia").

## ADVERTENCIAS

**Pacientes con depleción de sodio y/o volumen:** En pacientes con depleción severa de sodio y/o depleción de volumen, tales como aquellos que reciben dosis elevadas de diuréticos, puede producirse raramente hipotensión sintomática luego de la iniciación del tratamiento con DIAPRESAN. La depleción de sodio y/o de volumen debe ser corregida antes de dar comienzo al tratamiento con DIAPRESAN, por ejemplo, reduciendo la dosis del diurético.

Si se presenta hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y de ser necesario se le administrará una infusión intravenosa de solución salina normal. El tratamiento puede ser continuado una vez que la presión arterial se haya estabilizado.

**Estenosis de la arteria renal:** La administración de DIAPRESAN, por corto plazo a 12 pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal no indujo ningún cambio significativo en la hemodinamia renal, la creatinina sérica o en la urea sanguínea (BUN). Sin embargo, puesto que otras drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden incrementar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal, se recomienda realizar controles sobre ambos parámetros como medida de seguridad.

## PRECAUCIONES

**Personas de edad avanzada:** En personas de edad avanzada se ha observado una exposición sistémica algo mayor que en individuos jóvenes, pero no se ha demostrado que esto tenga alguna importancia clínica.

**Deterioro de la función renal:** No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con alteración renal. Sin embargo, no se dispone de información con respecto a casos severos (clearance de creatinina  $< 10$  ml/min), por lo que se aconseja precaución.

**Deterioro de la función hepática:** No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. El VALSARTAN se elimina mayormente en forma inalterada por vía biliar. Los pacientes con trastornos obstructivos biliares mostraron un menor clearance del VALSARTAN, por lo que se tendrá especial cuidado cuando se administre VALSARTAN a estos pacientes.

**Embarazo y lactancia:** Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, un riesgo para el feto no puede ser excluido. Se ha informado que la exposición in útero a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre causa daño y muerte del feto en desarrollo. Hubo informes de abortos espontáneos, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido cuando una mujer embarazada tomó VALSARTAN en forma inadvertida. Como sucede con cualquier droga que también actúa de manera directa sobre el SRAA, el DIAPRESAN no debe ser utilizado durante el embarazo. Si durante el tratamiento se detecta un embarazo, el DIAPRESAN debe ser suspendido tan pronto como sea posible.

Se desconoce si el VALSARTAN es excretado en la leche humana. No obstante, el VALSARTAN fue excretado en la leche de ratas amamantadoras, por lo que no es aconsejable emplear DIAPRESAN en madres que amamantan.

**Hallazgos de laboratorio:** En casos raros, el VALSARTAN puede asociarse con reducciones de la hemoglobina y el hematocrito. En experiencias clínicas controladas, el 0,8% y el 0,4% de los pacientes que recibieron DIAPRESAN mostraron reducciones significativas ( $> 20\%$ ) del hematocrito y la hemoglobina, respectivamente. En comparación el 0,1% de los pacientes que recibieron placebo mostró disminuciones tanto del hematocrito como de la hemoglobina. Se observó neutropenia en el 1,9% de los pacientes tratados con VALSARTAN respecto del 1,6% de los pacientes tratados con un inhibidor de la ECA. En estudios clínicos controlados se observaron incrementos significativos de la creatinina, el potasio y la bilirrubina total en suero en el 0,8%, el 4,4% y el 6% de los pacientes tratados con VALSARTAN, respectivamente, contra el 1,6%, el 6,4% y el 12,9% de aquellos tratados con un inhibidor de la ECA.

No es necesario un monitoreo especial de los parámetros de laboratorio en los pacientes con hipertensión esencial que reciben tratamiento con DIAPRESAN. En estudios clínicos en insuficiencia cardíaca, se observaron aumentos de más del 50% en el nitrógeno ureico (BUN) en el 16,6% de los pacientes tratados con VALSARTAN en comparación con el 6,3% de los pacientes tratados con placebo.

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias:** Tal como sucede con otros agentes antihipertensivos, se aconseja tener precaución cuando se conduzcan vehículos o se operen maquinarias.

**Interacciones:** No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica. Los fármacos que se han estudiado en las experiencias clínicas comprenden la cimetidina, la warfarina, la furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la hidroclorotiazida, la amlodipina y la glibenclámda.

Puesto que el VALSARTAN no es metabolizado en grado significativo, no son de inducción metabólica o de inhibición del sistema del citocromo P450. Si bien el VALSARTAN presenta una alta ligadura a proteínas plasmáticas, los estudios *in vitro* no han demostrado ninguna interacción a este nivel con un rango de moléculas que comparten una alta ligadura proteica, tales como el diclofenac, la furosemida o la warfarina.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ej.: espirolactona, amilorida, triamtereno) y suplementos de potasio. Si esta medicación concomitante es considerada necesaria se aconseja tener precaución, ya que el VALSARTAN podría incrementar la potasemia.



#### REACCIONES ADVERSAS

En las experiencias controladas con placebo que comprendieron a 2.316 pacientes tratados con DIAPRESAN, la droga mostró una incidencia global de eventos adversos comparable con la del placebo. La fase de extensión de un estudio abierto a 6 meses de seguimiento que incluyó 642 pacientes con hipertensión tratados con VALSARTAN 320 mg mostró una incidencia de eventos adversos comparable con la observada en los estudios controlados con placebo. El siguiente cuadro de eventos adversos se basa en diez estudios controlados con placebo en pacientes tratados con diversas dosis de VALSARTAN (10-320 mg) por hasta 12 semanas. De los 2.316 pacientes, 1.281 y 660 recibieron 80 y 160 mg, respectivamente. En ninguno de los eventos adversos la incidencia pareció relacionarse con la dosis o la duración del tratamiento; en consecuencia se agruparon todos los eventos que tuvieron lugar bajo todas las dosis de VALSARTAN. La incidencia de estos eventos tampoco mostró asociación con el sexo, la edad o la raza. Se incluyen en el cuadro todas las experiencias adversas que presentaron una incidencia de 1% o más en el grupo de tratamiento con DIAPRESAN, independientemente de su asociación causal con la droga en estudio. También se incluyen las reacciones adversas a la droga de los informes postmarketing en pacientes hipertensos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$ ),  $< 1/10$ ; poco común ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 1

<b>Infecciones e infestaciones</b>	Común: Infecciones virales Poco común: Infección del tracto respiratorio superior, Faringitis, sinusitis Muy rara: Rinitis
<b>Enfermedades hematológicas y linfáticas</b>	Común: Neutropenia Muy rara: Trombocitopenia
<b>Sistema inmunológico</b>	Muy rara: Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
<b>Trastornos del oído y laberínticos</b>	Poco común: Vértigo
<b>Trastornos vasculares</b>	Raro: Vasculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastiales</b>	Poco común: Tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Poco común: Diarrea, dolor abdominal
<b>Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo</b>	Muy raro: Rash, prurito
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Poco común: Dolor de espalda Muy raro: Artralgia, mialgia
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>	Poco común: Fatiga, astenia, edema
<b>Trastornos psiquiátricos:</b>	Poco común: Insomnio, disminución de la libido



#### SOBREDOSIFICACIÓN

Si bien no existen experiencias de sobredosis con DIAPRESAN, el principal signo que podría esperarse es la hipotensión marcada. Si la ingestión es reciente se deberá inducir el vómito. De otra forma, el tratamiento usual sería la infusión intravenosa de solución salina normal. Es improbable que el VALSARTAN sea removido por hemodiálisis. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6686 / 2247 Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115 Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

#### PRESENTACIONES

**Diapresan 80-160:** Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente. Variación admitida entre 15°C y 30°C.  
No retirar del envase hasta el momento de su uso.  
Mantener fuera del alcance de los niños.

Fecha de última revisión: 26/07/11

Industria Argentina  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 56.373.  
Producido por Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Buenos Aires.  
Director Técnico: Germán Fernández Otero, Farmacéutico.

 **Montpellier**

A-43-89  
Código A'

