Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3800

BUENOS AIRES, 02 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008859-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto DIOVAN IC / VALSARTAN, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg; DIOVAN / VALSARTAN, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg; 160 mg; 320 mg, autorizado por el Certificado Nº 45.243.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 196 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3800

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 22 a 81, desglosando de fojas 22 a 41, para la Especialidad Medicinal denominada producto DIOVAN IC/ VALSARTAN, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg; DIOVAN / VALSARTAN, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg; 160 mg; 320 mg, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.243 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-008859-12-6

DISPOSICIÓN Nº 3800

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL 0

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

DIOVAN ® IC -DIOVAN®
VALSARTAN
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA

FORMULA

Cada comprimido recubierto de Diovan® IC contiene:
Valsartan ..... 40 mg
Excipientes: celulosa microcristalina; crospovidona; sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio; hipromelosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro ..... c.s.

Cada comprimido recubierto de Diovan® 80 contiene:
Valsartan .....80 mg
Excipientes: celulosa microcristalina; crospovidona; sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio; hipromelosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo..... c.s.

Cada comprimido recubierto de Diovan® 160 contiene:
Valsartan.....160 mg
Excipientes: celulosa microcristalina; crospovidona; sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio; hipromelosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; óxido de hierro rojo; óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro..... c.s.

Cada comprimido recubierto de Diovan® 320 contiene:
Valsartan.....320 mg
Excipientes: celulosa microcristalina; crospovidona; sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio; hipromelosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; óxido de hierro rojo; óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro y óxido de hierro marrón..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo, antagonista específico de receptores de Angiotensina II.

INDICACIONES

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión.

Insuficiencia Cardiaca

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (Clase Funcional II-IV) en pacientes tratados habitualmente con diuréticos, digital y también inhibidores de la ECA o betabloqueantes, pero no ambos; no es obligatoria la utilización de todos los tratamientos convencionales mencionados.

En estos pacientes, Diovan® mejora la morbilidad, principalmente mediante la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Diovan® también disminuye la progresión de la insuficiencia cardiaca, mejora la clase funcional, la fracción de eyección y signos y síntomas de insuficiencia cardiaca y finalmente mejora la calidad de vida versus placebo.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Post-infarto de miocardio

Diovan® está indicado para mejorar la supervivencia posterior al infarto de miocardio en pacientes clínicamente estables que presenten signos, síntomas o evidencia radiológica de insuficiencia ventricular izquierda y/o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (ver "ACCIÓN FARMACOLÓGICA").

Pacientes hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa (TAG) y un elevado riesgocardiovascular

Diovan® está indicado, como complemento de las modificaciones del estilo de vida, para retrasar la progresión a diabetes de tipo 2 en pacientes hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular (ver "ACCION FARMACOLOGICA").

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA

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

Diovan® (Valsartan) es un antagonista específico y potente del receptor de angiotensina II, activo por vía oral, que actúa selectivamente sobre el receptor (sub-tipo AT_1), responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. El aumento de los niveles plasmáticos de angiotensina II como consecuencia del bloqueo del receptor AT_1 con valsartan estimularía al receptor AT_2 no bloqueado, lo que antagonizaría los efectos del receptor AT_1. Valsartan no muestra actividad agonista parcial sobre el receptor AT_1, por el cual tiene mucho mayor afinidad (aproximadamente 20000 veces mayor) que por el receptor AT_2.

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

FARMACOCINETICA

Absorción

Tras la administración de valsartan solo por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2-4 horas. La biodisponibilidad absoluta media de Diovan® es del 23%. Cuando valsartan se administra con alimentos, el área bajo la curva (ABC) de

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

concentraciones plasmáticas en función del tiempo se reduce un 48%, aunque transcurridas unas 8 horas desde la última dosis, las concentraciones plasmáticas de valsartan son similares entre el grupo que lo toma con alimentos y el que lo toma en ayunas. Sin embargo, este descenso del ABC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, por lo que valsartan puede administrarse con alimentos o sin ellos.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución de valsartan en el estado de equilibrio es de aproximadamente 17 litros, lo cual indica que el valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartan se une en gran medida (94 a 97%) a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina sérica.

Biotransformación

Valsartan no es sometido a un grado importante de biotransformación ya que sólo el 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxi en el plasma, aunque en bajas concentraciones (menos del 10% del ABC de valsartan) y sin actividad farmacológica.

Eliminación

Valsartan presenta una cinética de eliminación multiexponencial ($t_{½}$ α <1 hora y $t_{½}$ β de aproximadamente 9 horas). Valsartan 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. Tras la administración intravenosa, la depuración plasmática de valsartan es de aproximadamente 2 L/h y la depuración renal de 0,62 L/h (aproximadamente 30% de la depuración total). La vida media de valsartan es de 6 horas.

La farmacocinética del valsartan es lineal en el intervalo de dosis probadas, no sufre cambios con la administración repetida y la acumulación es escasa con una toma diaria. Las concentraciones plasmáticas son similares en ambos sexos.

El tiempo promedio para alcanzar la concentración pico y la vida media plasmática de valsartan en pacientes con insuficiencia cardiaca, son similares a las observadas en voluntarios sanos. Los valores de área bajo la curva y el $C_{máx}$ de valsartan aumentan en forma lineal y son casi proporcionales al incremento de las dosis en los rangos de dosis estudiados (40 a 320 mg en el día). El factor de acumulación promedio es de 1,7. El clearance aparente de valsartan luego de su administración oral es de aproximadamente 4,5 L/hora. La edad no altera el clearance aparente en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Poblaciones especiales

Ancianos

En algunos ancianos, la exposición sistémica de valsartan 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 sólo el 30% de la depuración plasmática total, no se ha observado una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de valsartan. 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, valsartan se une en una gran proporción a las proteínas plasmáticas, por lo que es poco probable que se elimine por diálisis.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Disfunción hepática

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se excreta por la bilis, fundamentalmente como fármaco inalterado. Valsartan no sufre una biotransformación importante y, como es de preveer, la exposición sistémica de valsartan no se correlaciona con el grado de disfunción hepática. Por consiguiente, no se necesita ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de origen biliar y que no se acompañe de colestasis. Se ha observado que el ABC de valsartan es aproximadamente dos veces mayor en los pacientes con cirrosis biliar o colestasis (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Estudios Clínicos

Hipertensión

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

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

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

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

Insuficiencia Cardiaca

Neurohormonas y hemodinamia: La hemodinamia y las neurohormonas plasmáticas se midieron en pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional II a IV de la NYHA con presión capilar pulmonar (PCP) ≥ a 15 mmHg en dos estudios a corto plazo con tratamiento crónico. En un estudio que incluyó a pacientes tratados crónicamente con inhibidores de la ECA, la combinación de dosis únicas y múltiples de valsartan con un inhibidor de la ECA mejoró los parámetros hemodinámicos incluyendo la PCP, la presión arterial diastólica pulmonar (PADP) y la presión arterial sistólica (PAS). Se observó una reducción en los niveles de la aldosterona plasmática y de la noradrenalina plasmática a los 28 días de tratamiento. En el segundo estudio, el cual incluyó solo pacientes no tratados con inhibidores de la ECA por al menos seis meses previos a la randomización, valsartan mejoró significativamente la PCP, la resistencia vascular sistémica (RVS), el trabajo cardiaco y la PAS a los 28 días de tratamiento. En el estudio a largo plazo Val-HeFT se observó una reducción significativa con respecto al valor basal en las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y de péptido natriurético cerebral en el grupo valsartan comparado con el grupo placebo.

Morbilidad y mortalidad: el estudio Val-HeFT fue un estudio randomizado, controlado, multinacional que comparó el efecto de valsartan con placebo sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional (NYHA), II (62%), III (36%) y IV (2%) que recibían el tratamiento habitual, con fracción de eyección ventricular izquierda menor al 40% y diámetro diastólico

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

FOLIO 26 MESA DE ENTRADAS

ventricular izquierdo mayor de 2,9 cm/m². El estudio enroló 5010 pacientes, 16 países, quienes fueron randomizados a recibir valsartan o placebo junto a la terapia apropiada, incluyendo inhibidores de la ECA (93%), diuréticos (86%), digoxina (67%) y betabloqueantes (36%). La duración media de tratamiento fue de 2 años aproximadamente. La dosis media diaria de Diovan® en el estudio fue de 254 mg. El estudio tuvo dos puntos finales primarios: toda causa de muerte (tiempo a la muerte) y morbilidad por insuficiencia cardiaca (tiempo al primer evento mórbido) definido como muerte, muerte súbita con resucitación, hospitalización por insuficiencia cardiaca o administración de inotrópicos intravenosos o drogas vasodilatadoras por 4 h o más pero sin hospitalización. La mortalidad por todas las causas fue similar en el grupo valsartan y en el grupo placebo. La morbilidad fue significativamente menor, de un 13,2%, con valsartan comparado con placebo. El beneficio primario fue un 27,5% en la reducción en el riesgo de primera internación por insuficiencia cardiaca congestiva. El beneficio fue más grande en aquellos pacientes que no recibían ni inhibidores de la ECA ni betabloqueantes. No obstante, se observó una reducción de la tasa de riesgo que favoreció al placebo, en aquellos pacientes tratados con triple combinación, es decir betabloqueantes, inhibidores de la ECA y el antagonista de la angiotensina II (valsartan). Resultados de estudios posteriores como el VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion), en el que la mortalidad no se incrementó en estos pacientes, han disminuido las dudas sobre la triple combinación.

Capacidad y tolerancia al ejercicio: el efecto de valsartan junto con la terapia usual de la insuficiencia cardiaca congestiva sobre la tolerancia al ejercicio utilizando el protocolo de Naughton modificado, fue medido en pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional II-IV (NYHA) con disfunción ventricular izquierda (FEVI 40%). Se observó un incremento del tiempo de ejercicio con respecto al valor basal, en todos los grupos de tratamiento. Estos incrementos promedios fueron más evidentes en el grupo valsartan comparado con placebo, aunque no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. La mejoría más importante fue observada en el grupo de pacientes que no recibía inhibidores de la ECA. En este grupo se observó que la mejoría de la tolerancia al ejercicio fue del doble en el grupo valsartan comparada con la del grupo placebo. El efecto de valsartan comparado con enalapril en la capacidad de ejercicio utilizando un test simple de 6 minutos, se determinó en pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional II y III (NYHA) con fracción de eyección ≤ al 45%, quienes habían recibido inhibidores de la ECA al menos 3 meses previos al ingreso al estudio. Valsartan 80 mg a 160 mg una vez por día fue tan efectivo como enalapril 5 a 10 mg dos veces por día con respecto a la capacidad de ejercicio, medidos por el test de 6 minutos en pacientes que previamente habían sido estabilizados con inhibidores de la ECA e intercambiados a valsartan o enalapril.

Clase Funcional, signos y síntomas, calidad de vida, fracción de eyección: en el estudio Val-HeFT, los pacientes tratados con valsartan mostraron una significativa mejoría de la clase funcional, signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, incluyendo disnea, fatiga, edema y rales, comparados con el grupo placebo. Pacientes en el grupo valsartan tuvieron una mejor calidad de vida como quedó demostrado en la escala de calidad de vida de Minnesota, llamada "Viviendo con insuficiencia cardiaca". Se observó un incremento significativo en la fracción de eyección en los pacientes tratados con valsartan y el diámetro diastólico de ventrículo izquierdo se redujo comparado con el grupo placebo.

Post-infarto de miocardio

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

El ensayo VALIANT fue un estudio randomizado, controlado, multinacional y doble ciego, realizado en 14703 pacientes con infarto agudo de miocardio y signos, síntomas o evidencia radiológica de insuficiencia cardiaca congestiva y/o evidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (observable como una fracción de eyección ≤40% mediante ventriculografía radioisotópica o ≤35% mediante ecocardiografía o angiografía ventricular con contraste). Los pacientes fueron randomizados entre las 12 horas y 10 días después del comienzo de los síntomas del infarto de miocardio a tres grupos de tratamiento: valsartan (titulado desde 20 mg dos veces en el día hasta la mayor dosis tolerada, con un máximo de 160 mg dos veces en el día), captopril, un inhibidor de la ECA, (titulado desde 6,25 mg tres veces en el día hasta la mayor dosis tolerada, con un máximo de 50 mg tres veces en el día) o la combinación de valsartan más captopril. En el grupo con tratamiento combinado, la dosis de valsartan se tituló desde 20 mg dos veces en el día hasta la mayor dosis tolerada, con un máximo de 80 mg dos veces en el día; y la dosis de captopril fue la misma que para el grupo con monoterapia. La duración media del tratamiento fue de dos años. La dosis media diaria de Diovan® en el grupo tratado con monoterapia fue de 217 mg. El tratamiento de base incluyó ácido acetilsalicílico (91%), betabloqueantes (70%), inhibidores de la ECA (40%), trombolíticos (35%) y estatinas (34%). En la población estudiada, el 69% de los pacientes eran hombres, el 94% caucásicos y el 53% tenía 65 o más años de edad. El punto final primario fue el tiempo hasta la muerte por cualquier causa.

Valsartan fue tan eficaz como captopril para reducir la mortalidad por todas las causas, después de sufrir un infarto de miocardio. La mortalidad por todas las causas fue similar en los grupos tratados con valsartan (19,9%), captopril (19,5%) y valsartan + captopril (19,3%). Valsartan también fue eficaz para reducir la mortalidad cardiovascular y el tiempo hasta el primer evento mórbido de origen cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardiaca e infarto recurrente de miocardio, paro cardiaco con reanimación exitosa y accidente cerebrovascular no fatal (objetivo secundario combinado).

Dado que éste fue un ensayo con control activo (captopril), se realizó un análisis adicional de todas las causas de mortalidad para estimar el efecto de valsartan en comparación con el placebo. Utilizando como referencia los resultados de los ensayos clínicos previos en infarto de miocardio (SAVE, AIRE Y TRACE) el efecto estimado de valsartan conservó el 99,6% del efecto beneficioso del captopril (IC 97,5% = 60–139%). La combinación de valsartan con captopril no agregó beneficios adicionales respecto del captopril solo. No hubo diferencia en la mortalidad por todas las causas sobre la base de la edad, el sexo, la raza, los tratamientos de base ni la enfermedad subyacente.

No hubo diferencia en la mortalidad por todas las causas ni en la mortalidad o morbilidad de origen cardiovascular cuando se administraron betabloqueantes junto con la combinación de valsartan + captopril, valsartan solo o captopril solo. Sin tomar en cuenta la medicación del estudio, la mortalidad fue más elevada en el grupo de pacientes que no recibió betabloqueantes, lo que sugiere la persistencia en el presente ensayo, del conocido beneficio de los betabloqueantes sobre esta población. Además, los beneficios del tratamiento con la combinación de valsartan + captopril, valsartan como monoterapia, y captopril como monoterapia, se mantuvo en los pacientes tratados con betabloqueantes.

Pacientes hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

El ensayo clínico NAVIGATOR (*Nateglinide And Valsartan Impaired Glucose Tolerance Outcome Research* – Investigación de los resultados del tratamiento con nateglinida y valsartan en pacientes con tolerancia anormal a la glucosa) fue un estudio multinacional, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, con ajuste forzoso de la dosis y un diseño factorial de 2 x 2, en el que 9306 pacientes con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular fueron distribuidos aleatoriamente entre cuatro grupos: placebo, valsartan (dosis de 80 mg al día ajustada progresivamente a 160 mg una vez al día en función de la tolerabilidad), nateglinida (derivado de la D-fenilalanina con actividad insulinótropa), y asociación de nateglinida y valsartan, además de modificaciones del estilo de vida. La mediana del periodo de observación del posible desarrollo de diabetes fue de 5 años. La población estudiada incluía un 49% de varones, un 43% de pacientes mayores de 65 años y un 83% de sujetos de raza blanca. Los factores de riesgo cardiovasculares más frecuentes al principio del estudio consistían en hipertensión (78%) y dislipidemia (45%), y la mayoría de estos pacientes recibía un tratamiento antihipertensivo o hipolipemiante, respectivamente. El 24% de los pacientes padecía una afección cardiovascular confirmada, siendo más frecuentes los diagnósticos de infarto de miocardio previo (12%) y angina de pecho con cardiopatía isquémica multivaso documentada (9%). Durante el estudio, el 56% de los pacientes utilizó hipolipemiantes y el 55% antitrombóticos.

El estudio incluyó tres covariables principales: 1) desarrollo de diabetes; 2) variable cardiovascular compuesta amplia (muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, hospitalización debida a insuficiencia cardíaca, revascularización arterial u hospitalización debida a angina inestable); 3) variable cardiovascular compuesta básica, que excluía la angina inestable y la revascularización arterial.

Mientras que se registró una reducción estadísticamente significativa del 14% del riesgo de progresión a diabetes en los pacientes tratados con el valsartan que también introdujeron modificaciones en su estilo de vida, hubo un efecto neutro en las variables cardiovasculares compuestas básica y amplia. Estos efectos se observaron constantemente tanto en el amplio subgrupo de pacientes hipertensos como en los subgrupos definidos por criterios de edad, sexo y raza. Dado el reducido número de pacientes de raza negra, los resultados registrados en este subgrupo deben interpretarse con precaución.

Se observó asimismo una reducción significativa del riesgo de desarrollo de microalbuminuria en los pacientes tratados con el valsartan frente a los pacientes que recibieron otro tratamiento [5,8% frente al 8,4%; razón de riesgos instantáneos: 0,68; IC del 95% (0,573; 0,800); $p < 0,0001$].

Datos de toxicidad preclínica

En una serie de estudios de toxicidad preclínica que se efectuaron en varias especies animales, no se encontraron resultados que prohiban el uso de dosis terapéuticas de valsartan en el ser humano. En los ensayos de toxicidad preclínica, la administración de dosis elevadas de valsartan a ratas (de 200 a 600 mg/Kg de peso corporal) redujo los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y alteró la hemodinamia renal (leves aumentos de la urea plasmática, así como hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis administradas a ratas (de 200 y 600 mg/Kg/día) son, en mg/m^2, aproximadamente 6 y 18 veces mayores que la máxima dosis recomendada para el ser humano (los cálculos suponen una dosis oral de

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

320 mg/día en un paciente de 60 Kg). En monos titíes que recibieron dosis comparables, las alteraciones fueron similares aunque más pronunciadas, sobre todo las renales que evolucionaron a nefropatía acompañada de elevaciones de la urea y la creatinina. Ambas especies presentaron asimismo hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que todas las alteraciones se deben al efecto farmacológico del valsartan, que da lugar a hipotensión prolongada, sobre todo en los monos titíes. La hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece revestir importancia para el ser humano al usar las dosis terapéuticas recomendadas. En estudios sobre el desarrollo embriofetal (Segment II) en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada con toxicidad materna en ratas con dosis de valsartan ≥ 200 mg/Kg/día y en conejos con dosis ≥ 10 mg/Kg/día. En un estudio sobre el desarrollo perinatal y posnatal (Segment III), las crías de ratas que recibieron 600 mg/Kg durante el último trimestre de gestación y durante la lactancia mostraron una leve reducción de la tasa de supervivencia y un ligero retraso del desarrollo (ver "**Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad**"). Los principales hallazgos de toxicidad preclínica se han atribuido a los efectos farmacológicos del compuesto y no se ha demostrado que tuvieran alguna importancia clínica.

No se encontraron indicios de un potencial mutágeno, clastógeno, funcionamiento reproductivo anormal en tratas o cancerígeno en ratones y ratas.

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Hipertensión Arterial:

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

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

Diovan® puede administrarse asimismo con otros agentes antihipertensivos.

Insuficiencia Cardiaca:

La dosis recomendada de inicio en insuficiencia cardiaca es de un comprimido de Diovan® IC (40 mg) dos veces por día. Debe titularse la dosis a 80 y 160 mg dos veces por día, elevando la misma hasta la dosis máxima tolerada por el paciente. Esto puede ser realizado disminuyendo concomitante la dosis de diuréticos.

La dosis diaria máxima administrada en los estudios clínicos es de 320 mg de valsartan por día, en dosis divididas.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca debe siempre incluir evaluación de la función renal.

Post-infarto de miocardio

El tratamiento puede iniciarse tempranamente, 12 horas después del infarto de miocardio. Después de administrar una dosis inicial de 20 mg dos veces en el día, la dosis de valsartan debe aumentarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces en el día, en el transcurso de las semanas siguientes. La dosis inicial puede alcanzarse con los comprimidos de 40 mg.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

El logro de la meta de dosificación de 160 mg dos veces en el día deberá basarse en la tolerabilidad al valsartan del paciente durante el período de aumento progresivo de la dosis. En el caso de producirse hipotensión sintomática o disfunción renal, deberá considerarse una reducción de la dosis.

Valsartan puede usarse en pacientes que reciben otros tratamientos habituales después del infarto de miocardio, por ejemplo, los fármacos trombolíticos, el ácido acetilsalicílico, los betabloqueantes y las estatinas.

Pacientes hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular

La dosis inicial recomendada de Diovan® es de 80 mg ó 160 mg una vez al día. En los pacientes que comienzan el tratamiento con 80 mg, la dosis debe aumentarse progresivamente en función de la tolerabilidad hasta 160 mg una vez al día. Si no se logra controlar la hipertensión, (ver "**POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION;** – Hipertensión").

Nota para todas las indicaciones

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

Niños y Adolescentes

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Diovan® en niños y adolescentes (menores de 18 años).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a valsartan o a cualquiera de los excipientes de Diovan®.

Embarazo (Ver "**Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad**").

ADVERTENCIAS

Pacientes con depleción de sodio y/o volumen

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

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

Pacientes con estenosis de la arteria renal

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

PRECAUCIONES

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Personas de edad avanzada

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

Pacientes con deterioro de la función renal

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

Pacientes con deterioro de la función hepática

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. Valsartan se elimina mayormente en forma inalterada por vía biliar. Los pacientes con trastornos obstructivos biliares mostraron un menor clearance de valsartan, por lo que se tendrá especial cuidado cuando se administre valsartan a estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia cardiaca/ Post-infarto de miocardio

El uso de valsartan en pacientes con insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio generalmente se acompaña de una reducción de la presión arterial, a pesar ello, en general no será necesaria la discontinuación del valsartan debido a hipotensión sostenida si se siguen las indicaciones provistas para la dosificación.

En los pacientes con insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio el tratamiento debe iniciarse con precaución.

Como consecuencia de la inhibición del SRAA, se pueden anticipar cambios en la función renal en pacientes susceptibles.

En los pacientes portadores de insuficiencia cardiaca severa cuya función renal dependa de la actividad del SRAA, el tratamiento con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina, ha sido asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca o post-infarto de miocardio debe siempre incluir un estudio de la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardiaca no se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y el antagonista de la angiotensina II, valsartan.

Angioedema

Angioedema, como hinchazón de la laringe y glotis, causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o de lengua, han sido reportados en pacientes tratados con valsartan, algunos de estos pacientes previamente experimentaron angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs). Se debe interrumpir el tratamiento con Diovan® inmediatamente en pacientes que desarrollan angioedema, y no se debe volver a administrar Diovan®.

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Diovan® no debe utilizarse en mujeres que planean quedar embarazadas. Los profesionales de atención de la salud que prescriben cualquier agente que actúa sobre el SRAA deberían

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios

aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial de estos agentes durante el embarazo.

Embarazo

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Diovan® no debe utilizarse durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES"). Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, un riesgo para el feto no puede ser excluído. Se ha informado que la exposición *in útero* a inhibidores de la ECA (una clase específica de medicamentos que actúan en el SRAA) administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre causa daño y muerte del feto en desarrollo. Además, según datos retrospectivos, el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre se ha asociado con un posible riesgo de defectos congénitos. Hubo informes de abortos espontáneos, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido cuando una mujer embarazada tomó valsartan en forma inadvertida. Si durante el tratamiento se detecta un embarazo, Diovan® debe ser suspendido tan pronto como sea posible (ver "**Datos sobre toxicidad preclínica**").

Lactancia

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

Fertilidad

No hay información disponible de los efectos de Diovan® sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en ratas no han mostrado efectos de valsartan en la fertilidad (ver "**Datos de toxicidad preclínica**").

Interacciones

Potasio: el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej.: espironolactona, amilorida, triamtireno), suplementos de potasio o sustitutos salinos que contienen potasio, puede conducir a incrementos en el potasio sérico y en pacientes con insuficiencia cardiaca, de la creatinina en sangre. Si esta medicación concomitante es considerada necesaria, se aconseja monitorear el potasio sérico.

Antinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Inhibidores COX-2): cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINEs puede observarse una disminución de su efecto antihipertensor. Además, en los pacientes ancianos, hipovolémicos (incluidos aquellos que reciben diuréticos) o con una función renal alterada, el uso simultáneo de antagonistas de la angiotensina II y AINE puede llevar a un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la supervisión de la función renal cada vez que se inicie o se modifique el tratamiento en pacientes tratados con valsartán o que reciben AINE simultáneamente.

Transportadores: Los resultados de un estudio *in vitro* con tejidos hepáticos humanos indican que valsartan es un sustrato del transportador de la absorción de OATP1B1 hepática y el flujo de salida de MRP2 hepática del transportador. La administración conjunta de inhibidores del transportador de la absorción (rifampicina, ciclosporina) o transportador de salida (ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica a valsartan.

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios

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

REACCIONES ADVERSAS

En los estudios clínicos controlados realizados en pacientes con hipertensión arterial, la incidencia de reacciones adversas promedio fue comparable a la incidencia con el placebo y es consistente con la información farmacológica de valsartan. La incidencia de reacciones adversas no pareció estar relacionada con la dosis o con la duración del tratamiento, y además no mostró estar asociada con el género, la edad o la raza.

Las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, en la experiencia de post-marketing y en los hallazgos de laboratorio están listadas en el siguiente cuadro de acuerdo a los distintos sistemas y órganos.

Las reacciones adversas están ordenadas por frecuencia, primero las más frecuentes, utilizando la siguiente escala: *muy común* (≥1/10); *común* (≥1/100 a <1/10); *poco común* (≥1/1000 a <1/100); *raro*: (≥1/10000 a <1/1000); *muy raro* (<1/10000), incluyendo reportes aislados.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas están ordenadas en forma decreciente en cuanto a su seriedad.

Para todas la reacciones adversas reportadas en estudios de post-marketing y hallazgos de laboratorio, no es posible aplicar el orden de reacciones adversas descriptas y por lo tanto son agrupadas bajo el nombre de "*no conocidos*".

Reacciones Adevrsas en Hipertensión Arterial

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
No conocido	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia y trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	
No conocido	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.
Trastornos metabólicos y de la nutrición	
No conocido	Hipercalemia.
Trastornos del oído y laberínticos	
Poco común	Vértigo.
Trastornos vasculares	
No conocido	Vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Poco común	Tos.
Trastornos gastrointestinales	
Poco común	Dolor abdominal.
Trastornos hepatobiliares	
No conocido	Elevación de las enzimas hepáticas, incluyendo elevación de la bilirrubina en suero.
Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo	

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Dir. Técnico Técnica - M.N. 15.575

No conocido	Angioedema, rash, prurito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
No conocido	Mialgia.
Trastornos renales y urinarios	
No conocido	Falla e insuficiencia renal, elevación de la creatinina sérica.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Poco común	Fatiga.

Los siguientes eventos han sido observados en los estudios clínicos de pacientes con hipertensión arterial, independientemente de su asociación causal con la droga en estudio: artralgia, astenia, dolor en espalda, diarrea, mareos, dolor de cabeza, insomnio, disminución de la libido, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infecciones virales.

Pacientes hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular

En el ensayo NAVIGATOR, las reacciones adversas al tratamiento con Diovan® fueron similares a las notificadas anteriormente en pacientes hipertensos.

Post-infarto de miocardio/Insuficiencia cardiaca

El perfil de seguridad visto en los estudios clínicos controlados de pacientes con post-infarto de miocardio y/o falla cardiaca varía del perfil de seguridad general visto en pacientes con hipertensión arterial. Esto quizás se deba a la enfermedad de base. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con post-infarto de miocardio y/o falla cardiaca estan descriptos en la siguiente lista:

Reacciones Adversas en Post-infarto de miocardio/Insuficiencia cardiaca

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
No conocido	Trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	
No conocido	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.
Trastornos metabólicos y de la nutrición	
Poco común	Hipercalemia.
No conocido	Incremento del potasio en suero.
Trastornos del sistema nervioso	
Común	Mareos, mareo postural.
Poco común	Síncope, dolor de cabeza.
Trastornos del oído y laberínticos	
Poco común	Vértigo.
Trastornos cardiacos	
Poco común	Falla cardiaca.
Trastornos vasculares	
Común	Hipotensión, hipotensión ortostática.
No conocido	Vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Poco común	Tos.
Trastornos gastrointestinales	

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios

Poco común	Náuseas, diarrea.
Trastornos hepatobiliares	
No conocido	Elevación de las enzimas hepáticas.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Poco común	Angioedema.
No conocido	Rash, prurito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
No conocido	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Común	Falla e insuficiencia renal.
Poco común	Falla renal aguda, elevación de la creatinina sérica.
No conocido	Incremento de la urea nitrogenada en sangre.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Poco común	Astenia, fatiga.

Los siguientes eventos han sido observados en los estudios clínicos de pacientes con post-infarto agudo de miocardio y/o falla cardiaca, independientemente de su asociación causal con la droga en estudio: artralgia, dolor abdominal, dolor de espalda, insomnio, disminución de la libido, neutropenia, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infecciones virales.

SOBREDOSIFICACION

Una sobredosis de Diovan puede ocasionar una hipotensión acentuada que podría conducir a un descenso del nivel de conciencia 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 salina isotónica.

Es improbable que valsartan sea removido por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea cuidadosamente todo este prospecto antes de comenzar el tratamiento con este medicamento.
Conserve este prospecto. Puede que deba volver a leerlo.
Si tiene alguna duda, por favor, pregunte a su médico o farmacéutico.
Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo dé a nadie ni lo utilice para curar otras enfermedades.
Si alguno de los efectos secundarios lo afecta severamente o usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios

FOLIO 30 MESA DE ENTRADAS

En este prospecto:

1. Qué es Diovan® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Diovan®
3. Cómo tomar Diovan®
4. Efectos secundarios posibles

1. QUÉ ES DIOVAN® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

¿Qué es Diovan®?
Diovan® pertenece a un nuevo grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de angiotensina II, que ayudan a controlar la presión arterial elevada.

¿Para qué se utiliza Diovan®?
Diovan® es utilizado para tratar la presión arterial elevada. La presión arterial elevada aumenta el trabajo del corazón y de las arterias. Si éste continúa durante un tiempo prolongado, puede dañar los vasos sanguíneos del cerebro, el corazón y los riñones, y conducir a un accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal. La presión arterial elevada incrementa el riesgo de ataques cardiacos. Reducir su presión arterial a valores normales reduce su riesgo de desarrollar estos trastornos.
Diovan® es utilizado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. La insuficiencia cardiaca esta asociada con dificultad respiratoria, edema (retención de líquidos) de miembros inferiores debido a la acumulación de líquidos. Insuficiencia cardiaca significa que el músculo cardiaco no puede bombear sangre de una manera lo suficientemente poderosa para cumplir con las necesidades de todo el cuerpo.
Diovan® también puede usarse para tratar a las personas después que han sufrido un ataque cardiaco (infarto de miocardio) con el fin de mejorar la supervivencia y reducir problemas cardiacos posteriores.
Diovan® es también utilizado para retrasar la progresión de la diabetes en adultos con hipertensión arterial y niveles anormales de azúcar en sangre, cuando se combina con modificaciones del estilo de vida según recomendaciones médicas.

Cómo actúa Diovan®

La angiotensina II es una sustancia natural producida por el cuerpo humano que contrae los vasos sanguíneos, y ello aumenta la tensión arterial. Valsartan bloquea los efectos de la angiotensina II. Como resultado de ambos procesos, los vasos sanguíneos se relajan y la tensión arterial disminuye.

Si Ud. tiene alguna pregunta acerca de como actúa Diovan® o por qué este medicamento le fue prescripto, por favor consulte a su médico.

2. ANTES DE TOMAR DIOVAN®

Siga cuidadosamente las indicaciones de su médico. Ellas pueden ser diferentes de las instrucciones generales de este prospecto.

Usted no debe tomar Diovan®

- si presentó alguna vez una reacción alérgica a valsartan o a cualquier otro componente de este producto (para mayor información, vea el comienzo del prospecto).
- si se encuentra o tiene planificado estar embarazada.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

FOLIO 37 MESA DE ENTRADAS

Si usted se encuentra en cualquiera de estos casos, **comuníqueselo a su médico y no utilice Diovan®.**

Sea especialmente cuidadoso con Diovan®

- **si padece** una enferdad del higado,
- **si presenta** una enfermedad renal severa o está sometido a dialisis,
- **si está ya** tomando Inhibidores de la ECA junto con un betabloqueante para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca,
- **si padece** de vómitos o diarrea o recibe dosis elevadas de diuréticos,
- **si usted padece** insuficiencia cardiaca o ha sufrido un ataque al corazón. Siga con cuidado las instrucciones de su médico para la dosis inicial. Su médico también debe evaluar la función renal,
- si alguna vez ha tenido una hinchazón, principalmente de la cara y la garganta mientras estaba tomando otros medicamentos (incluyendo un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, IECAs). Si tiene estos síntomas, **deje de tomar Diovan® y póngase en contacto con su médico inmediatamente. Usted nunca más debe volver a tomar Diovan®,**

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, **dígaselo al médico antes** de tomar Diovan®.

Medicaciones que pueden afectar la acción de Diovan®

Si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, **infórmelo a su médico o farmacéutico,** incluyendo medicamentos obtenidos sin receta. Puede ser necesario cambiar la dosis, tomar otras precauciones o, en algunos casos, interrumpir la toma de una de las medicaciones. Esto es aplicable a medicamentos tanto bajo prescripción médica como de venta libre y en particular a:

- medicamentos utilizados para reducir la presión arterial, en especial los diuréticos.
- las medicamentos ahorradores de potasio, complementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio. Su médico debe chequear su nivel de potasio en sangre periódicamente.
- cierto tipo de analgésicos llamados medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o selectivo de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la Cox-2 inhibidores). Su médico también deberá chequear su función renal.
- algunos antibióticos (familia de la rifampicina), medicamentos utilizados para evitar el rechazo del órgano trasplantado (ciclosporina) o medicamentos antirretrovirales utilizados para el tratamiento del HIV/SIDA o infecciones con HIV (ritonavir). Estos medicamentos pueden aumentar el efecto de Diovan®.

Ingestión de Diovan® con alimentos y bebidas

Usted puede ingerir Diovan® con o sin alimentos.

Personas de edad avanzada (mayor o igual a 65 años)

Usted también puede tomar Diovan® si tiene 65 ó más años de edad.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se recomienda la utilización de Diovan® en los niños y adolescentes.

Embarazo y lactancia

No tome Diovan® si se encuentra o planea estar embarazada. El empleo de medicamentos similares ha estado asociado a daños graves en el niño por nacer. Por

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575

ende, es importante que consulte inmediatamente a su médico si usted piensa que puede estar embarazada o si planea un embarazo.

Su médico analizará con usted el potencial riesgo de tomar Diovan® durante el embarazo.

Asimismo, es aconsejable no tomar Diovan® durante la lactancia. Informe a su médico si se halla amamantando.

Conducción y utilización de máquinas

Al igual que muchas otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la presión arterial elevada, en raros casos Diovan® puede causar mareos y afectar la concentración. Por lo tanto, antes de manejar un vehículo, usar maquinarias o hacer otras cosas que requieran concentración, asegúrese de que usted sabe cómo reacciona a los efectos de Diovan®.

3. COMO TOMAR DIOVAN®

Siga cuidadosamente las recomendaciones de su médico. No exceda la dosis recomendada.

Los pacientes con hipertensión arterial suelen no reconocer los signos de este trastorno. Muchos pueden no tener síntomas. Esto hace que lo más importante para usted sea tomar el medicamento exactamente como el médico le indica y respetar las visitas al médico aún cuando se sienta bien.

Diovan® debe usarse sólo por vía oral.

Cuánto tomar de Diovan®

Su médico le indicará extactamente cuantos comprimidos de Diovan® tomar.

- Para el tratamiento de la hipertensión arterial, la dosis recomendada es de 1 comprimido de 80 mg ó 160 mg una vez al día. En algunos casos, su médico podrá prescribirle una dosis mayor (p.ej. 1 comprimido de 320 mg) o un medicamento adicional (p.ej. un diuretico).
- En insuficiencia cardiaca, el tratamiento se comienza generalmente con 40 mg dos veces al día. La dosis se incrementa gradualmente hasta 80 mg y 160 mg dos veces al día, dependiendo de como se tolerada por el paciente.
- Después de un ataque cardíaco, el tratamiento se inicia generalmente en 12 horas, por lo general con una baja dosis de 20 mg dos veces al día. Su médico le incrementará la dosis gradualmente durante varias semanas hasta un máximo de 160 mg dos veces al día. Ud puede obtener la dosis de 20 mg dividiendo el comprimido de 40 mg.
- Cuando se utiliza para retrasar la progresión a la diabetes en adultos con hipertensión arterial y niveles elevadados de azúcar en la sangre, la dosis recomendada es de 80 mg ó 160 mg una vez al día. Para aquellos pacientes que comienzan con la dosis de 80 mg, su médico le puede aumentar la dosis a 160 mg.

Cuando tomar Diovan®

Tomar Diovan® a la misma hora todos los días, lo ayudará a que recuerde cuándo tomar su medicamento.

Como tomar Diovan®

Tome el comprimido con un vaso con agua. Puede tomar Diovan® durante las comidas o lejos de las mismas.

Cuánto tiempo debe tomar Diovan®

Continúe tomando Diovan® como se lo indicó su médico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Si Ud. tiene preguntas acerca de por cuánto tiempo debe toma Diovan®, consulte a su médico o farmacéutico.

Si toma más Diovan® de lo debido

Si usted ha tomado por accidente demasiados comprimidos de Diovan®, **consulte con su médico de inmediato.**
Si usted presenta mareos severos y/o desmayos, infórmelo a su médico tan pronto como le sea posible.

Si se olvida de tomar Diovan®

Es aconsejable tomar la medicación en el mismo horario cada día, preferiblemente por la mañana. Sin embargo, si usted olvida tomar una dosis de esta medicación, siga con la siguiente en el momento usual. No duplique la dosis.

Si suspende el tratamiento con Diovan®

La interrupción del tratamiento con Diovan® puede hacer que su enfermedad empeore. No deje de tomar su medicina a menos que el médico se lo indique.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Como todo medicamento, Diovan® puede causar efectos adversos en algunas personas, pero no a todas.

Algunos de los siguientes efectos podrían ser serios *(frecuencia desconocida: frecuencia que puede ser estimada desde la información disponible)*:
Usted puede experimentar síntomas de angioedema tales como:

- Cara, lengua o garganta hinchada.
- Dificultad para tragar.
- Urticaria y dificultad para respirar.

Si Ud. padece cualquiera de estos síntomas acuda a su médico en forma inmediata.

Algunos efectos secundarios son frecuentes (***afectan como mucho a 1 de cada 10 en 100 pacientes)***:

- Mareos.
- Presión arterial baja con síntomas tales como mareos.
- Dismunición de la función renal (signos de insuficiencia renal).

Algunos efectos secundarios son poco frecuentes (***afectan como mucho a 1 de cada 10 en 1000 pacientes)***:

- Reacción alérgica con síntomas tales como rash cutáneo, picazón, mareos, hinchazón de cara, labios, lengua o garganta, dificultad respiratoria o dificultad para tragar (signos de angioedema) – (ver "**Algunos de los siguientes efectos podrían ser serios**").
- Pérdida súbita de la conciencia.
- Sensación de vértigo.
- Función renal severamente disminuída (signos de falla renal aguda).
- Espasmos musculares, ritmo cardiaco anormal (signos de aumento de potasio en sangre).
- Dificultad respiratoria, dificultad respiratoria al estar acostado, hinchazón de pies y piernas (signos de falla cardiaca).
- Dolor de cabeza.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

- Tos.
- Dolor abdominal.
- Náuseas.
- Diarrea.
- Cansancio.
- Debilidad.

También fue reportado (*frecuencia desconocida*: frecuencia que no puede ser estimada desde la información disponible)

- Rash cutáneo, picazón, junto con alguno de los siguientes signos o síntomas: fiebre, dolor articular, dolor muscular, inflamación de los ganglios linfáticos y/o síntomas similares a la gripe (signos de Enfermedad del Suero).
- Manchas rojas o púrpuras, fiebre, picazón (signos de inflamación de los vasos sanguíneos, también llamado vasculitis).
- Sangrado inusual o hematomas (signos de trombocitopenia).
- Dolor muscular (mialgia).
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (síntomas de bajo nivel de glóbulos blancos, también llamado neutropenia).
- Disminución del nivel de hemoglobina y disminución del porcentaje de glóbulos rojos en la sangre (que en casos severos, puede llevar a anemia)
- Aumento de los niveles de potasio en sangre (que en casos severos puede desencadenar espasmos musculares y provocar ritmo cardiaco anormal).
- Elevación de los niveles de las enzimas hepáticas (lo cual puede indicar daño hepático) incluyendo una elevación de la bilirrubina en la sangre (que en casos severos puede causar coloración amarillenta de piel y ojos).
- Incremento de los niveles sanguíneos de urea nitrogenada y aumento de los niveles de creatinina sérica (que puede indicar anormalidad de la función renal).

La frecuencia de algunos efectos secundarios pueden variar dependiendo de su condición previa. Por ejemplo, efectos secundarios tales como mareos y función renal disminuida fueron vistos con menor frecuencia en pacientes tratados con hipertensión arterial que en pacientes tratados para insuficiencia cardiaca o en pacientes luego de un ataque cardiaco reciente (infarto agudo de miocario).

Los siguientes efectos fueron también observados durante los estudios clínicos con Diovan®, sin la posibilidad de determinar si son causados por la droga o bien por otras razones: dolor en espalda, cambio en la libido, sinusitis, insomnio, dolor articular, faringitis, signos compatibles con rinitis (nariz tapada o con goteo nasal) hinchazón de manos, tobillos o pies, infección del tracto respiratorio superior, infecciones virales.

Si cualquiera de estos efectos secundarios son serios, dígaselo a su médico.

Si padece cualquier otro efecto secundario que no ha sido listado en este prospecto, dígaselo a su médico o farmacéutico.

SALVO PRECISA INDICACION DEL MEDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MEDICO SIN CONSULTARLO

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa

FOLIO 41 MESA DE ENTRADAS

PRESENTACION

Envases conteniendo 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 y 500 comprimidos recubiertos (este último para uso exclusivo de hospitales).

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Mantener en el envase original para proteger de la humedad.

Diovan® IC / Diovan® 80 / Diovan® 160: conservar a menos de 25°C.

Diovan® 320: conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.243.
® Marca registrada

Diovan® IC / Diovan® 80 / Diovan® 160: Industria Española.
Elaborado en Novartis Farmacéutica S.A. – Barberà del Vallès, Barcelona, España.

Diovan® 320: Industria Suiza.
Elaborado en Novartis Pharma Stein AG – Stein, Suiza.
Acondicionado en: Novartis Biociencias S.A., Taboão da Serra - São Paulo, Brasil.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 C.P. C1429DUC- Buenos Aires - Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Última revisión: **CDS 16/05/2011 + 11/01/2012.-**

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada