

# Valsartan

## Tractament de l'infart de miocardi recent

Informe d'avaluació per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Data 11/10/2007 Codi: 17 /07

### 1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

**Facultatiu que efectua la sol·licitud:** Dr XXX

**Servei:** Cardiologia

**Justificació de la sol·licitud:** Es tracta de l'únic ARA II amb la indicació de tractament en l'infart de miocardi (IM) recent amb insuficiència cardíaca associat, per tant, l'única alternativa per als pacients en aquesta situació amb intolerància coneguda als IECA.

**Data recepció de la sol·licitud:** 09/03/2007

**Autors:** Joan Carles Juárez, Eva Hernández, Lourdes Girona

### 2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Valsartan

**Nom comercial:** Diovan®, Kalpres®, Miten®, Vals®

**Laboratori:** Novartis

**Grup terapèutic:** Antagonistes dels receptors de l'angiotensina II **Codi ATC:** C09CA03

**Via d'administració:** oral

**Dispensació:** Recepta Mèdica

**Via de registre:** Reconeixement mutu. AEM desembre 2001 (Indicació de IM aprovada en juliol de 2005).

#### Taula I

Presentacions preu				
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi	Cost / envàs PVP €	Cost por unitat PVP €
COMP. 80 mg	280	631523	177.57	0.63
COMP 160mg	280	6291054	255.85	0.91
COMP 40mg DIOVAN CARDIO	280	6002803	120.14	0.43

### 3.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 3.1 Mecanisme d'acció.

El valsartan és un antagonista dels receptors de l'angiotensina II amb una activitat selectiva sobre els receptors AT1. Cal recordar que l'angiotensina II és l'hormona vasoactiva principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona, responsable del procés fisiopatològic de la hipertensió, insuficiència cardíaca i altres alteracions vasculares. Valsartan no inhibeix l'ECA que transforma la l'angiotensina I en angiotensina II i degrada la bradiquinina. Tampoc s'uneix ni bloqueja altres receptors hormonals o canals iònics implicats en la regulació cardiovascular

#### 3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS i EMEA:

-Hipertensió arterial essencial. Insuficiència cardíaca simptomàtica quant no es poden administrar IECA o com a tractament afegit als IECA en el cas de no poder utilitzar beta bloquejadors.

-Tractament de pacients clínicament estables amb insuficiència cardíaca simptomàtica o disfunció sistòlica asintomàtica del ventricle esquerre després d'un IM recent (12 hores – 10 dies)

**FDA:** Hipertensió. Insuficiència cardíaca. Pacients estables amb insuficiència ventricular esquerra o disfunció ventricular esquerra després d'un infart (Indicació aprovada a l'agost de 2005).

### 3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Hipertensió: 80 mg /24h, fins 160 mg si no s'observa control de la tensió arterial

IM recent: El tractament s'ha de començar a les 12h post-infart. Pauta progressiva de: 20 mg/12h, 40 mg, 80 mg i fins a 160 mg /12h.

### 3.4 Farmacocinètica.

Absorció: ràpida però variable en quant a la quantitat absorbida.

Distribució: Elevada unió a proteïnes plasmàtiques (94-97%)

Metabolisme i eliminació: Eliminació inalterada per bilis i orina

### 3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en el Hospital.

Taula II

Principi actiu	Valsartán (Diovan)®	Captoprilo (Capoten®, Dilabar)	Losartan (Cozaar)
Presentació	40,80,160 mg	12.5, 25, 50, 100 mg	12.5, 50, 100 mg
Indicació	HTA IC IC tras IM	HTA IC IM Nefropatia diabètica	HTA IC Prevençió de ACV en HTA ER con diabetes tipo 2 , proteinuria e HTA <b>Sense indicació al IM</b>
Posologia	IM: 20-160 mg/12h.	IM: 75-150 mg/d	HTA: 50-100 mg/24h IC: 12.5-50 mg/24h ER con diabetes tipo 2 con proteinuria e HTA: 50-100 mg/24h
Característiques diferencials	<i>Fins ara l'unic ARA amb inidcació de IM.</i>	IECA de referència al IM	<i>Primer ARA Aprovat per la FDA a la HTA</i>

## 4.- AVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

### 4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Aquesta indicació es basa en l'estudi VALsartan in Acute Myocardial iNfarcTion trial (VALIANT):

#### 4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula III

Pfeffer Ma et al. Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both; the Valsartan in acute Myocardial Infarction Trial Investigators. N Engl J Med 2003; 349: (1893-1906				
-Nº de pacients: 14.703 (diabètics 23%) -Disseny: assaig clínic, multicèntric, fase III, aleatoritzat, triple cec. -Tractament: valsartan 20 mg/ 24 fins 160/12h (4909 pacients) valsartan+captopril, fins 80 mg/12 i 50 mg/ 8h respectivament (4885pacients) captopril 6,25 mg/ dia fins 50 mg/ 8h (4909 pacients) -Criteris d'inclusió: Adults amb IM post 12h- 10 dies previs, amb signes clínics i radiològics de IC, disfunció del ventricle esquerre i/o dret, PA sistòlica > 100 mmHg i Cr sèrica < 2,5 mg/dL -Criteris d'exclusió: intolerància o contraindicació de IECAS, ARA II, enfermetat valvular i altres -Tipus d'anàlisi: Estudi de superioritat, seguiment 24,7 mesos				
Resultats				
Variable avaluada	valsartan (n= 4909)	captopril (n= 4885)	Valsartan +captopril (n=4909)	HR (IC 97,5%)
<b>Variable principal</b>				
Mortalitat per qualsevol causa % pacients	19,9%	19,5%	19,3%	V vs C 1 V+C vs C 0,98 (0,9 a 1,11) p= 0,98
<b>Variables secundaries:</b>				
-Mobi-mortalitat cardiovascular (causes cardiovasculars, IM recurrent, hospitalitzacions per IC)	16,8% (827)	16,9% (830)	16,9% (827)	V vs C 0,98 (0,87 -1,09) p=0,62 V+C vs C 1 (0,89-1,11) p=0,95
<b>Resultats per subgrups</b>				
--mortalitat cardiovascular o IM recurrent	22,4% (1102)	23,1% (1132)	22,4% (1096)	V vs C 0,95 (0,87-1,05) p=0,25 V+C vs C 0,96 (0,88-1,06) p=0,40
-mortalitat per causes cardiovasculars o IC	27% (1326)	27,2% (1335)	27,2% (1335)	V vs C 0,97 (0,90 -1,05) p=0,52 V+C vs C 1 (0,92-1,09) p=0,94
-mortalitat per causes cardiovasculars, IM recurrent o IC	31,1% (1539)	31,9% (1567)	31,1% (1518)	V vs C 0,95(0,88-1,03) p=0,20 V+C vs C 0,97(0,89-1,05) p=0,37
-mortalitat per causes cardiovasculars, IM recurrent , IC, ressucitació posterior a aturada cardíaca	32,8% (1612)	33,4% (1641)	32,3% (1580)	V vs C 0,96 (0,89-1,04) p=0,25 V+C vs C 0,96 (0,89-1,04) p=0,26

#### 4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

- Els resultats del estudi no indica superioritat del valsartan respecte al captopril en pacients amb IM respecte a la supervivència global.
- L'anàlisi de no inferioritat fet en aquest mateix assaig va mostrar que valsartan no va ser inferior que captopril

#### 4.3 Avaluació de fonts secundàries

- Els IECA han mostrat que redueixen la mortalitat en pacients amb IM (infart recent) i disfunció sistòlica ventricular. Les Guies de Pràctica Clínica de la Societat Americana, recomanen l'ús dels IECA dins de les primeres 24h del IM, amb la continuació crònica

del tractament. Els resultats del VALIANT han provocat l'inclusió del Valsartan com a monoteràpia al post IM en pacients intolerants als IECA amb disfunció ventricular esquerra.

- El ARA II en el post IM no han mostrat diferències significatives entre losartan i captopril (assaig OPTIMAAL), malgrat això, la tendència era favorable a captopril.

## 5.- AVALUACIÓ DE LA SEURETAT

### 5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

- La combinació de valsartan i captopril a l'assaig VALIANT va produir una augment dels efectes adversos, sense millorar els resultats d'eficàcia.
- L'efecte advers més freqüent descrit és l'hipotensió, més aguditzada que al grup de malalts tractats amb captopril, amb necessitat de reduir la dosi o suspendre el tractament però amb la mateixa incidència que captopril.
- Altres efectes: hiperkalèmia i insuficiència Renal, sense un augment significatiu d'ingressos .

### 5.2. Precaucions d'ús en casos especials

**Precaucions d'ús:** Hiperpotasèmia, augment de les concentracions de Liti

**-Contraindicacions:** hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients, alteració hepàtica greu, lateració renal greu (Clcr<10 ml/min), embaràs i lactància.

**Interaccions:** no s'han descrit interaccions rellevants

## 6. ÀREA ECONÒMICA

Cost del tractament avaluat comparat amb captopril					
	Captopril comp 25 mg	Captopril comp 50 mg	Diovan cardio comp rec 40 mg	Diovan comp 80 mg	Diovan comp 160mg
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	0,10	0,21	0,43	0,63	0,91
<b>Posologia</b>	25mg/8h	50mg/8h	40mg/12h	80mg/12h	160mg/12h
<b>Coste día</b>	0,3	0,63	0,86	1,26	1,82
<b>Coste trat/mes</b>	9,00	18,90	25,80	37,80	54,60

Considerant les dosis superiors, la utilització de valsartan suposaria un augment del cost farmacològic de 35,70 euros per pacient extern. El cost a l'hospital, varia segons les ofertes econòmiques. Actualment, el captopril s'oferta a preu zero.

## 7.- AREA DE CONCLUSIONS.

### 7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

Valsartan no augmenta la supervivència respecte a captopril en malalts amb IM recent i signes de IC amb disfunció ventricular esquerra. Els IECA són els principis actius que es recomanen per totes les GPC a la situació clínica sol·licitada. Malgrat això, l'assaig VALIANT mostra

equivalència terapèutica amb captopril (losartan no va donar bons resultats a l'OPTIMAAL), i podria considerar-se com una alternativa als IECA en malalts intolerants.

## 7.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

L'evidència mostra que el valsartan no millora els resultats de supervivència respecta al captopril en pacients amb IM, malgrat això el valsartan només es podria introduir a la GFT per la indicació sol·licitada, en malalts que no tolerin els IECA.

## 8.- BIBLIOGRAFIA.

- 1 Fitxa Tècnica FDA. DIOVAN, NDA no. 021283. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021283s011lbl.pdf>. Consultada:[07/09/2006]
- 2 Fitxa Tècnica de Dilabar®. Disponible en: <https://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>  
Consultada: [07/09/2006]
- 3 Fitxa Tècnica de Cozaar. Disponible en: <https://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>.  
Consultada: [7/09/2006]
4. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both; the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. N Engl J Med 2003; 349:1893-1906.
5. Cohn JN & Tognoni G: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure; the Valsartan Heart Failure Trial investigators. N Engl J Med 2001; 345:1667-1675
6. Pitt B, Segal R, Martinez FAR et al.. Effect of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000;355:1582-7.
7. Julius S et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. The Lancet 2004; 363:2022-31.
8. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. BMJ. 2004 ;329(7470):828-39.
9. Valsartan en IAM. Hospital Univeristario Son Dureta. Consultat a <http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHospitalesMZ.htm> (setembre 2007)