

Nº Ref.:MT686677/15

GZR/JMC/shl

**RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 14834/15**

Santiago, 27 de agosto de 2015

**VISTO ESTOS ANTECEDENTES:** la solicitud de D. Rodrigo Aquiles Jara Morales, Responsable Técnico y D. Joao Marques Simoes, Representante Legal de Laboratorios Andrómaco S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT686677, de fecha de 30 de julio de 2015, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg (VALSARTAN), Registro Sanitario Nº F-21658/15;

**CONSIDERANDO:**

**PRIMERO:** que, mediante la presentación de fecha 30 de julio de 2015, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-21658/15 del producto farmacéutico DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg (VALSARTAN).

**SEGUNDO:** que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2015073092305222, emitido por Tesorería General de la República con fecha 30 de julio de 2015; y

**TENIENDO PRESENTE:** las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

**R E S O L U C I Ó N**

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg (VALSARTAN)**., registro sanitario Nº F-21658/15, concedido a Laboratorios Andrómaco S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

**Q.F. XIMENA GONZÁLEZ FRUGONE**

**JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

**DISTRIBUCIÓN:**  
INTERESADO  
UCD





FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO:

Dosara comprimidos recubiertos 80 mg

2.- COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO:

Conforme a la última fórmula aprobada en el registro

Cada comprimido de Dosara comprimidos recubiertos 80 mg contiene:

Valsartán 80 mg

Contiene aproximadamente 100 mg de lactosa.

Para detalle de la composición completa ver sección 6.1.

3.- FORMA FARMACEUTICA:

Bioequivalencia: El producto farmacéutico Dosara comprimidos recubiertos 80 mg, Reg. ISP N° F-21658 /15 ha demostrado equivalencia terapéutica.

Comprimidos recubiertos redondos color damasco, biconvexos, color damasco, marcados por un lado con el numero "80" y con una letra "J" por el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca (clases II-IV de la NYHA) en adultos que reciben tratamientos habituales con diuréticos, digitálicos o bien inhibidores de la enzima angiotensina (ECA) o bien betabloqueantes, pero no ambos, no siendo obligatorio que el paciente esté recibiendo todos estos tratamientos habituales. Indicado para mejorar la supervivencia después de un infarto de miocardio en pacientes con un estado clínico estable pero con signos, síntomas, o hallazgos radiológicos de insuficiencia ventricular izquierda o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

4.2. Posología y forma de administración

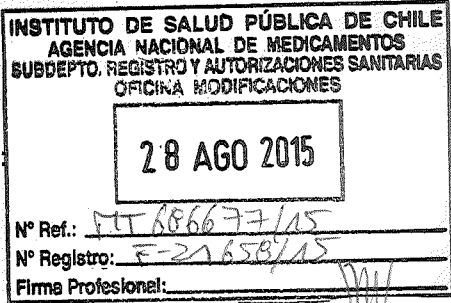
Posología

Hipertensión.

La dosis de inicio recomendada de valsartán 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. Dosara comprimidos recubiertos puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos.

Infarto de miocardio reciente

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

REF.: MT686677/15

REG. ISP N° F-21658/15

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

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

Dosara comprimidos recubiertos puede utilizarse en pacientes tratados con otras terapias para el post-infarto de miocardio, p.ej. trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, estatinas y diuréticos. No se recomienda la combinación con inhibidores de la ECA (ver secciones 4.4. y 5.1.).

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

**Insuficiencia cardíaca**

La dosis de inicio recomendada de valsartán 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.

Dosara comprimidos recubiertos puede administrarse junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca. No obstante, no se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y Dosara comprimidos recubiertos (ver secciones 4.4. y 5.1.). La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca 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 (ver secciones 4.4 y 5.2).

**Insuficiencia hepática**

Valsartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg.

**Población pediátrica**

No se recomienda la administración de Valsartán a menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

**Método de administración**

Valsartán comprimidos recubiertos puede tomarse con independencia de las comidas y debe administrarse con agua.

**4.3. Contraindicaciones**

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

- Valsartán está contraindicado en aquellos pacientes que son sensibles a cualquiera de los componentes de la formulación de Dosara.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- No administrar en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.
- En pacientes con diabetes tipo II, está contraindicada la coadministración de bloqueadores de los receptores de angiotensina, incluido Dosara, o de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), con aliskireno.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Este medicamento debe ser utilizado con precaución en pacientes con estenosis arterial renal bilateral o estenosis de la arteria renal de un riñón solitario, ya que puede aumentar los valores de urea y creatinina sérica, de la misma forma en que otras drogas afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej.: inhibidores de la ECA), aunque la creatinina sérica vuelve a la normalidad al continuar el tratamiento, en algunos casos puede producir oliguria, azotemia progresiva (acumulación de productos de desecho nitrogenados en el torrente sanguíneo) e insuficiencia renal.

Se debe administrar con precaución en pacientes con hipovolemia o hiponatrémicos y pacientes que ingieren altas dosis de diuréticos, la depleción del volumen intravascular puede aumentar el riesgo de una hipotensión sintomática, ésta depleción se debe corregir antes de comenzar el tratamiento con valsartán.

En pacientes con insuficiencia renal no es necesario ajustar la dosis, pero como no se dispone de información en insuficiencia grave, se aconseja tener precaución en su administración.

En pacientes con función hepática tampoco es necesario ajustar la dosis, dado que valsartán se elimina principalmente por la bilis hay que tener precaución en pacientes con problemas de obstrucción biliares.

Pacientes con insuficiencia cardíaca que toman valsartán pueden presentar una hipotensión sintomática por lo que debe administrarse con cautela en esos pacientes.

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej.: inhibidores de la ECA), los individuos susceptibles pueden presentar cambios en la función renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de ECA y antagonistas del receptor de angiotensina puede producir oliguria, azotemia progresiva (acumulación de productos de desecho nitrogenados en el torrente sanguíneo) e insuficiencia renal o muerte.

No es recomendable el uso de valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca, cuando es manejada por la asociación de un inhibidor de la ECA, un beta bloqueador y un antagonista del receptor de angiotensina II.

#### 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.). Seguimiento de potasio debe llevarse a cabo según corresponda.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

REF.: MT686677/15

REG. ISP N° F-21658/15

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 10$  ml/min. Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $< 10$  ml/min y pacientes sometidos a diálisis, por lo que Dosara comprimidos recubiertos debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, Dosara comprimidos recubiertos debe utilizarse con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2).

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

Estenosis de la arteria renal

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

La administración a corto plazo de Dosara comprimidos recubiertos 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, se recomienda monitorizar la función renal cuando se trata a estos pacientes con Dosara comprimidos recubiertos.

Trasplante renal

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

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con Valsartán ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

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

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con un Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Infarto de miocardio reciente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

La combinación de captopril y valsartán no ha demostrado ningún beneficio clínico adicional; en cambio se observó un aumento del riesgo de acontecimientos adversos en comparación con el tratamiento con los respectivos principios activos en monoterapia (ver secciones 4.2 y 5.1.). Por lo tanto, no se recomienda la combinación de valsartán con un inhibidor de la ECA.

Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes después de un infarto de miocardio.

La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio deberá incluir siempre una valoración de la función renal (ver sección 4.2.).

El uso de Valsartán en pacientes después de un infarto de miocardio suele dar lugar a una cierta reducción de la presión arterial. No obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada (ver sección 4.2.).

#### Insuficiencia cardiaca

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y Valsartán no ha demostrado ningún beneficio clínico (ver sección 5.1.). 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 (ver sección 4.2.).

El uso de Valsartán 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 (ver sección 4.2.).

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

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Valsartán si se administra en forma concomitante con otros fármacos antihipertensivos y diuréticos, puede incrementar los efectos hipotensores, por lo que requiere de un ajuste en la dosis cuando se requiere de su asociación.

No se han identificado interacciones significativas cuando valsartán ha sido administrado conjuntamente con cimetidina, furosemida, atenolol, indometacina, glibenclamida, digoxina, hidroclorotiazida o warfarina.

Valsartán no es metabolizado por el citocromo P450 y no tiene efecto en las enzimas relacionadas, por lo que no se esperan interacciones con drogas que actúen en ese nivel.

El efecto antihipertensivo puede ser potenciado por otros fármacos antihipertensivos. La biodisponibilidad de valsartán no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

El uso simultáneo de diuréticos ahorradores de potasio (ej.: espironolactona), suplementos de potasio o sustitutos salinos que contengan potasio pueden incrementar el potasio sérico y en insuficiencia cardíaca, la creatinina sérica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

REF.: MT686677/15

REG. ISP N° F-21658/15

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

Uso concomitante no recomendado con Litio

Aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad han sido reportados durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA. Debido a la falta de experiencia con el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización los niveles séricos de litio.

Se requiere precaución con el uso concomitante de:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos.

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con los AINEs, puede ocurrir la atenuación del 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.

Población pediátrica

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

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de los ARAII está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia); ver también sección 5.3. "Datos preclínicos sobre seguridad".

Si se produce una exposición a los ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

Dosara comprimidos recubiertos no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Como ocurre con todos los antihipertensivos se recomienda realizar estas actividades con cautela ante el riesgo de caídas bruscas de la tensión arterial que puede afectar la capacidad del estado de alerta del individuo a la conducción de vehículos o al manejo de maquinaria peligrosa.

#### **4.8 Reacciones adversas**

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

Las reacciones adversas reportadas han sido <1%.

Valsartán es en general bien tolerado, los efectos adversos son leves y transitorios:

- Cefalea
- Mareos
- Nauseas
- Infección viral
- Infección al tracto respiratorio
- Dolor de espalda
- Tos
- Rinitis
- Sinusitis
- Faringitis
- Bronquitis
- Diarrea
- Vómitos
- Fatiga
- Dolor abdominal
- Artralgia
- Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia.
- Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
- Aumento del potasio sérico, hiponatremia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

REF.: MT686677/15

REG. ISP N° F-21658/15

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

- 
- Vértigo
  - Vasculitis
  - La elevación de los valores de la función hepática incluyendo aumento de la bilirrubina sérica.
  - Angioedema, erupción cutánea, prurito
  - Mialgia
  - La insuficiencia renal y el deterioro, la elevación de la creatinina sérica.
  - Hiperpotasemia
  - Insuficiencia cardíaca
  - Hipotensión, hipotensión ortostática
  - Insuficiencia renal aguda
  - Aumento de Nitrógeno ureico en sangre.
  - Astenia

Estas reacciones no están asociadas a la dosis, edad o sexo.

En cuanto a los parámetros clínicos, se puede producir un aumento pequeño en los niveles de urea en la sangre, disminución de la hemoglobina y el hematocrito, aumento del potasio sérico, creatinina sérica y bilirrubina, pero rara vez de importancia clínica.

Población pediátrica

Hipertensión

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

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

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en 90 niños de 1 a 6 años de edad, que fue seguido de una extensión abierta de un año, se observaron dos muertes y casos aislados de marcadas elevaciones de las transaminasas hepáticas. Estos casos se presentaron en una población con comorbilidades importantes.

No se ha establecido una relación causal con Valsartán. En un segundo estudio en el que se aleatorizaron 75 niños de 1 a 6 años de edad, no se produjeron elevaciones significativas de las transaminasas hepáticas o muertes, con el tratamiento con valsartán.

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

El perfil de seguridad observado en estudios clínicos controlados en pacientes adultos después de un infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca es diferente del perfil general de seguridad observado en pacientes hipertensos. Esto puede tener relación con la enfermedad subyacente de los pacientes. Las RAs que tuvieron lugar en pacientes adultos

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

tras un infarto de miocardio y/o en pacientes con insuficiencia cardiaca se enumeran a continuación:

#### 4.9 Sobredosis

Una dosis excesiva puede provocar las siguientes manifestaciones:

- Hipotensión y vértigo
- Mareos
- Taquicardia
- Bradicardia, por estímulo vagal parasimpático

Tratamiento:

Si se produce una hipotensión sintomática, se debe establecer un tratamiento sintomático y monitoreo de los signos vitales.

El paciente debe ser colocado en posición supina con las piernas elevadas. Si esto es suficiente, se debe aumentar el volumen plasmático, con infusión de solución salina isotónica. Pueden administrarse fármacos simpaticomiméticos si los métodos descritos no son suficientes.

Valsartán no se puede extraer por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT<sub>1</sub>, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT<sub>1</sub> con valsartán pueden estimular al receptor AT<sub>2</sub> que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT<sub>1</sub>. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT<sub>1</sub> y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT<sub>1</sub> que por el receptor AT<sub>2</sub>. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular.

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

#### Hipertensión

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

La administración de Dosara comprimidos recubiertos 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 Dosara comprimidos recubiertos no se ha asociado a fenómenos de hipertensión de rebote ni a otros acontecimientos clínicos adversos.

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

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

Infarto de miocardio reciente

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

Valsartán fue tan eficaz como el captopril en reducir la mortalidad por cualquier causa después de un infarto de miocardio. La mortalidad por cualquier causa fue similar en los grupos de valsartán (19,9%), captopril (19,5%) y valsartán + captopril (19,3%). La combinación de valsartán y captopril no añadió ningún beneficio adicional a captopril solo. No se observó diferencia entre valsartán y captopril en la mortalidad por cualquier causa en función de la edad, sexo, raza, terapias basales o enfermedad subyacente. Valsartán también fue eficaz para prolongar el tiempo hasta que se produce mortalidad de causa

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

cardiovascular y reducir la mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio recurrente, paro cardíaco con maniobras de resucitación eficaces y accidente cerebrovascular no mortal (criterio de valoración secundario compuesto).

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

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

#### Insuficiencia cardíaca

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

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

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

En pacientes que recibieron un inhibidor de la ECA sin un betabloqueante, la mortalidad por cualquier causa fue similar ( $p = \text{NS}$ ) en los grupos de valsartán (21,8%) y placebo (22,5%). El riesgo compuesto de mortalidad y morbilidad se redujo significativamente en un

REF.: MT686677/15

REG. ISP N° F-21658/15

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

18,3% (IC del 95%: 8% al 28%) con valsartán en comparación con el placebo (31,0% frente al 36,3%).

En la población total de Val-HeFT, los pacientes tratados con valsartán mostraron una mejoría significativa en la clase de la NYHA y en los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, entre ellos disnea, fatiga, edema y estertores, en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con valsartán presentaron una mejor calidad de vida, como demostró el cambio en la puntuación del Minnesota Living with Heart Failure desde la medida basal hasta la medida final del estudio en comparación con placebo.

La fracción de eyección en los pacientes tratados con valsartán aumentó significativamente y el DDIV se redujo significativamente desde la situación basal hasta la situación final del estudio en comparación con el placebo.

**5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Absorción:

Tras la administración oral de valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán 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 valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por tanto valsartán puede administrarse con o sin comida.

Distribución:

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

Biotransformación:

Valsartán no se biotransforma mucho, puesto que sólo 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 valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Excreción:

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

Valsartán se elimina principalmente por excreción biliar en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y por vía renal en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis), en su mayor parte como compuesto inalterado. Tras su administración intravenosa, el aclaramiento plasmático es de 2 l/h aproximadamente, y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

En pacientes con insuficiencia cardíaca:

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

Como cabe esperar de un fármaco cuyo aclaramiento renal representa únicamente el 30% del aclaramiento plasmático total, no se observa correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán. Por consiguiente, no se precisa ningún ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 10 ml/min). Actualmente no existe experiencia acerca del uso seguro en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis, por lo que valsartán debe utilizarse con precaución en dichos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4.).

Valsartán presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas y no es probable que se elimine mediante diálisis.

Insuficiencia hepática

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se elimina en la bilis, principalmente de forma inalterada.

Valsartán no sufre una biotransformación significativa. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se observó una duplicación de la exposición (AUC) en comparación con los sujetos sanos. No obstante, no se observó correlación entre la concentración plasmática de valsartán y el grado de alteración de la función hepática. Valsartán no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

**5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico, no revelan ningún riesgo específico para el hombre.

En ratas, dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia (ver sección 4.6). Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento de la urea plasmática e hiperplasia tubular renal y

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

REF.: MT686677/15

REG. ISP N° F-21658/15

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

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

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

**6. DATOS FARMACÉUTICOS**

**6.1 Composición**

**Dosara comprimidos recubiertos 80 mg**

Valsartán 80 mg

Excipientes

Celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa anhidra, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, c.s.

**6.2 Incompatibilidades**

Ninguna.

**6.3 Período de eficacia.**

Según lo aprobado en el registro sanitario

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters OPA/Alu/PVC / Aluminio termosellable impreso, en estuche de cartulina impreso y estucado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DOSARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

---

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Cualquier producto que no se utilice o material de basura deberá ser desechado de acuerdo con los requerimientos legales.

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Andromaco S.A.  
Av.Quilin 5273, Peñalolén Santiago de Chile  
Teléfono (562) 2 594 8000  
contacto@andromaco.cl



