

Departamento de Registro Farmacéutico

DIOVAN®

(valsartán)

40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg, comprimidos recubiertos

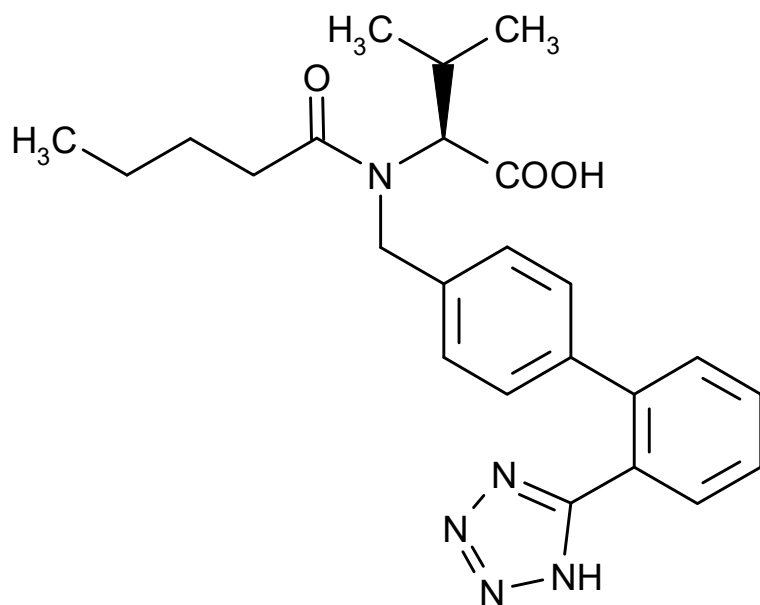
Monografía Terapéutica

Autor del IPL:	Lalitha Tholeti
Autor de la CDS:	Sriram Narayanan
Aprobación por el GLC:	1 de diciembre de 2020
Fecha de entrada en vigor:	1 de febrero de 2021
N.º de referencia:	No aplicable
Versión del documento:	Última

Diovan®

Antagonistas de la angiotensina II.

ESTRUCTURA QUÍMICA



NOMBRE QUÍMICO

Fórmula empírica:

C₂₄H₂₉N₅O₃

Nombre químico:

(S)-N-Valeril-N-[(2'-(1H-tetrazol-5il)-bifenil-4-il)-metil]-valina

CODIGO ATC

C09CA03

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

Comprimidos recubiertos

Diovan 40 mg: comprimidos de color amarillo, ovalados, con bordes biselados y una ranura en una cara, con la marca «DO» en relieve hundido en la cara ranurada y «NVR» en la cara opuesta. La ranura en una de las caras de los comprimidos recubiertos de Diovan 40 mg sirve para dividir el comprimido en dosis iguales.

Diovan 80 mg: comprimidos de color rojo pálido, redondos, con bordes biselados y una ranura en una cara, con la marca «D/V» en relieve hundido en la cara ranurada y «NVR» en la cara opuesta.

Diovan 160 mg: comprimidos de color anaranjado grisáceo, ovalados y con una ranura en una cara, con la marca «DX/DX» en relieve hundido en la cara ranurada y «NVR» en la cara opuesta.

Diovan 320 mg: comprimidos de color violeta grisáceo oscuro, ovalados y con bordes biselados, con la marca «DXL» en relieve hundido una cara y «NVR» en la cara opuesta.

La ranura en una de las caras de los comprimidos recubiertos de Diovan 80 mg, 160 mg o 320 mg solo sirve para facilitar la división del comprimido y que sea más fácil ingerirlo, y no para dividirlo en dosis iguales.

La apariencia de los comprimidos puede variar de un país a otro. Algunas dosis farmacéuticas puede que no estén disponibles en todos los países.

Sustancia activa

Cada comprimido contiene 40, 80, 160 o 320 mg de valsartán.

Excipientes

Comprimidos: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 8000, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172; solo en los comprimidos de 40, 160 y 320 mg), óxido de hierro marrón (mezcla de óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro, solo en los comprimidos de 320 mg).

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar de un país a otro.

INDICACIONES

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión (arterial).

Insuficiencia cardíaca

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca (clases II-IV de la NYHA) en adultos que reciben tratamientos habituales con diuréticos, digitálicos y o bien inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bien betabloqueantes, pero no ambos; no es obligatorio que el paciente esté recibiendo todos estos tratamientos habituales.

Diovan reduce la morbilidad en estos pacientes, fundamentalmente disminuyendo las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Asimismo, en comparación con el placebo, Diovan frena la evolución de la insuficiencia cardíaca, mejora la clasificación de la escala funcional de la NYHA, la fracción de expulsión y los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, así como la calidad de vida (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio

Diovan está indicado para mejorar la supervivencia después de un infarto de miocardio en adultos con un estado clínico estable pero con signos, síntomas o hallazgos radiológicos de insuficiencia ventricular izquierda o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población adulta

Hipertensión

La dosis recomendada de Diovan es de un comprimido recubierto de 80 mg una vez al día, independientemente de la raza, la edad o el sexo biológico del paciente. El efecto antihipertensor es ya considerable a las 2 semanas de comenzar el tratamiento y alcanza su máximo a las 4 semanas. Cuando no se logre controlar adecuadamente la tensión arterial puede aumentarse la dosis diaria a un comprimido recubierto de 320 mg o añadir un diurético.

Diovan también puede administrarse junto con otros antihipertensores.

Insuficiencia cardíaca

La dosis inicial recomendada de Diovan es de un comprimido recubierto de 40 mg dos veces al día. Esta debe aumentarse a 80 mg y luego a 160 mg dos veces al día hasta llegar a la dosis más alta que tolere el paciente. Debe estudiarse la pertinencia de reducir la dosis de los diuréticos coadministrados. La dosis máxima diaria administrada por vía oral en ensayos clínicos ha sido de 320 mg repartidos en varias tomas.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir una valoración de la función renal.

Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio

El tratamiento puede iniciarse 12 horas después del infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de valsartán de 20 mg dos veces al día, el tratamiento debe ajustarse a un comprimido recubierto de 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas posteriores. La dosis inicial se obtiene dividiendo un comprimido de 40 mg.

La dosis máxima ideal es de 160 mg dos veces al día. En general, se recomienda que a las dos semanas de iniciar el tratamiento, el paciente haya llegado a la dosis de 80 mg dos veces al día y que a los tres meses esté recibiendo la dosis máxima ideal, en función de la tolerabilidad al valsartán observada durante el ajuste posológico. En caso de hipotensión sintomática o disfunción renal, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis.

El valsartán puede usarse junto con otros tratamientos administrados después de un infarto de miocardio, como trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes o vastatinas.

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

NOTA válida para todas las indicaciones: no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal o con disfunción hepática que no sea de origen biliar y no se acompañe de colestasis.

Uso en niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de Diovan no se han establecido en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Modo de administración

Comprimidos recubiertos: Diovan puede tomarse a un horario diferente del de las comidas, y debe administrarse con agua.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al valsartán o a cualquiera de los excipientes de Diovan.

Embarazo (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Uso simultáneo de antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) –como Diovan– o de IECA con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo II (véase el subapartado Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno del apartado INTERACCIONES).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pacientes con hiponatremia o hipovolemia

En casos raros, los pacientes con hiponatremia o hipovolemia severas, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Diovan. Tanto la hiponatremia como la hipovolemia deben corregirse antes de empezar el tratamiento con Diovan, por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.

Si apareciese hipotensión, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si fuera necesario, se le administrará una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede reanudarse una vez que se haya estabilizado la tensión arterial.

Pacientes con estenosis de la arteria renal

La administración de Diovan durante un breve periodo a doce pacientes con hipertensión arterial renovascular secundaria a una estenosis unilateral de la arteria renal no modificó en un grado significativo la hemodinámica renal, la creatinina sérica ni el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Sin embargo, dado que otros fármacos que afectan el sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRAA) pueden elevar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal, por seguridad se recomienda vigilar ambos parámetros.

Pacientes con disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, se carece de datos en casos severos (depuración de creatinina <10 ml/min), por lo que se recomienda precaución.

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como Diovan– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal severa (FG <30 ml/min) (véase el subapartado Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno del apartado INTERACCIONES).

Pacientes con disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática. El valsartán se elimina en su mayor parte inalterado en la bilis, y su depuración es menor en los pacientes con trastornos obstructivos biliares (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se recomienda tomar precauciones particulares al administrar el valsartán a pacientes con trastornos obstructivos biliares.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio

En los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio es frecuente que Diovan cause una cierta reducción de la tensión arterial, pero normalmente no se observa hipotensión sintomática persistente que obligue a interrumpir el tratamiento siempre y cuando se respeten las instrucciones posológicas.

Al comenzar el tratamiento debe procederse con precaución en los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Debido a la inhibición del SRAA, pueden ocurrir alteraciones de la función renal en personas predispuestas. En los pacientes con insuficiencia cardíaca severa cuya función renal podría depender de la actividad del SRAA, el tratamiento con IECA o con ARA se ha asociado con oliguria o hiperazoemia progresiva y, en casos raros, con insuficiencia renal aguda o muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio debe incluir siempre un análisis de la función renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca se debe tener precaución al usar una triterapia compuesta por un IECA, un betabloqueante y el valsartán (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Angioedema

Se han registrado casos de angioedema, con afectación de la laringe y la glotis y consiguiente obstrucción de las vías respiratorias o hinchazón del rostro, los labios, la faringe o la lengua en pacientes tratados con valsartán, algunos de los cuales tenían antecedentes de angioedema con otros fármacos, como los IECA. En los pacientes que presenten angioedema se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Diovan y no volver a administrar el medicamento.

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA)

Se requiere cautela a la hora de administrar simultáneamente ARA –como Diovan– con otros bloqueantes del SRA, como los IECA o el aliskireno (véase el subapartado Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno del apartado INTERACCIONES).

REACCIONES ADVERSAS

En los ensayos clínicos comparativos realizados en adultos hipertensos, la incidencia total de reacciones adversas (RA) fue similar a la registrada con el placebo y concordante con la farmacología del valsartán. La incidencia de RA no guardó relación con la dosis o la duración del tratamiento, y tampoco se asoció con el sexo biológico, la edad o la raza.

En la Tabla 1 a continuación se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema las RA notificadas en ensayos clínicos y después de la comercialización, así como las RA relacionadas con análisis clínicos.

Las RA se clasifican por orden de frecuencia decreciente, aplicando la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10\,000$), incluidos los casos aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Las reacciones adversas correspondientes a la experiencia posterior a la comercialización y a los análisis clínicos no pueden clasificarse en una categoría de frecuencia específica, por lo que se consideran «de frecuencia desconocida».

Hipertensión

Tabla 1 Reacciones adversas en la hipertensión

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
De frecuencia desconocida	Hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
De frecuencia desconocida	Potasio elevado en sangre
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	
De frecuencia desconocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
De frecuencia desconocida	Prueba de función hepática anormal, incluida bilirrubina elevada en sangre
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
De frecuencia desconocida	Angioedema, dermatitis ampollosa, erupción, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
De frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
De frecuencia desconocida	Insuficiencia renal y alteración renal, creatinina elevada en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Infrecuentes	Fatiga

También se han observado los eventos siguientes durante los ensayos clínicos efectuados en pacientes hipertensos, con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: artralgia, astenia, dolor de espalda, diarrea, mareo, cefalea, insomnio, libido disminuida, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones víricas.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio

Los ensayos clínicos comparativos realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio han mostrado un perfil toxicológico distinto al general observado en los pacientes hipertensos, lo cual podría relacionarse con la enfermedad subyacente del paciente. Las RA observadas en pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio se enumeran en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2 Reacciones adversas en la insuficiencia cardíaca o tras un infarto de miocardio

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
De frecuencia desconocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Infrecuentes	Hiperpotasemia [#]
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo, mareo ortostático
Infrecuentes	Síncope, cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática
De frecuencia desconocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepato biliares	
De frecuencia desconocida	Prueba de función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Angioedema
De frecuencia desconocida	Dermatitis ampollosa, erupción, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
De frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Insuficiencia y alteración renales
Infrecuentes	Insuficiencia renal aguda, creatinina elevada en sangre
De frecuencia desconocida	Urea elevada en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	

Infrecuentes	Astenia, fatiga
--------------	-----------------

Potasio elevado en sangre (de frecuencia desconocida): notificado después de la comercialización.

También se han observado los siguientes eventos durante ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca o que habían sufrido un infarto de miocardio, independientemente de la asociación causal con el fármaco del estudio: artralgia, dolor abdominal, dolor de espalda, insomnio, libido disminuida, neutropenia, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones víricas.

INTERACCIONES

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno: El uso simultáneo de ARA –como Diovan– con otros fármacos que actúan sobre el SRA se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciben Diovan junto con otros fármacos que actúan en el SRA (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En pacientes con disfunción renal severa ($FG < 30$ ml/min) debe evitarse la coadministración de ARA –incluido Diovan– o de IECA con el aliskireno (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En pacientes con diabetes de tipo II, está contraindicada la coadministración de ARA –incluido Diovan– o de IECA con el aliskireno (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Potasio: La coadministración de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan u otros fármacos capaces de incrementar las concentraciones de potasio (heparina, etc.) puede aumentar el potasio sérico y, en pacientes con insuficiencia cardíaca, la creatinina sérica. Si se considera necesario administrarlos junto con Diovan, es aconsejable supervisar el potasio sérico.

Antinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensor. Por otra parte, en los ancianos y en los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de antagonistas de la angiotensina II y AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda supervisar la función renal al iniciar o modificar el tratamiento en los pacientes que están recibiendo valsartán y AINE de manera concomitante.

Litio: Durante la administración simultánea de litio con IECA o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (como Diovan) se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica del litio y de la toxicidad por litio. En consecuencia, en caso de coadministración se recomienda una estricta supervisión de las concentraciones séricas de litio. Si se administra además un diurético, Diovan podría elevar aún más el riesgo de toxicidad por litio.

Transportadores: Los resultados de un estudio *in vitro* con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de entrada OATP1B1 y del transportador hepático de salida MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de entrada (p. ej., rifampicina, ciclosporina) o del transportador de salida (p. ej., ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al valsartán.

No se han observado interacciones farmacológicas de trascendencia clínica. Los compuestos que se han estudiado en los ensayos clínicos son la cimetidina, la warfarina, la furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la hidroclorotiazida, el amlodipino y la glibenclamida.

Dado que el valsartán no se metaboliza en una proporción significativa, no se prevé que vaya a dar lugar a interacciones farmacológicas de trascendencia clínica en forma de inducciones o inhibiciones metabólicas del sistema del citocromo P450. Aunque el valsartán se une considerablemente a las proteínas plasmáticas, los estudios *in vitro* no han revelado ninguna interacción a este nivel con una serie de moléculas que también muestran un alto grado de unión a las proteínas, como el diclofenaco, la furosemida y la warfarina.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Diovan no debe utilizarse durante el embarazo (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). Habida cuenta del modo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede descartar que existan riesgos para el feto. Se ha descrito que la exposición intrauterina a los IECA —una clase específica de fármacos que actúan sobre el SRAA— durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo provoca en el feto lesiones y muerte. Además, análisis retrospectivos indican que el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo se asocia a un riesgo de anomalías congénitas. En embarazadas que tomaron valsartán por accidente se han descrito casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal neonatal. Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento, se debe suspender la administración de Diovan lo antes posible (véase el apartado Datos en animales).

Consideraciones clínicas

Riesgo embriofetal o materno asociado a enfermedades

La hipertensión durante el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones durante el parto (p. ej., necesidad de cesárea y hemorragia puerperal). La hipertensión aumenta el riesgo fetal de retraso del desarrollo intrauterino y muerte intrauterina.

Riesgo fetal o neonatal

La presencia de oligohidramnios en embarazadas que en el segundo y tercer trimestre de embarazo toman fármacos que afectan el sistema renino-angiotensínico puede dar lugar a una

disminución de la función renal fetal, que provoca anuria e insuficiencia renal; hipoplasia pulmonar fetal; deformaciones óseas (incluida hipoplasia craneal); hipotensión y muerte.

En caso de exposición accidental a un tratamiento con ARA, se debe considerar la monitorización fetal pertinente.

Los lactantes de madres que hayan recibido tratamiento con ARA deben ser objeto de vigilancia estrecha por si apareciera una hipotensión.

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad materna en las ratas que recibieron dosis de valsartán de 600 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 18 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso) y en los conejos que recibieron dosis de 10 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 0,6 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso). No hubo indicios de toxicidad materna ni fetotoxicidad en ratones hasta una dosis de 600 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 9 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso).

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se sabe si el valsartán pasa a la leche materna humana. El valsartán pasa a la leche de las ratas lactantes. En consecuencia se desaconseja el uso de Diovan durante la lactancia.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRAA), Diovan no debe utilizarse en mujeres que tengan previsto quedarse embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban fármacos que actúan sobre el SRAA deben advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas acerca del riesgo que comportan dichos fármacos durante la gestación.

Infertilidad

Se carece de información sobre los efectos de Diovan en la fecundidad humana. Los estudios en ratas no han revelado efectos sobre la fecundidad por parte del valsartán (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

Una sobredosis de Diovan puede ocasionar hipotensión acentuada que podría conducir a un descenso del nivel de consciencia y a un colapso circulatorio o *shock*. Si la ingestión es reciente debe inducirse el vómito. En caso contrario, el tratamiento habitual es una infusión i.v. de solución fisiológica.

Es poco probable que se pueda eliminar el valsartán por hemodiálisis.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinámica

La hormona activa del SRAA es la angiotensina II, que se sintetiza a partir de la angiotensina I por la acción de la ECA. La angiotensina II se une a receptores específicos situados en las membranas celulares de diversos tejidos. Tiene efectos fisiológicos muy diversos, en particular participa directa e indirectamente en la regulación de la tensión arterial. Por ser un vasoconstrictor potente, la angiotensina II provoca una respuesta vasotensora directa. Además, favorece la retención de sodio y estimula la secreción de aldosterona.

Diovan (valsartán) es un antagonista oral potente y específico del receptor de la angiotensina II. Actúa preferentemente sobre el subtipo de receptor AT₁, que es responsable de los efectos conocidos de la angiotensina II. La elevación de las concentraciones plasmáticas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT₁ con valsartán puede estimular el receptor AT₂ no bloqueado, lo que contrarresta el efecto del receptor AT₁. El valsartán no presenta actividad agonista parcial en el receptor AT₁ y tiene una afinidad mucho mayor por el receptor AT₁ que por el AT₂ (unas 20 000 veces mayor).

El valsartán no inhibe la ECA, también conocida como cininasa II, que transforma la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiginina. Al carecer de efectos sobre la ECA y no potenciar la bradiginina ni la sustancia P, no es probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien a tos. En los ensayos clínicos comparativos de valsartán con un IECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor ($p < 0,05$) en los pacientes tratados con valsartán que en los que recibieron el IECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico de pacientes que habían experimentado tos seca durante un tratamiento con IECA, presentaron tos el 19,5% de los individuos tratados con valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico, en comparación con el 68,5% de los tratados con un IECA ($p < 0,05$). El valsartán no bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular ni se fija a ellos.

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral de valsartán en monoterapia, este alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 4 horas. Su biodisponibilidad absoluta media es del 23%. Cuando el valsartán se administra con alimentos, el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) se reduce un 48%, aunque transcurridas unas 8 horas desde la última dosis, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares entre el grupo que lo toma con alimentos y el que lo toma en ayunas. Esta reducción del AUC, empero, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que el valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

El volumen de distribución de valsartán en el estado de equilibrio tras la administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que el valsartán no se distribuye ampliamente en los tejidos. Un elevado porcentaje (94-97%) del valsartán circula unido a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina.

Biotransformación

El valsartán no sufre una biotransformación intensa, pues solo el 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se han detectado pequeñas concentraciones plasmáticas de un metabolito hidroxilado del valsartán (que representan menos del 10% del AUC del valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación

La cinética del valsartán sigue una función de disminución multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ de aproximadamente 9 horas). El valsartán se elimina principalmente por vía fecal (83% de la dosis) y urinaria (alrededor del 13% de la dosis), sobre todo en forma de fármaco inalterado. Después de la administración intravenosa, la depuración plasmática del valsartán es de unos 2 l/h y su depuración renal es de 0,62 l/h (alrededor del 30% de la depuración total). La vida media del valsartán es de 6 horas.

La farmacocinética del valsartán es lineal en el intervalo de dosis estudiado. No se observan cambios en la cinética del valsartán con la administración repetida, y la acumulación es escasa cuando se administra una vez al día. Las concentraciones plasmáticas son similares en varones y en mujeres.

El tiempo medio transcurrido hasta la concentración máxima y la vida media de eliminación del valsartán en los pacientes con insuficiencia cardíaca son similares a los observados en voluntarios sanos. Los valores del AUC y la $C_{máx}$ del valsartán aumentan linealmente y son casi proporcionales a la dosis dentro del intervalo posológico clínico (entre 40 y 160 mg dos veces al día). La media del factor de acumulación del valsartán es de 1,7 aproximadamente y su depuración aparente después de la administración oral es de alrededor de 4,5 l/h. La edad no altera la depuración aparente en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En algunos ancianos, la exposición sistémica al valsartán ha sido un poco más elevada que en sujetos jóvenes, pero esto no ha revestido importancia clínica.

Disfunción renal

Como cabe esperar en el caso de un fármaco cuya depuración renal representa solo el 30% de la depuración plasmática total, no se ha observado una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al valsartán. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis en los

pacientes con disfunción renal. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes sometidos a diálisis. Sin embargo, el valsartán se une en una gran proporción a las proteínas plasmáticas, por lo que es poco probable que se elimine por diálisis.

Disfunción hepática

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se excreta por la bilis, fundamentalmente como fármaco inalterado. El valsartán no sufre una biotransformación importante y, como es de prever, la exposición sistémica al valsartán no se correlaciona con el grado de disfunción hepática. Por consiguiente, no se necesita ajustar la dosis de valsartán en pacientes con disfunción hepática que no sea de origen biliar y no se acompañe de colestasis. Se ha observado que el AUC del valsartán es aproximadamente dos veces mayor en los pacientes con cirrosis biliar u obstrucción biliar (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Hipertensión

La administración de Diovan a pacientes con hipertensión reduce la tensión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, la actividad antihipertensora se manifiesta en un plazo de 2 horas, y se logra la máxima reducción de la tensión arterial transcurridas 4 a 6 horas. El efecto antihipertensor persiste más de 24 horas tras la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial con cualquiera de las dosis se alcanza generalmente en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Al administrarlo junto con la hidroclorotiazida se logra una reducción adicional significativa de la tensión arterial.

La suspensión brusca de la administración de Diovan no se ha asociado con hipertensión de rebote ni otros eventos clínicos adversos.

En estudios de administración de dosis repetidas en pacientes hipertensos, el valsartán no tuvo efectos notorios en el colesterol total, los triglicéridos en ayunas, la glucemia en ayunas o el ácido úrico.

Insuficiencia cardíaca

Hemodinámica y neurohormonas: En dos ensayos de corta duración llevados a cabo en pacientes sometidos a tratamiento crónico, se determinaron la hemodinámica y las neurohormonas plasmáticas en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV de la NYHA y presión pulmonar de enclavamiento >15 mm Hg. En uno de los ensayos, en el que participaron pacientes que recibían un tratamiento crónico con IECA, la administración de dosis únicas y repetidas de valsartán junto con el IECA mejoró la hemodinámica, incluidas la presión pulmonar de enclavamiento (PPE), la presión diastólica de la arteria pulmonar (PDAP) y la tensión arterial sistólica (TAS). Después de 28 días de tratamiento se observaron descensos de la aldosterona plasmática (AP) y la noradrenalina plasmática (NAP). En el segundo ensayo, en el que solo participaron pacientes que no habían recibido un IECA durante al menos 6 meses

antes del reclutamiento, después de 28 días de tratamiento el valsartán mejoró significativamente la PPE, la resistencia vascular sistémica (RVS), el gasto cardíaco (GC) y la TAS. En el ensayo a largo plazo Val-HeFT, la noradrenalina plasmática y el péptido natriurético cerebral (PNC) descendieron significativamente respecto a los valores iniciales en el grupo del valsartán en comparación con el grupo placebo.

Morbimortalidad: El Val-HeFT fue un ensayo clínico internacional, aleatorizado, comparativo con placebo, para evaluar la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II (62%), III (36%) y IV (2%) de la NYHA que estaban recibiendo un tratamiento convencional y tenían una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) <40% y un diámetro diastólico interno del ventrículo izquierdo (DDIVI) >2,9 cm/m². Participaron en el ensayo 5010 pacientes de 16 países que fueron asignados aleatoriamente a recibir valsartán o un placebo además del resto de los tratamientos pertinentes, como IECA (93%), diuréticos (86%), digoxina (67%) y betabloqueantes (36%). La duración media del seguimiento fue de casi dos años. La dosis diaria media de Diovan en el ensayo Val-HeFT fue de 254 mg. El estudio tenía dos variables principales: la mortalidad por cualquier causa (tiempo transcurrido hasta la muerte) y la morbilidad debida a la insuficiencia cardíaca (tiempo hasta el primer evento de morbilidad, definida como muerte, muerte súbita con reanimación, hospitalización por insuficiencia cardíaca o necesidad de administrar por vía intravenosa fármacos inotrópicos o vasodilatadores durante cuatro horas o más, sin hospitalización). La mortalidad por cualquier causa fue similar en los grupos del valsartán y del placebo. La morbilidad fue un 13,2% menor con el valsartán que con el placebo, y esta diferencia fue significativa. El principal beneficio fue una reducción del riesgo del 27,5% para el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los mayores beneficios se observaron en los pacientes que no recibían ni un IECA ni un betabloqueante. Sin embargo, la reducción del riesgo observada en los pacientes que recibían una triterapia con un betabloqueante, un IECA y el valsartán fue inferior a la registrada con el placebo. No obstante, a raíz de posteriores ensayos clínicos como el VALIANT (véase el apartado sobre pacientes que han sufrido un infarto de miocardio), en los que no se observó un aumento de la mortalidad en estos pacientes, ha disminuido la preocupación respecto a la triterapia.

Tolerancia al esfuerzo y capacidad de esfuerzo Se empleó el protocolo de Naughton modificado para determinar los efectos del valsartán, asociado con el tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca, sobre la tolerancia al esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV de la NYHA que presentaban disfunción ventricular izquierda (FEVI ≤40%). El tiempo de esfuerzo aumentó en todos los grupos de tratamiento respecto a los valores iniciales. El aumento medio del tiempo de esfuerzo respecto a los valores iniciales fue mayor en los grupos tratados con el valsartán que en el grupo del placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las mejoras más notables correspondieron al subgrupo de pacientes no tratados con IECA, en el que el aumento medio del tiempo de esfuerzo fue dos veces mayor con el valsartán que con el placebo. Se utilizó la prueba de marcha de seis minutos para comparar los efectos del valsartán y del enalapril sobre la capacidad de esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II y III de la NYHA y una FEVI ≤45% que habían estado recibiendo un IECA durante al menos 3 meses antes de incorporarse al estudio. El valsartán, en dosis de 80 a 160 mg una vez al día, fue al menos tan eficaz como el enalapril en dosis de 5 a 10 mg dos veces al día en lo relativo a la capacidad de esfuerzo medida con la

prueba de marcha de seis minutos en pacientes anteriormente estabilizados con un IECA y que cambiaron directamente al tratamiento con el valsartán o el enalapril.

Clase de la NYHA, signos y síntomas, calidad de vida, fracción de expulsión. En el ensayo Val-HeFT, comparados con los del grupo del placebo, los pacientes tratados con el valsartán mostraron una mejoría significativa de la clase de la NYHA y de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (como disnea, fatiga, edema y estertores). Los pacientes que recibieron el valsartán tuvieron una mejor calidad de vida que los que recibieron el placebo según la variación de la puntuación del cuestionario de Minnesota sobre la calidad de vida en la insuficiencia cardíaca (*Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life*) entre el comienzo y el final del estudio. En los pacientes tratados con el valsartán, la fracción de expulsión aumentó significativamente y el DDIVÍ se redujo significativamente entre el comienzo y el final del estudio en comparación con el placebo.

Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio

El VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion; valsartán en el infarto agudo de miocardio) fue un ensayo internacional, aleatorizado, comparativo y con doble enmascaramiento en el que participaron 14 703 pacientes con infarto agudo de miocardio y signos, síntomas o hallazgos radiológicos de insuficiencia cardíaca congestiva o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión $\leq 40\%$ en la ventriculografía isotópica o $\leq 35\%$ en la ecocardiografía o la ventriculografía de contraste). Entre 12 horas y 10 días después de la aparición de los síntomas de infarto de miocardio, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente entre tres grupos de tratamiento: el grupo del valsartán (con ajuste de la dosis desde 20 mg dos veces al día hasta la mayor dosis tolerada, sin superar la máxima de 160 mg dos veces al día), el grupo del IECA captoprilo (con ajuste de la dosis desde 6,25 mg tres veces al día hasta la mayor dosis tolerada, sin superar la máxima de 50 mg tres veces al día) y el grupo de la biterapia con el valsartán y el captoprilo. En el grupo de la biterapia, se ajustó la dosis de valsartán desde 20 mg dos veces al día hasta la mayor dosis tolerada, sin superar la máxima de 80 mg dos veces al día, mientras que la dosis de captoprilo fue la misma que en la monoterapia. El tratamiento duró una media de dos años. La dosis diaria media de Diovan en el grupo de la monoterapia fue de 217 mg. Al comienzo del estudio, el tratamiento comprendía ácido acetilsalicílico (91%), betabloqueantes (70%), IECA (40%), trombolíticos (35%) y vastatinas (34%). El 69% de la población estudiada era de sexo masculino, el 94% era de raza blanca y el 53% tenía más de 65 años. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa.

El valsartán fue al menos tan eficaz como el captoprilo para reducir la mortalidad por cualquier causa tras un infarto de miocardio. La mortalidad por cualquier causa fue similar en los grupos del valsartán (19,9%), del captoprilo (19,5%) y de la biterapia con el valsartán y el captoprilo (19,3%). El valsartán logró asimismo retrasar y reducir los siguientes eventos: mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, recidiva del infarto de miocardio, paro cardíaco con reanimación e ictus no mortal (variable compuesta secundaria).

Dado que se trataba de un ensayo de comparación con un fármaco activo (captoprilo), se llevó a cabo otro análisis de la mortalidad por cualquier causa para estimar cuál habría sido la eficacia del valsartán frente al placebo. Basándose en los resultados de ensayos clínicos de referencia

anteriores sobre el infarto de miocardio –SAVE, AIRE y TRACE–, se calculó que el valsartán mantenía el 99,6% del efecto del captoprilo (IC del 97,5%: 60%; 139%). La coadministración del valsartán y del captoprilo no tuvo más efectos beneficiosos que el captoprilo en monoterapia. No hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa en función de la edad, el sexo biológico, la raza, los tratamientos existentes al comienzo del estudio o la enfermedad subyacente.

No se observaron diferencias en la mortalidad por cualquier causa ni en la morbimortalidad cardiovascular cuando se administraron betabloqueantes junto con la biterapia de valsartán y captoprilo o el valsartán o el captoprilo en monoterapia. Fuera cual fuera el tratamiento del estudio, la mortalidad fue mayor en el grupo que no recibió un betabloqueante, lo que indica que en este estudio se mantuvo el conocido efecto beneficioso de los betabloqueantes en esta población. Asimismo, en los pacientes tratados con betabloqueantes se mantuvieron los efectos beneficiosos de la biterapia con el valsartán y el captoprilo y de las monoterapias con el valsartán o el captoprilo.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para el ser humano según los estudios habituales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinógeno y efectos sobre la fecundidad.

Seguridad farmacológica y toxicidad a largo plazo

En diversos estudios de toxicidad preclínica efectuados en varias especies de animales, no se hallaron anomalías que llevasen a descartar el uso de las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos. En los estudios de toxicidad preclínica, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso corporal al día) produjeron una reducción de los parámetros eritrocíticos (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) e indicios de alteración de la hemodinámica renal en las ratas (ligero aumento del nitrógeno ureico en sangre, hiperplasia de los túbulos renales y basofilia en los machos). En términos de mg/m², tales dosis (200 y 600 mg/kg/día) administradas a las ratas son entre 6 y 18 veces mayores que la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg de peso). En los títes que recibieron dosis análogas, las alteraciones fueron similares, pero más severas, especialmente en los riñones, donde desembocaron en una nefropatía acompañada de un aumento del nitrógeno ureico y la creatinina en sangre. En ambas especies también se observó una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares del riñón. Todas las alteraciones se atribuyeron a la acción farmacológica del valsartán, que produce una prolongada hipotensión, especialmente en los títes. Habida cuenta de las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos, no parece que la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares del riñón revista importancia alguna.

Toxicidad para la función reproductora

El valsartán no ejerció efectos adversos sobre la capacidad reproductora —tanto en los machos como en las hembras— cuando se administró en dosis de hasta 200 mg/kg/d por vía oral, que

en términos de mg/m^2 supone aproximadamente 6 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso).

Mutagenia

El valsartán careció de potencial mutágeno, tanto génico como cromosómico, en diferentes estudios convencionales de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenia

No se observaron signos de carcinogenia cuando se administró valsartán en la dieta a ratones y ratas durante 2 años en dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/d, respectivamente.

INCOMPATIBILIDADES

No aplicable.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Diovan no debe usarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Diovan debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Febrero de 2021

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial comparing valsartan 20 mg, 80 mg, 160 mg and 320 mg to placebo in patients with essential hypertension followed by an open-label extension of 52 weeks duration. Clinical Trial Summary and Clinical Trial Report Protocol 31. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 11 Aug 95.
2. Multinational, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled, between patient trial to determine the antihypertensive effect and to assess the tolerability of valsartan 80 mg once daily in patients with uncomplicated essential arterial hypertension treated for eight weeks Clinical Trial Summary and Report Protocol 51. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 24 Jun 95.
3. Randomised, double-blind, placebo-controlled, optional titration, parallel group trial comparing valsartan to lisinopril and placebo in patients with essential hypertension Clinical Trial Summary and Clinical Trial Report Protocol 50. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 23 Jun 95.
4. Multicentre, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled, between patient trial comparing the efficacy and tolerability of valsartan 160 mg, valsartan 80 mg, valsartan 40 mg to placebo and lisinopril 10 mg all given once daily in elderly patients with essential arterial hypertension. Clinical Trial Summary and Report Protocol 23. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 10 Jul 95.
5. A double-blind, placebo-controlled, fixed dose, parallel trial in patients with mild to moderate hypertension Clinical Trial Summary and Report Protocol 10. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 14 Apr 94.
6. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed dose, parallel design trial of 10 weeks duration in caucasian patients with mild to moderate hypertension followed by an open-label extension of 98 weeks duration Clinical Trial Summary and Report Protocol 11. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 30 Nov 94.
7. Double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel design trial of twelve to fourteen weeks duration to determine the effect of food on the antihypertensive response of CGP 48 933 80 mg in patients with mild of moderate essential hypertension Clinical Trial Summary and Report Pooled Protocol 17. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 13 Dec 94.
8. Integrated Summary of Efficacy (ISE) for valsartan. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 03 Nov 95.
9. CGP 48 933 Valsartan. A double-blind, randomized, active controlled, parallel design trial comparing the efficacy of the combination of hydrochlorothiazide 12.5 mg or 25 mg plus valsartan 80 mg once daily to valsartan 160 mg once daily in hypertensive patients inadequately controlled with valsartan 80 mg once daily. Clinical Trial Report Protocol 19. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 14 Jul 95.
10. Effect of renal function on the pharmacokinetics of valsartan (CGP 48 933). Pharmacokinetic Trial Summary and Report [Protocol 12]. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 26 Jul 95.

11. Multicentre, randomised, double-blind, between patient trial comparing the effect on hypertension and renal function of valsartan 80 mg with lisinopril 5/10 mg, both once daily, in patients with arterial hypertension and stable renal insufficiency treated for eight weeks and to assess and compare the tolerability of both drugs as monotherapy and in combination with furosemide. Clinical Trial Summary and Report Protocol 27 (Interim Safety Report). Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 19 Jul 95.
12. Pharmacokinetic comparison of a single dose of valsartan (160 mg) between patients with impaired liver function and healthy volunteers. Human Pharmacokinetics Summary and Report Protocol 46. Ciba Pharmaceuticals Horsham, UK. 12 Jul 95.
13. Multicentre, randomised, double-blind, between patient trial comparing the efficacy of valsartan 80 mg to amlodipine 5 mg, both once daily, in patients with uncomplicated essential arterial hypertension treated for eight weeks and to assess and compare the tolerability of both drugs as monotherapy and of valsartan in combination with amlodipine 5 mg once daily. Clinical Trial Summary and Report Protocol 21. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 10 Jul 95.
14. Multicentre, randomised, double-blind, between patient trial comparing the efficacy of valsartan 80 mg once daily to hydrochlorothiazide 25 mg once daily in patients with uncomplicated essential arterial hypertension treated for eight weeks and to assess and compare the tolerability of both drugs as monotherapy and in combination with atenolol 50 mg once daily. Clinical Trial Summary and Report Protocol 22. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 04 Jul 95.
15. Multicentre, randomised, double-blind, between patient trial comparing the efficacy of valsartan 80 mg once daily to enalapril 20 mg once daily, in patients with uncomplicated essential arterial hypertension treated for eight weeks and to assess and compare the tolerability of both drugs as monotherapy and in combination with hydrochlorothiazide 12.5 mg once daily Clinical Trial Summary and Report Protocol 20. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 07 Jul 95.
16. Randomised, double-blind, parallel group trial comparing tolerability of titrated doses of valsartan to titrated doses of lisinopril both given once daily in elderly patients with essential arterial hypertension treated for 52 weeks. Clinical Trial Summary and Clinical Trial Report Protocol 28 (Interim Report). Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 20 Jul 95.
17. Expert Report on the Clinical Documentation. Diovan capsules, 80 mg and 160 mg (valsartan, CGP 48 933). Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 22 Nov 95.
18. Double-blind, multicentre, 3-way balanced cross-over trial comparing the tolerability of the first dose of valsartan to lisinopril and atenolol in volume-depleted patients with uncomplicated essential arterial hypertension. Clinical Trial Report Protocol 24. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 01 Nov 95.
19. Single-centre, randomised, double-blind, within-patient trial to assess the tolerability and effect on renal function of valsartan 80 mg once daily, in comparison to placebo, in patients with renovascular arterial hypertension treated for four days. Clinical Trial Summary and Report Protocol 25. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 20 Jun 95.
20. Burnier M, Waeber B, Nussberger J, Brunner HR. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension. J Hypertens 1989;7 Suppl 7:27-31.
21. Kamper AL. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and renal function: a review of the current status. Drug Safety 1991;6(5):361-70.

22. Open trial to evaluate pharmacokinetic interactions of single oral doses of CGP 48 933 (valsartan) and cimetidine in healthy volunteers. Human Pharmacokinetics Summary and Report Protocol 42 [HPI Protocol A 345]. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 31 May 95.
23. CGP 48 933 Valsartan. Open, single centre trial, to investigate the possible interaction between CGP 48 933 and warfarin in twelve healthy male volunteers. Human Pharmacokinetics Report Protocol 40. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 15 Feb 95.
24. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of single oral doses of valsartan and furosemide. Clinical Pharmacology Summary and Report Protocol 36 [HPH 9402]. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 13 Jul 95.
25. A Pharmacokinetic interaction trial between valsartan and digoxin following single doses in healthy subjects. Human Pharmacokinetic Report Protocol 39. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 12 Sep 95.
26. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of single doses of valsartan and atenolol. Clinical Pharmacology Summary and Report Protocol 38 [HPH 9401]. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 19 Dec 94. Amendment 17 Aug 95.
27. Open trial to evaluate pharmacokinetic interactions of single oral doses of CGP 48 933 (valsartan) and indomethacin in healthy volunteers. Human Pharmacokinetics Summary and Report Protocol 43 [HPI Protocol A 347]. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 30 Jun 95.
28. Open label, single dose, single centre, 3-way balanced cross-over trial in twelve healthy male volunteers to determine whether the co-administration of valsartan with hydrochlorothiazide alters the pharmacokinetics of valsartan or hydrochlorothiazide. Clinical Trial Summary and Report Protocol 07 (UK R 8/1993, AG/A07). Ciba Pharmaceuticals, Horsham, UK. 19 Jan 94.
29. Trial to determine a pharmacokinetic interaction between valsartan and amlodipine following single doses in healthy subjects. Human Pharmacokinetics Summary and Report Protocol 37. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 20 Apr 95.
30. Single center, open, randomized three-way cross-over study in 12 healthy male volunteers to evaluate pharmacokinetic interactions of single oral doses of CGP 48 933 (valsartan) and glibenclamide. Human Pharmacokinetics Summary and Report Protocol 52 [HPH 9411]. Laboratoires Ciba-Geigy S.A., Rueil-Malmaison, France. 27 Jun 95.
31. Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of CGP 48 933 in healthy male volunteers after a single oral dose of 80 mg ¹⁴C-radiolabelled preparation. Report No. Protocol 16 [HPH9306]. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 15 Mar 95.
32. CGP 48 933 - Valsartan. Summary of Clinical Pharmacology. Ciba Pharmaceuticals, Horsham, UK. 23 Oct 95.
33. CGP 48 933 valsartan. In *vitro* binding of valsartan to human serum proteins and effect of diclofenac, furosemide and warfarin on its binding. Report no. BPK(F) 1995/010. Laboratoires Ciba-Geigy S.A., Rueil-Malmaison, France. 22 May 95.
34. Integrated Summary of Safety for valsartan. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 10 Nov 95.
35. Rosa FW, Bosco LA, Graham CF, Milstien JB, Dreis M, Creamer J. Neonatal anuria with maternal angiotensin-converting enzyme inhibition. *Obstet Gynecol* 1989;74(3):371-4.

-
36. ¹⁴C concentrations in milk and plasma after single peroral administration of 3 mg/kg ¹⁴C-labelled CGP 48 933 to lactating rats. Report: DMET(EU) 18/1995. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 26 Sep 95.
 37. Double-blind, multi-center, multiple dose, forced titration study in patients with mild to moderate essential hypertension. Clinical Trial Report Protocol 05. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 08 Dec 92.
 38. Double-blind, single centre, multiple dose, placebo-controlled, forced titration one week pilot trial in patients with mild to moderate essential hypertension. Clinical Trial Report Protocol 08 (AG/A08). Ciba-Geigy SpA. Origgio, Italy. 28 Jan 94.
 39. Double-blind, placebo-controlled, forced titration, parallel trial in patients with mild to moderate hypertension. Clinical Trial Report Protocol 09. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 03 Feb 95.
 40. Garrison JC, Peach MJ. Renin and angiotensin. In: Gilman GA, Rall TW, Ries SA, Taylor P, editors. The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press, 1990:749-63.
 41. Timmermans PBMWM, Benfield P, Chiu AT, Herblin CW, Wong PC, Smith RD. Angiotensin II receptor and functional correlates. *Am J Hypertens* 1992;5:221-35.
 42. de Gasparo M, Bottari S, Levens NR. Characteristics of angiotensin II receptors and their role in cell and organ physiology. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, New York: Raven Press, 1995:1695-720.
 43. Criscione L, de Gasparo M, Buhlmayer P., Whitebread S, Ramjoue HPR, Wood J. Pharmacological profile of valsartan: a potent, orally active, nonpeptide antagonist of the angiotensin II-receptor subtype. *Br J Pharmacol* 1993;110:761-71.
 44. Müller P, Cohen T, de Gasparo M, Sioufi A, Racine-Poon A, Howald H. Angiotensin II receptor blockade with single doses of valsartan in healthy, normotensive subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:231-45.
 45. Levens NR, de Gasparo M, Wood JM, Bottari SP. Could the pharmacological differences observed between angiotensin II antagonists and inhibitors of angiotensin converting enzyme be clinically beneficial. *Pharmacology and Toxicology* 1992;71:241-9.
 46. Kaufman MP, Coleridge HM, Coleridge JCG, Baker DG. Bradykinin stimulates afferent vagal C-fibers in intrapulmonary airways of dogs. *The American Physiological Society* 1980;511-7.
 47. Jammes Y. Tonic sensory pathways of the respiratory system. *Eur Respir J* 1988;1:176-83.
 48. A Multiple dose, randomized, double-blind active controlled, parallel trial comparing valsartan 80 mg po od vs. lisinopril 10 mg po od vs. HCTZ 25 mg po od for the occurrence of cough in hypertensive patients age 18-80 with a history of ACEI induced cough. Clinical Trial Report. Protocol 33. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 19 Jun 95.
 49. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose, parallel design trial of ten weeks duration in caucasian patients with mild to moderate hypertension followed by an open-label extension of 98 weeks duration. Clinical Trial Report Protocol 11E (first year extension). Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 20 Jan 95.

A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose, parallel design trial of ten weeks duration in caucasian patients with mild to moderate hypertension followed by an open-label extension of 98 weeks duration. Clinical Trial Report Protocol 11E (second year extension. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 15 Nov 95.

50. CGP 48 933: Absolute bioavailability of an oral capsule formulation and an oral solution in healthy volunteers. Protocol 15 [HPH 9305]. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 25 Apr 94.
51. Assessment of dose proportionality of valsartan following single doses of 80, 160, and 320 mg in healthy subjects. Human Pharmacokinetics Summary and Report Protocol 48. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 05 Jun 95.
52. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of CGP 48 933 in healthy subjects upon repeated daily administration of 200 mg during 8 days. Protocol 03 [HPH 9204]. Ciba-Geigy Ltd. Basel, Switzerland. 20 Apr 93.
53. Population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis in patients with mild to moderate hypertension. CGP 48933 Valsartan. Protocol numbers 09, 10, 17, 27 and 31. Ciba-Geigy Corp., Summit, USA. 25 Aug 95.
54. Open, single dose, single centre, 2-way balanced cross-over trial in twelve healthy volunteers to determine the effect of food on the pharmacokinetics of CGP 48 933. Clinical Trial Summary and Report [Protocol 06] UK R 7/1993. Ciba Pharmaceuticals, Horsham, UK. 20 Aug 93.
55. Age effect study on the pharmacokinetics of valsartan in 24 healthy volunteers after a single oral 80 mg dose in capsule Pharmacokinetic Trial Report CRB R 42/1993. Laboratoires Ciba-Geigy S.A., Rueil-Malmaison, France. 24 Jan 94.
56. A study to investigate the plasma pharmacokinetics (parameters AUC and $t_{1/2}$) and urine and biliary excretion of valsartan in one subject after a single 20 mg i.v. bolus of valsartan. Human Pharmacokinetics Report Protocol 53. Ciba Pharmaceuticals. Horsham, UK. 12 Jul 95.
57. CGP 48 933: A repeat teratology (segment II) study in rabbits. Test No. 93-6265 (Tox./Path. Report No. 94045, MIN 934168). Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 20 Sep 94.
58. CGP 48 933: Teratology (segment II) study in rabbits. Test No. 91-6070. Ciba Pharmaceuticals. Stamford Lodge, UK. 03 Jun 93.
59. CGP 48 933: A modified perinatal and postnatal reproductive (segment III) study in rats. Test No. 93-6207. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 09 Nov 94.
60. CGP 48 933: 3 month oral toxicity study in rats. Test No. 90-6301. Ciba Pharmaceuticals. Stamford Lodge, UK. 19 Jun 92.
61. CGP 48 933: 3 month oral toxicity study in marmosets. Test No. 90-6302. Ciba Pharmaceuticals. Stamford Lodge, UK. 13 Mar 92 (incl. final report amendment No. 1. 12 Aug 92).
62. Effects of prolonged administration of high doses of valsartan on blood pressure and plasma urea and creatinine in sodium-replete, normotensive marmosets. Report No. BS 63/95. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 25 Sep 95.
63. CGP 48 933: 6/12 month oral toxicity study in rats. Test No. 91-6140. Ciba Pharmaceuticals. Stamford Lodge, UK. 21 Sep 93.

-
64. Expert Report on the Toxicological and Pharmacological Documentation. Ciba Pharmaceuticals. Stamford Lodge, UK. 6 Nov 95.
 65. CGP 48 933: 6/12 month oral toxicity study in marmosets. Test No. 91-6141 (Report No. 025/93/SL). Ciba Pharmaceuticals. Stamford Lodge, UK. 08 Sep 93.
 66. CGP 48 933: Salmonella and escherichia/liver-microsome test. Test No. 91-6046. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 24 Jun 91.
 67. CGP 48 933: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79 (OECD conform) in vitro. Test No. 91-6179. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 13 Apr 92.
 68. CGP 48 933: Micronucleus test, rat in vivo study. Test 91-6177. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 11 Mar 92.
 69. CGP 48 933: Cytogenetic test on Chinese hamster cells in vitro (EC-conform). Test No. 91-6181. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 02 Mar 92.
 70. CGP 48 933. 24 month carcinogenicity study in rats. Test No. 92-6006. Ciba-Geigy Ltd. Stein, Switzerland. 05 Sep 95.
 71. CGP 48 933. 24 month carcinogenicity study in rats. Test No. 92-6007. Ciba-Geigy Ltd. Stein, Switzerland. 07 Sep 95.
 72. Interactions of CGP 48933 (Angiotensin II antagonist) with neurotransmitter receptors in vitro and on Ca⁺⁺ channels. Biology report 46/90. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 01 Sep 90.
 73. Avery CA. Diovan (valsartan). Expert statement. Amendment of the Basic Product Information; Pregnancy and lactation. 17 Feb 98
 74. Avery CA. Diovan (valsartan). Expert statement. Amendment of the Basic Product Information; Undesirable effects. 17 Feb 98
 75. Expert Statement, Impaired renal function, Undesirable effects. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 01 Dec 2000.
 76. Expert Statement. Pharmacodynamics. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 22 Jun 2000.
 - 77[§] A multicountry, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to assess the effect of valsartan on morbidity and mortality, signs and symptoms, and quality of life in patients with stable, chronic congestive heart failure (NYHA Class II-IV). Study Report Protocol 107, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; 06-Apr-01.
§ In Diovan capsules BPI this is reference 84
 78. Diovan, (Valsartan) 40 mg, 80 mg and 160 mg film-coated tablets, Congestive Heart Failure. Expert Report on the clinical documentation, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 20-Apr-01.
 79. A double-blind, placebo-controlled, dose response trial to determine the acute and chronic central hemodynamic effects of valsartan in patients with symptomatic congestive heart failure. Study Report Protocol 104; Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA; 06-Oct-89
 80. A multicenter, double-blind, randomized, placebo- and active-controlled, between patient trial to assess the cardiac hemodynamic effects of valsartan 40 mg, 80 mg and 160 mg, all twice daily, in patients with chronic, stable, congestive heart failure (NYHA Class II-IV) treated for four weeks. Study Report Protocol 103; Ciba-Geigy AG, Basel, Switzerland, 20-May-97

- 81 A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial to assess the effect of valsartan on exercise capacity, quality of life, and signs and symptoms, in patients with stable, chronic, congestive heart failure (NYHA Class II-IV). Study Report Protocol 106, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA; 12-Mar-01
- 82 A twelve week, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled study to assess the efficacy and safety of valsartan compared to enalapril on exercise capacity in patients with stable, moderate, chronic heart failure (NYHA class II-III). Study Report Protocol 110; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; 20-Dec-00.
- 83 An open-label, two phase, four period, multiple dose study to assess the pharmacokinetics of valsartan in patients with congestive heart failure. Study Report Protocol 105. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA; 04-Nov-98
- 84§ A multinational, multicenter, double-blind, randomized, active controlled, parallel group study design comparing the efficacy and safety of long-term treatment with valsartan, captopril and their combination in high-risk patients after myocardial infarction. Study Report Protocol 108. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA; 17-Oct-03
- § In Diovan capsules BPI this is reference 77
- 85 A randomized, double-blind, multi-center active-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of valsartan 320 mg compared to valsartan 160 mg in hypertensive patients. Study Report Protocol CVAL489H2301 15-Apr-05
- 86 A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of valsartan (320 mg) and hydrochlorothiazide (12.5 and 25 mg) combined and alone, valsartan 160 mg and valsartan 160 mg / hydrochlorothiazide 12.5 mg in hypertensive patients - Clinical Study Report Protocol CVAH631C2301 – 12-Apr-05
- 87 Diovan Periodic Safety Update Report (PSUR 10). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 16-Jul-04.
- 88 Warner B, Clinical Safety Statement, Basic Prescribing Information Update. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 01-Jun-05
- 89 Brudi P, Diovan 320mg submission, Module 2.5, Clinical overview, 22-Jun-05
- 90 Glazer R, Diovan, Congestive Heart Failure Clinical Data Summary, Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 23-May-01
- 91 Diovan (valsartan), Co-Diovan (valsartan/HCTZ), Exforge (amlodipine/valsartan). Safety expert statement. Rationale for changes to Novartis Core Data Sheet (CDS). Section 4.6 - Pregnancy and lactation. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 3-Oct-06
- 92 Valsartan. Safety Expert Statement. Rationale for changes to Novartis Core Data Sheet (CDS) – Section 4.8 Undesirable effects. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 9-Jun-09
- 93 CDJN608B2302. Nateglinide (Starlix®) DJN608. A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, forced-titration, 2 x 2 factorial design study of the efficacy and safety of long term administration of nateglinide and valsartan in the prevention of diabetes and cardiovascular outcomes in patients with impaired glucose tolerance (IGT). Novartis. 4-Jun-10
- 94 Diovan. Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Drug interaction with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Novartis. 29-Mar-11
- 95* Diovan. Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Pediatric hypertension. Novartis. 5-Apr-2011

-
- 96 Diovan, Co-Diovan, Exforge, Exforge HCT, Rasival. 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Update safety sections. Novartis. 15-Nov-2011
- 97 Diovan, Co-Diovan, Rasival 2.4 Non Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Non-Clinical Safety and pharmacokinetics. Novartis. 15-Nov-2011
- 98 Diovan. 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Drug effect on Driving Ability. Novartis. 15-Nov-2011
- 99 Diovan, Co-Diovan, Exforge, Exforge HCT, Cibacen, Cibadrex, Lotrel, Renpress. 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – RAS dual blockade. Novartis. 24-Oct-2012
- 100 Diovan FCT and OS. 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Maximum dose of valsartan oral solution in children and adolescents. Novartis. 28-May-2013
- 101* Diovan, Co-Diovan, Exforge and Exforge HCT. 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Interaction between valsartan and lithium. Novartis. 13-Jun-2013
- 102* [\[Diovan, Co-Diovan, Exforge and Exforge HCT. 2.5 Clinical Overview\]](#). Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Adverse drug reactions section – Dermatitis bullous. Novartis. 25-Oct-2013
- 103* [\[Diovan, Co-Diovan, Exforge and Exforge HCT. 2.4 Non-Clinical Overview\]](#). Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Non-clinical safety section. Novartis. 11-Nov-2014
- 104* [\[Diovan, CO-Diovan, Exforge and Exforge HCT. 2.5 Clinical Overview\]](#). Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Section Pregnancy, lactation, females and males of reproductive potential. Novartis. 10-Apr-2018.
- 105# [\[Diovan Clinical Overview Placeholder\]](#) Diovan 2.5 Clinical Overview. Pediatrics submission in EU. Novartis. 18-Jun-2018.

Reference 105 available upon requests. This will be referred to 2018 EU Pediatric eCTD Submission