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

DISPOSICIÓN N° 4116

BUENOS AIRES, 18 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008860-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DIOVAN D – DIOVAN D 160 – DIOVAN D 160/25 – DIOVAN D 320/12,5 – DIOVAN D 320/25 / VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DIOVAN D: Valsartan 80 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 160: Valsartan 160 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 160/25: Valsartan 160 mg – Hidroclorotiazida 25 mg; DIOVAN D 320/12,5: Valsartan 320 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 320/25: Valsartan 320 mg – Hidroclorotiazida 25 mg, aprobada por Certificado Nº 46.915.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 250 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DIOVAN D – DIOVAN D 160 – DIOVAN D 160/25 – DIOVAN D 320/12,5 – DIOVAN D 320/25 / VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DIOVAN D: Valsartan 80 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 160: Valsartan 160 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 160/25: Valsartan 160 mg – Hidroclorotiazida 25 mg; DIOVAN D 320/12,5:

Valsartan 320 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 320/25: Valsartan 320 mg – Hidroclorotiazida 25 mg, aprobada por Certificado Nº 46.915 y Disposición Nº 1528/98, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 25 a 93.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1528/98 los prospectos autorizados por las fojas 25 a 47, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.915 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008860-12-8

DISPOSICION Nº 4116

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

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....4116..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.915 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DIOVAN D – DIOVAN D 160 – DIOVAN D 160/25 – DIOVAN D 320/12,5 – DIOVAN D 320/25 / VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DIOVAN D: Valsartan 80 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 160: Valsartan 160 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 160/25: Valsartan 160 mg – Hidroclorotiazida 25 mg; DIOVAN D 320/12,5: Valsartan 320 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 320/25: Valsartan 320 mg – Hidroclorotiazida 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1528/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001614-98-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7376/11.-	Prospectos de fs. 25 a 93, corresponde desglosar de fs. 25 a 47.-

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

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.915 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....18 JUL 2012.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-008860-12-8

DISPOSICIÓN Nº 4116

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

js

ORIGINAL

4116

A.N.M.A.T. FOLIO 25 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

DIOVAN® D / DIOVAN® D 160 / DIOVAN® D 160/25 / DIOVAN® D 320/12,5 / DIOVAN® D 320/25
Valsartan
Hidroclorotiazida

Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta — Industria Italiana

FORMULA

Cada comprimido de Diovan® D contiene:
Valsartan..... 80 mg
Hidroclorotiazida..... 12,5 mg
Excipientes: celulosa microcristalina; sílice coloidal anhidra; polivinilpirrolidona XL; estearato de magnesio; hidroxipropil metilcelulosa; óxido de hierro amarillo; óxido de hierro rojo; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio..... c.s.

Cada comprimido de Diovan® D 160 contiene:
Valsartan..... 160 mg
Hidroclorotiazida..... 12,5 mg
Excipientes: celulosa microcristalina; sílice coloidal anhidra; polivinilpirrolidona XL; estearato de magnesio; hidroxipropil metilcelulosa; óxido de hierro rojo; polietilenglicol 8000 ; talco; dióxido de titanio..... c.s.

Cada comprimido recubierto de Diovan® D 160/25 contiene:
Valsartan..... 160 mg
Hidroclorotiazida..... 25 mg
Excipientes: sílice coloidal anhidra; crospovidona; estearato de magnesio; celulosa microcristalina; hidroxipropilmetilcelulosa; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio; óxido de hierro rojo; óxido de hierro amarillo; óxido de hierro negro..... c.s.

Cada comprimido recubierto de Diovan® D 320/12,5 contiene:
Valsartan..... 320 mg
Hidroclorotiazida..... 12,5 mg
Excipientes: sílice coloidal anhidra; crospovidona; hidroxipropilmetilcelulosa; estearato de magnesio; celulosa microcristalina; polietilenglicol; talco; óxido de hierro negro; dióxido de titanio; óxido de hierro rojo..... c.s.

Cada comprimido recubierto de Diovan® D 320/25 contiene:
Valsartan..... 320 mg
Hidroclorotiazida..... 25 mg
Excipientes: sílice coloidal anhidra; crospovidona; hidroxipropilmetilcelulosa; estearato de magnesio; celulosa microcristalina; polietilenglicol; talco; óxido de hierro amarillo..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo. Código ATC C09D A 03.

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 26 MESA DE ENTRADAS

INDICACIONES

Diovan® D (valsartan e hidroclorotiazida) está indicado para el tratamiento de la hipertensión en adultos de 18 años o mayores.

Diovan® D puede usarse en pacientes cuya presión arterial no es controlada adecuadamente con monoterapia.

Diovan® D puede usarse como tratamiento inicial en pacientes que probablemente necesiten múltiples fármacos para lograr los objetivos de presión arterial.

La elección de Diovan® D como tratamiento antihipertensivo inicial se deberá basar en una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

Los pacientes con hipertensión grado II tienen un riesgo relativamente alto de eventos cardiovasculares (como por ejemplo accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos e insuficiencia cardíaca), insuficiencia renal y problemas visuales, por lo tanto un tratamiento rápido es clínicamente relevante. La decisión de usar una combinación como tratamiento inicial deberá ser personalizada y deberá ser ajustado de acuerdo a la presión arterial basal, al control de la misma y la mayor probabilidad de lograrla con una combinación en comparación con la monoterapia. Los objetivos de control de la presión arterial individual puede variar en función del riesgo del paciente.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

La hormona activa del RAAS es la angiotensina II, la cual se forma a partir de la angiotensina I por medio de la ECA. La angiotensina II se une a receptores específicos situados en las membranas celulares de varios tejidos. Posee una amplia variedad de efectos fisiológicos, incluyendo en particular el compromiso tanto directo como indirecto en la regulación de la presión arterial. Como vasoconstrictor potente, la angiotensina II ejerce una respuesta presora directa. Asimismo, promueve la retención de sodio y la estimulación de la secreción de aldosterona.

Valsartan es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (Ang II) activo por vía oral. Actúa selectivamente en el subtipo del receptor AT_1, el cual es 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. El valsartan no muestra actividad agonista parcial sobre el receptor AT_1, por el cual tiene mucho mayor afinidad (aproximadamente 20 000 veces mayor) que por el receptor AT_2.

Valsartan no inhibe la ECA, conocida también como quininasa II, la cual convierte a la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. No debe esperarse potenciación de los efectos colaterales relacionados con la bradiquinina. En los trabajos clínicos donde valsartan fue comparado con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($P < 0,05$) en pacientes tratados con valsartan que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% versus 7,9% respectivamente). En un trabajo clínico de pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con inhibidores de la ECA, el 19,5% de los individuos del estudio que recibieron valsartan y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos en comparación con el 68,5% de los pacientes tratados con un inhibidor de la ECA ($P < 0,05$). Valsartan no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales iónicos importantes en la regulación 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 22 MESA DE ENTRADAS

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Diovan® D, como terapia inicial en pacientes con hipertensión arterial severa (definida con una PADs ≥110 mmHg y una PASs ≥140 mmHg sin terapia antihipertensiva) en un estudio de 6 semanas multicéntrico, randomizado y doble ciego. Los pacientes fueron randomizados a recibir Diovan® D (valsartan e hidroclorotiazida 160/12,5 mg una vez al día) o valsartan (160 mg una vez al día) seguido de la evaluación de la respuesta de la presión arterial. Los pacientes recibían un aumento de dosis a intervalos de 2 semanas. Los pacientes con terapia combinada fueron posteriormente tratados con 160/25 mg y luego 320/25 mg de valsartan e hidroclorotiazida. Los pacientes tratados en monoterapia, a las 2 semanas pasaron a 320 mg seguidos de una dosis de mantenimiento similar, manteniendo el ciego del estudio.

El sitio de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente en el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que hay un receptor de alta afinidad en la corteza renal con un sitio de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El modo de acción de las tiazidas es a través de la inhibición del symporter Na^+Cl^- (mecanismo que transporta dos sustancias simultáneamente a través de la membrana celular en la misma dirección, una de ellas es transportada a favor de un gradiente de concentración y la otra en contra de este gradiente) quizás compitiendo por el sitio de Cl^- que afecta los mecanismos de reabsorción de electrolitos: - directamente, aumentando la excreción de sodio y cloruro en cantidades casi equivalentes, - indirectamente, acción diurética que reduce el volumen plasmático, con consiguientes aumentos en la actividad de la renina plasmática, aumentos en la secreción de aldosterona, aumentos en la pérdida de potasio en orina, y disminuciones en el potasio sérico. La relación renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II, por lo tanto la administración concomitante de un antagonista de los receptores de la angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos.

Farmacocinética

Valsartan

Absorción

Tras la administración del valsartan solo por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2-4 horas. La biodisponibilidad absoluta promedio para valsartan es del 23%. Cuando valsartan se administra con alimentos, el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC) 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 el valsartan puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución del valsartan en el estado de equilibro es de aproximadamente 17 litros, lo cual indica que valsartan no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartan se une en un alto porcentaje a proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación / Metabolismo

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.

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

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

Eliminación
La cinética de valsartan sigue una función de disminución multiexponencial ($t_{½}\alpha$ <1 hora y $t_{½}\beta$ 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 litros/hora y la depuración renal de 0,62 litros/hora (aproximadamente 30% de la depuración total). La vida media de valsartan es de 6 horas.

La farmacocinética de valsartan es lineal en el rango posológico evaluado. No se observan cambios en la cinética de valsartan con la administración repetida, y la acumulación es escasa cuando se lo administra una vez al día. Las concentraciones plasmáticas observadas fueron similares en hombres y en mujeres.

Hidroclorotiazida

Absorción
Hidroclorotiazida se absorbe rápidamente tras la administración oral ($T_{máx}$ de 2 horas aproximadamente). El incremento del ABC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. Con la administración concomitante de alimentos, se ha reportado tanto un aumento como una disminución de la biodisponibilidad sistémica de hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. Estos efectos son de escasa magnitud y revisten poca importancia clínica. La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida tras la administración oral es del 70%.

Distribución
La cinética de distribución y eliminación se describe generalmente como una función de disminución biexponencial. El volumen de distribución aparente es de 4-8 L/kg. Hidroclorotiazida circulante se une a las proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. Hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos, en una concentración de aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Biotransformación
Hidroclorotiazida se elimina principalmente como fármaco inalterado.

Eliminación
Hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No se evidencian cambios en la cinética de la hidroclorotiazida con dosis repetidas, y la acumulación es mínima cuando se administra una dosis diaria. Más de un 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado en la orina.

Valsartan/hidroclorotiazida

La disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida disminuye en alrededor de un 30% cuando se la administra concomitantemente con valsartan. La cinética de valsartan no es afectada considerablemente por la administración concomitante de hidroclorotiazida. Esta interacción observada no afecta el uso combinado de valsartan e hidroclorotiazida, ya que los estudios clínicos controlados han demostrado un claro efecto antihipertensivo, mayor que el obtenido con la droga administrada sola, o con placebo.

Grupos de pacientes especiales

Ancianos

Se observó una exposición sistémica a valsartan algo mayor en algunos individuos ancianos que en individuos jóvenes; sin embargo, no se ha demostrado que esto tenga alguna importancia clínica.

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 29 MESA DE ENTRADAS

Determinados datos sugieren que el clearance sistémico de la hidroclorotiazida es reducido en pacientes de edad avanzada tanto sanos como hipertensos en comparación con voluntarios jóvenes sanos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con una Tasa de Filtrado Glomerular (FG) entre 30 y 70 mL/min.

No se dispone de información sobre el uso de Diovan® D en pacientes con insuficiencia renal grave (FG<30 mL/min) o en pacientes sometidos a diálisis. Valsartan se une considerablemente a las proteínas plasmáticas y no se elimina con diálisis, al contrario de hidroclorotiazida. La depuración renal de la hidroclorotiazida consiste en filtración pasiva y secreción activa en el túbulo renal. Como se trata de un compuesto que se elimina casi exclusivamente por los riñones, la función renal ejerce un efecto importante en la cinética de la hidroclorotiazida (ver "CONTRAINDICACIONES").

En presencia de insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas y los valores de ABC de hidroclorotiazida se incrementan, y la tasa de excreción urinaria se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la vida media de eliminación es casi el doble. El aclaramiento renal de hidroclorotiazida también se reduce en gran medida en comparación con el aclaramiento renal de aproximadamente 300 mL/min que presentan los pacientes con función renal normal. Por lo tanto, Diovan® D debería utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (FG<30 mL/min) (ver "PRECAUCIONES").

Insuficiencia hepática

En un ensayo de farmacocinética en pacientes con disfunción hepática leve (n=6) o moderada (n=5), la exposición al valsartan prácticamente se duplicó en comparación con voluntarios sanos. Se carece de información sobre el uso del valsartan en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La hepatopatía no influye significativamente en la farmacocinética de la hidroclorotiazida, por lo que no se considera necesario reducir la dosis.

Sin embargo, Diovan® D debería ser administrado con precaución en pacientes con trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática severa (ver "PRECAUCIONES").

Estudios clínicos

La administración de valsartan a pacientes hipertensos reduce la tensión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, el efecto antihipertensivo de una dosis oral única comienza en las 2 horas siguientes a la toma, y la máxima reducción de la tensión arterial se logra a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante las 24 horas posteriores a la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial se alcanza generalmente en 2-4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado con todas las dosis. Al administrarlo junto con la hidroclorotiazida se logra una reducción adicional significativa de la tensión arterial.

Al empezar el tratamiento con dosis de 160/12,5 mg de la asociación de valsartan/HCTZ, 4 semanas después se alcanzaron reducciones significativamente mayores de la tensión arterial que con la monoterapia con una dosis inicial de valsartan de 160 mg en pacientes con hipertensión severa (tensión arterial diastólica en reposo de 110 mmHg y tensión arterial sistólica de 140 mmHg). En otros estudios, la probabilidad de lograr el control de la tensión arterial sistólica y diastólica fue mayor al empezar el tratamiento con la asociación

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 30 MESA DE ENTRADAS

farmacológica que con la monoterapia con valsartan o HCTZ, independientemente de los valores iniciales de la tensión arterial.

Datos de toxicidad preclínica

Valsartan/hidroclorotiazida

En una serie de estudios de toxicidad preclínica en varias especies animales, no hubo hallazgos que excluyan el uso de dosis terapéuticas de valsartan / hidroclorotiazida en humanos. En las ratas, las dosis altas de la combinación de valsartan/hidroclorotiazida (de 100:31,25 a 600:187,5 mg/Kg de peso corporal) redujeron los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y modificaron la hemodinámica renal (elevación moderada o pronunciada de la urea plasmática, aumento de las concentraciones plasmáticas de potasio y magnesio y aumentos leves del volumen de orina y de los electrólitos urinarios, basofilia tubular mínima a leve e hipertrofia de las arteriolas aferentes con la dosis máxima). En los titíes (de 30:9,375 a 400:125 mg/Kg), los cambios fueron similares pero más intensos, sobre todo con las dosis más elevadas y en los riñones, donde los trastornos resultaron en una nefropatía que incluyó un aumento de la urea y la creatinina. Los monos titíes también presentaron alteraciones de la mucosa gastrointestinal con dosis de 20/9,373 a 400/125 mg/Kg.

Las dos especies (ratas y monos titíes) presentaron hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que todos los trastornos se debieron al efecto farmacológico de la combinación de valsartan/hidroclorotiazida, que no es aditivo sino más bien sinérgico (potenciación de casi 10 veces con respecto a la administración del valsartan solo) y que produce una hipotensión prolongada, sobre todo en los titíes. En el ser humano, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece revestir importancia si se utilizan las dosis terapéuticas de la combinación de valsartan/hidroclorotiazida. Los resultados de toxicidad preclínica principales se atribuyen al efecto farmacológico de los compuestos, que parecen tener una acción sinérgica sin interacciones entre sí. En la práctica clínica, las acciones de los dos compuestos son aditivas y los resultados preclínicos no revisten importancia clínica. La combinación de valsartan: hidroclorotiazida no fue evaluada para determinar mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre los dos compuestos.

Valsartan

Los ensayos de mutagenia, clastogenia, teratogenia y carcinogenia de valsartan han demostrado resultados negativos.

En los diferentes ensayos preclínicos de toxicidad que se efectuaron en varias especies animales, no se encontraron resultados que prohibieran el uso de dosis terapéuticas de valsartan en seres humanos. 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 de glóbulos rojos (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 humanos (los cálculos suponen una dosis oral de 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 titíes. La hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece revestir importancia para el ser humano al usar las dosis

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

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 y durante la lactancia mostraron una pequeña reducción de la tasa de supervivencia y un ligero retraso del desarrollo.

Hidroclorotiazida

Los ensayos de mutagenia, clastogenia, teratogenia y carcinogenia de hidroclorotiazida han demostrado resultados negativos.

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

La dosis recomendada de Diovan® D es un comprimido recubierto por día. Cuando lo justifique el cuadro clínico puede utilizarse 80 mg de valsartan más 12,5 mg de hidroclorotiazida, o 160 mg de valsartan más 12,5 mg de hidroclorotiazida o 320 mg de valsartan más 12,5 mg de hidroclorotiazida. En caso de necesidad, se podrán administrar 160 mg de valsartan más 25 mg de hidroclorotiazida o 320 mg de valsartan más 25 mg de hidroclorotiazida.

Para el tratamiento inicial, la dosis usual de inicio de Diovan® D es 160/12,5 mg una vez al día. La dosis puede ser incrementada luego de 1 o 2 semanas de tratamiento hasta un máximo de un comprimido de 320/25 mg una vez al día, necesario para el control de la presión arterial. Diovan® D no está recomendado como terapia inicial en pacientes con depleción del volumen intravascular (ver "PRECAUCIONES").

La dosis máxima diaria es de 320/25 mg.

El efecto antihipertensivo máximo se observa dentro de las 2-4 semanas.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste posológico para pacientes con deterioro renal leve a moderado (FG≥30 mL/min). Debido a la hidroclorotiazida, Diovan® D está contraindicado en los pacientes con anuria (ver "CONTRAINDICACIONES") y debería administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (FG<30 mL/min) (ver "PRECAUCIONES", "ADVERTENCIAS" y "*Farmacocinética*"). Los diuréticos tiazídicos como monoterapia son ineficaces en pacientes con insuficiencia renal grave (FG<30 mL/min), pero pueden ser útiles en estos pacientes, cuando se utilizan con precaución en combinación con un diurético de asa, aún en pacientes con FG<30 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste posológico en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Debido a la hidroclorotiazida, se recomienda utilizar Diovan® D con especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa. Debido al valsartan, se recomienda utilizar Diovan® D con especial precaución en pacientes con trastornos obstructivos biliares (ver "CONTRAINDICACIONES" y "PRECAUCIONES").

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Diovan® D en niños menores de 18 años.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a valsartan, hidroclorotiazida, a otros derivados de sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de Diovan® D.

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 32 MESA DE ENTRADAS

Embarazo (ver "MUJERES EN EDAD FERTIL, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD").

Diovan® D está contraindicado en los pacientes con anuria porque contiene hidroclorotiazida.

ADVERTENCIAS

Lupus eritematoso sistémico
Se ha informado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Pacientes con estenosis de las arterias renales
Diovan® D debe emplearse con precaución para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal, o estenosis de la arteria de un riñón único, dado que la urea sanguínea y la creatinina sérica pueden aumentar en estos pacientes.

PRECAUCIONES

Electrolitos séricos
La administración concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, o de otras drogas que pueden aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.) deberá hacerse con precaución. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar la aparición de hipopotasemia o exacerbar la hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deberían administrarse con precaución en pacientes con condiciones que impliquen una mayor pérdida de potasio, como nefropatías perdedoras de sal e insuficiencia renal de origen pre-renal (cardiogénico). Si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos (por ejemplo, debilidad muscular, paresias, o alteraciones del ECG), debe discontinuarse el tratamiento con Diovan® D. Se recomienda la corrección de la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente antes del inicio del tratamiento con las tiazidas. Las concentraciones séricas de potasio y magnesio deberían revisarse periódicamente. Todos los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos deben ser controlados debido a los posibles desequilibrios de los electrolitos, especialmente del potasio.

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar la aparición de hiponatremia y alcalosis hipoclorémica o agravar la hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía) en algunos casos aislados. Se recomienda monitorear regularmente las concentraciones de sodio sérico.

Pacientes con depleción de sodio y de volumen
En pacientes con depleción severa de sodio y/o volumen tales como los que reciben altas dosis de diuréticos, ocasionalmente puede producirse hipotensión sintomática luego de iniciar el tratamiento con Diovan® D. Diovan® D debería utilizarse sólo después de la corrección de cualquier depleción pre-existente de sodio y/o volumen. De lo contrario, el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica.

Si se produce hipotensión, el paciente deberá ser colocado en posición supina y, si es necesario, se deberá administrar una infusión intravenosa de solución salina normal. El tratamiento puede continuarse una vez que la presión arterial se haya estabilizado.

Deterioro de la función renalNo se requiere ajuste posológico para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (FG≥30 mL/min). A causa de la hidroclorotiazida, se recomienda administrar Diovan® D con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (FG<30 mL/min). Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar azoemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. Los diuréticos tiazídicos como monoterapia son ineficaces en pacientes con insuficiencia renal grave

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

(FG<30 mL/min), pero pueden ser útiles en estos pacientes cuando se utilizan con precaución en combinación con un diurético de asa, incluso en pacientes con FG<30 mL/min (ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "*Farmacocinética*") .

En pacientes susceptibles, la consecuencia de la inhibición del Sistema renina Angiotensina – aldosterona, provocaría cambios en la función renal. En aquellos pacientes cuya función renal depende del SRAA (ej. insuficiencia cardiaca severa), el tratamiento con drogas pertenecientes a los inhibidores de la enzima convertidora y los antagonistas de los receptores de la angiotensina, se han asociado a oliguria y/o uremia progresiva, y más raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Similares resultados han sido reportados con Diovan®.

En pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina <30 mL/min) y en pacientes sometidos a diálisis no hay datos disponibles para Diovan® D. Valsartan se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y no es eliminado por diálisis mientras que el clearance de hidroclorotiazida se logrará mediante diálisis.

El clearance renal de la hidroclorotiazida se compone de filtración pasiva y secreción activa en el túbulo renal. Como se espera para un compuesto que se depura casi exclusivamente a través de los riñones, la función renal tiene un marcado efecto sobre la cinética de la hidroclorotiazida (ver "CONTRAINDICACIONES").

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática leve a moderada. Diovan® D debería utilizarse con precaución en pacientes con trastornos obstructivos biliares y en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION", "CONTRAINDICACIONES" y "*Farmacocinética*").

Angioedema

En algunos pacientes tratados con valsartan, han sido reportado angioedema, como hinchazón de la laringe y glotis, que causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o de lengua. 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® D inmediatamente en pacientes que desarrollan angioedema, y Diovan® D no se debe volver a administrar.

Otros trastornos metabólicos

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

Al igual que otros diuréticos, hidroclorotiazida puede elevar los niveles de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento del mismo, y puede provocar o exacerbar la hiperuricemia y precipitar la gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas disminuyen la excreción urinaria de calcio y pueden causar un aumento leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Dado que hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones de calcio sérico, debe usarse con precaución en pacientes con hipercalcemia. Una marcada hipercalcemia que no responde a la retirada de la tiazida o una calcemia ≥ 12 mg/dL pueden ser evidencia de un proceso hipercalcémico subyacente independiente de las tiazidas.

Se han observado cambios patológicos en la glándula paratiroidea de unos pocos pacientes con hipercalcemia e hipofosfatemia en tratamiento prolongado con tiazidas. Si el paciente presenta hipercalcemia, es necesaria una clarificación del diagnóstico.

General

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

Es más probable que las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida se produzcan en los pacientes alérgicos y asmáticos.

Glaucoma agudo de ángulo estrecho
La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrática que da como resultado miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas incluyen disminución brusca de la agudeza visual o dolor ocular, y por lo general se producen en cuestión de horas a semanas desde el inicio del tratamiento con la droga. El glaucoma agudo de ángulo estrecho no tratado puede conducir a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es discontinuar la hidroclorotiazida lo más rápidamente posible. Puede ser necesario tratamiento médico o quirúrgico si no se logra controlar la presión intraocular. Los factores de riesgo de desarrollar glaucoma agudo de ángulo estrecho incluyen una historia de alergia a sulfamidas o a penicilina.

Pacientes con insuficiencia cardíaca / post-infarto de miocardio

En los pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o la muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca o que han sufrido un infarto de miocardio debe incluir sistemáticamente la valoración de la función renal.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Valsartan

Potasio: la administración concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, o de otras drogas que pueden alterar los niveles de potasio (heparina, etc.) deberá hacerse con precaución y con frecuente control del potasio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los Inhibidores Selectivos de la Ciclooxigenasa-2 (Inhibidores de la COX-2): cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINEs, puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, en pacientes de edad avanzada, pacientes con depleción de volumen (incluidos aquellos en terapia con diuréticos), o con función renal comprometida, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede incrementar el riesgo de empeoramiento de la función renal. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartan en pacientes tratados concomitantemente con AINEs.

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.

En la monoterapia con valsartan no se hallaron interacciones farmacológicas de importancia clínica con las siguientes drogas: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida.

Hidroclorotiazida

Pueden ocurrir las siguientes interacciones farmacológicas potenciales debido al componente

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 ENTRADAS

tiazida de Diovan® D:

Litio: durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tiazidas se observaron aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y de su toxicidad. No hay experiencia con el uso concomitante de valsartan y litio. En consecuencia, se recomienda el control de las concentraciones séricas de litio durante el uso concomitante.

Otras drogas antihipertensivas: las tiazidas potencian el efecto antihipertensivo de otras drogas antihipertensivas (ej. guanetidina, metildopa, beta-bloqueantes, vasodilatadores, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina e inhibidores directos de la renina).

Relajantes del músculo esquelético: las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético, como los derivados del curare.Medicamentos que afectan la concentración sérica de potasio: el efecto hipocalémico de los diuréticos puede ser aumentado por la administración concomitante de diuréticos caliuréticos, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos (ver "PRECAUCIONES").

Medicamentos que afectan la concentración sérica de sodio: el efecto hiponatrémico de los diuréticos se acentúa con la administración concomitante de drogas tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en caso de administración prolongada de estas drogas (ver "PRECAUCIONES").

Antidiabéticos: las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede resultar necesario reajustar la posología de la insulina y de agentes antidiabéticos orales. Glucósidos de la digital: pueden ocurrir hipocalemia o hipomagnesemia inducidas por tiazida como efectos no deseados, favoreciendo el comienzo de arritmias cardíacas inducidas por la digital (ver "PRECAUCIONES").

AINEs e inhibidores selectivos de la Cox-2: la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroides (ej.: derivados del ácido salicílico, indometacina) puede disminuir la actividad diurética y antihipertensiva del componente tiazídico de Diovan® D. La hipovolemia coexistente puede inducir insuficiencia renal aguda.

Allopurinol: la administración con diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al allopurinol.

Amantadina: la administración con diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede aumentar la incidencia de los efectos adversos causados por la amantadina.

Agentes antineoplásicos (ej. ciclofosfamida, metrotexato): la administración con diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos y aumentar sus efectos mielosupresores.

Anticolinérgicos: la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede ser aumentada por agentes anticolinérgicos (ej. atropina, biperideno), aparentemente por disminución de la motilidad gastrointestinal y velocidad de vaciamiento estomacal. Por el contrario, los fármacos procinéticos como la cisaprida pueden reducir la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.

Resinas de intercambio iónico: la absorción de diuréticos tiazídicos, como hidroclorotiazida, se ve disminuida por colestiramina o colestipol. Sin embargo, el escalonamiento de las dosis de hidroclorotiazida y la resina tales que hidroclorotiazida se administre por lo menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas, reduciría al mínimo la interacción.

Vitamina D: la administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento del calcio en suero.

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 4/e

Ciclosporina: el tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

Sales de calcio: su administración con diuréticos tiazídicos puede aumentar la reabsorción tubular de calcio, produciendo hipercalcemia.

Diazóxido: los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Metildopa: en la literatura se ha informado acerca de la aparición de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: la coadministración de diuréticos tiazídicos con alcohol, barbitúricos o narcóticos puede potenciar la hipotensión ortostática.

Aminas presoras: la hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras como la noradrenalina, pero la significancia clínica de este efecto no es suficiente para impedir su uso.

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

Al igual que cualquier droga que actúa directamente sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), no deberá utilizarse Diovan® D durante el embarazo ni en mujeres que prevén quedar embarazadas.

Embarazo

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Diovan® D no debe utilizarse durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES"). Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de angiotensina II, un riesgo para el feto no puede ser excluido. Se ha informado que la exposición intrauterina a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (una clase específica de medicamentos que actúan en el SRAA) administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre produce lesión y muerte fetal. 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. Se han reportado casos de abortos espontáneos, oligohidramnios e insuficiencia renal del neonato en mujeres embarazadas que inadvertidamente recibieron valsartan. Al prescribir fármacos que actúan en el SRAA a mujeres en edad de procrear, los profesionales sanitarios deben informarles sobre el posible riesgo que plantean durante el embarazo.

La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se asocia con ictericia o trombocitopenia fetal o neonatal y puede asociarse con otras reacciones adversas registradas en los adultos.

Si el embarazo es detectado durante el tratamiento, Diovan® D deberá ser discontinuado de inmediato (ver "Datos de toxicidad preclínica").

Lactancia

Se desconoce si valsartan se excreta en la leche humana. Valsartan fue excretado en la leche de ratas en período de lactancia. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta y es excretada en la leche materna humana. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Diovan® D en madres que amamantan.

Fertilidad

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

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

ORIGINAL

4116

A.N.M.A.T. FOLIO

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y las relacionadas con datos de laboratorio fueron más frecuentes con la asociación de valsartan e hidroclorotiazida que con el placebo. A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas durante la farmacovigilancia, siguiendo una clasificación por sistema y órgano. La asociación de valsartan e hidroclorotiazida puede producir las mismas reacciones adversas que sus componentes por separado, aunque dichas reacciones no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se clasifican por orden de frecuencia decreciente, aplicando la convención siguiente: *muy frecuente* (> 1/10); *frecuente* (> 1/100 a < 1/10); *poco frecuente* (> 1/1000 a < 1/100); *rara* (> 1/10 0000 a < 1/1000); *muy rara* (<1/10 0000), *frecuencia desconocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 - Reacciones adversas a la asociación de valsartan/hidroclorotiazida

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	Deshidratación.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raras	Mareos.
Poco frecuentes	Parestesia.
Frecuencia desconocida	Síncope.
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Vista borrosa.
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Acúfenos.
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Hipotensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Poco frecuentes	Tos.
Frecuencia desconocida	Edema pulmonar no cardiogénico .
Trastornos gastrointestinales	
Muy raras	Diarrea.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Mialgia.
Muy raras	Artralgia.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia desconocida	Disfunción renal.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Poco frecuentes	Cansancio.
Pruebas complementarias	
Frecuencia desconocida	Elevaciones de las concentraciones séricas de ácido úrico, bilirrubina y creatinina; hipopotasemia, hiponatremia, elevaciones de las concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, neutropenia.

A continuación se enumeran otras reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, independientemente de su relación causal con el medicamento en investigación: dolor abdominal, epigastralgia, ansiedad, artritis, astenia, lumbalgia, bronquitis,

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

bronquitis aguda, dolor torácico, mareos posturales, dispepsia, disnea, xerostomía, epistaxis, disfunción eréctil, gastroenteritis, cefalea, hiperhidrosis, hipoestesia, gripe, insomnio, espasmos musculares, distensión muscular, congestión nasal, rinofaringitis, náuseas, dolor cervical, edema, edema periférico, otitis media, dolor en las extremidades, palpitaciones, dolor faringolaríngeo, polaquiuria, pirexia, sinusitis, congestión sinusal, somnolencia, taquicardia, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones urinarias, vértigo, infecciones víricas, trastornos de la vista.

Información adicional sobre los componentes individuales
Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales constituyen efectos indeseables potenciales de Diovan® D, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos ni durante la farmacovigilancia.

Tabla 2 - Reacciones adversas a valsartan

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia desconocida	Disminuciones de la hemoglobina y del hematocrito, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia desconocida	Otras reacciones de hipersensibilidad / alergia, incluida la enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia desconocida	Elevaciones del potasio sérico.
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo.
Trastornos vasculares	
Frecuencia desconocida	Vasculitis.
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Dolor abdominal.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia desconocida	Elevación de los parámetros de la función hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia desconocida	Edema angioneurótico, exantema, prurito.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia desconocida	Insuficiencia renal.

A continuación se enumeran otras reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, independientemente de su relación causal con el medicamento en investigación: artralgia, astenia, lumbalgia, diarrea, mareos, cefalea, insomnio, disminución de la libido, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones víricas.

Tabla 3 - Reacciones adversas a hidroclorotiazida

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Sobre todo con dosis elevadas: elevaciones de los lípidos sanguíneos.
Frecuentes:	Hipomagnesemia e hiperuricemia.
Raras:	Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y deterioro

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

	del estado metabólico diabético.
Muy raras:	Alcalosis hipoclorémica.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Urticaria y otras formas de exantema.
Raras:	Reacción de fotosensibilidad.
Muy raras:	Vasculitis necrosante y necrólisis epidérmica tóxica, reacciones de tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo.
Frecuencia desconocida:	Eritema multiforme.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Disminución del apetito, náuseas y vómito leves.
Raras:	Malestar abdominal, estreñimiento y diarrea.
Muy raras:	Pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	
Raros:	Colestasis o ictericia.
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática, posiblemente agravada por el alcohol, los anestésicos o los sedantes.
Trastornos cardíacos	
Raras:	Arritmias.
Trastornos del sistema nervioso	
Raras:	Cefalea, mareos, trastornos del sueño, depresión y parestesia.
Trastornos oculares	
Raras:	Alteraciones visuales, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento.
Frecuencia desconocida:	Glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras:	Trombocitopenia, a veces acompañada de púrpura.
Muy raras:	Leucopenia, agranulocitosis, insuficiencia medular y anemia hemolítica.
Frecuencia desconocida:	Anemia aplásica.
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Impotencia.
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raras:	Reacciones de hipersensibilidad – disnea acompañada de neumonitis y edema pulmonar.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia desconocida:	Insuficiencia renal aguda, trastornos renales.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Frecuencia desconocida:	Pirexia, astenia.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Frecuencia desconocida:	Espasmos musculares.

SOBREDOSIFICACION

La sobredosis con valsartan puede generar una marcada hipotensión que podría conducir a una depresión del nivel de conciencia, colapso circulatorio y/o shock. Si la ingestión es reciente,

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 Nº DE ENTRADAS

deberá inducirse el vómito. De lo contrario, el tratamiento usual sería la infusión intravenosa de solución salina normal.

Valsartan no puede ser eliminado por medio de hemodiálisis debido a su fuerte unión a las proteínas plasmáticas, mientras que el clearance de hidroclorotiazida será logrado mediante diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

I
NFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea este prospecto con atención antes de comenzar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Podría necesitar leerlo nuevamente.

Consulte con su médico o farmacéutico para información adicional.

Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo entregue a nadie más ni lo utilice para alguna otra enfermedad.

Si alguno de los efectos secundarios se vuelve serio, o si observa algún efecto secundario no incluido en este prospecto, infórmelo a su médico o farmacéutico.

Contenidos del prospecto para el paciente

1. Qué es Diovan® D para qué se utiliza
2. Antes de tomar Diovan® D
3. Cómo tomar Diovan® D
4. Posibles efectos secundarios

1. Qué es Diovan® D para qué se utiliza

¿Qué es Diovan® D?

Diovan® D contiene un antagonista de los receptores de la angiotensina II y un diurético, que ayudan a controlar la hipertensión.

¿Para qué se usa Diovan® D?

Diovan® D se utiliza para tratar la hipertensión, un estado que aumenta la carga de trabajo del corazón y de las arterias. Si se mantiene este estado durante mucho tiempo, puede dañar los vasos sanguíneos del cerebro, del corazón y de los riñones, y conducir a un accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal. La hipertensión aumenta el riesgo de sufrir ataques cardiacos. La normalización de la tensión arterial reduce el riesgo de presentar tales trastornos.

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

¿Cómo actúa Diovan® D?

La angiotensina II es una sustancia del organismo que contrae los vasos sanguíneos aumentando la tensión arterial. Valsartan de Diovan® D bloquea el efecto de la angiotensina II, relajando los vasos sanguíneos y disminuyendo la tensión arterial.

Los diuréticos reducen la cantidad de sal y de agua del organismo aumentando el flujo urinario. El tratamiento prolongado ayuda a reducir y controlar la tensión arterial.

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

2. Antes de usar Diovan® D

Sólo puede tomar Diovan® D luego de un examen médico. Diovan® D puede no ser adecuado para todos los pacientes. Siga estrictamente las instrucciones de su médico. Pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

NO tome Diovan® D:

- si ha tenido alguna reacción inusual o alérgica al valsartan, hidroclorotiazida, sulfonamidas relacionadas o a cualquier otro componente de este producto de los que figuran en el prospecto. Si no está seguro de cuáles son las drogas a evitar, consulte al médico;
- si sufre de enfermedad renal severa con dificultad para producir orina (anuria);
- si está embarazada o prevé embarazarse.

Si se encuentra en alguno de estos casos, avise a su médico sin tomar Diovan® D.

Tenga especial cuidado con Diovan® D

- si tiene trastornos hepáticos o renales;
- si tiene enfermedad hepática severa con destrucción de pequeños conductos biliares intrahepáticos (cirrosis biliar), lo que conduce a una acumulación de bilis en el hígado (colestasis);
- 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 IECA). Si tiene estos síntomas, deje de tomar Diovan® D y póngase en contacto con su médico inmediatamente. Usted nunca más debe volver a tomar Diovan® D;
- si tiene diabetes (niveles elevados de azúcar en sangre);
- si tiene fiebre, rash, dolor articular, los cuales pueden ser signos de lupus eritematoso (o antecedentes de esta enfermedad);
- si su médico le ha dicho que tiene niveles bajos de potasio en sangre (con o sin síntomas como debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal);
- si su médico le ha dicho que tiene niveles bajos de sodio en sangre (con o sin síntomas como cansancio, confusión, espasmos musculares, convulsiones);
- si su médico le ha dicho que tiene niveles elevados de calcio en sangre (con o sin síntomas como náuseas, vómitos, constipación, dolor de estómago, elevada frecuencia urinaria, sed, debilidad muscular y espasmos musculares);
- si su médico le ha dicho que tiene niveles elevados de ácido úrico en sangre;
- si sufre de alergia o asma;
- si su médico le ha dicho que tiene niveles elevados de colesterol o triglicéridos en sangre;
- si tiene vómitos o diarrea o toma dosis elevadas de diurético (píldora para aumentar la excreción de orina);
- si se encuentra en período de lactancia.

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

- si experimenta una disminución de capacidad visual o dolor de ojos. Estos pueden ser síntomas de un aumento de la presión en los ojos y pueden ocurrir en cuestión de horas a semanas desde el inicio del tratamiento con Diovan® D. Si no se trata, esto puede conducir a la pérdida permanente de la visión.
- 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 puede evaluar la función renal.

Si Ud. padece alguno de estos cuadros descrito anteriormente, **consulte con su médico antes de tomar Diovan® D.** Si tiene alguno de estos síntomas, llame a su médico a la brevedad.

Está tomando alguna otra medicación junto con Diovan® D?

Puede ser necesario cambiar la dosis o en algunos casos que deje de tomar uno de los medicamentos. Esto corresponde tanto para medicamentos de venta bajo receta y de venta sin receta obligatoria, especialmente:

- otros antihipertensivos;
- ahorradores de potasio, suplementos de potasio, o sustitutos de la sal que contienen potasio. Su médico debe chequear su nivel de potasio en sangre periódicamente.
- 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 del Diovan® D.
- litio, antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos utilizados para tratar ciertos trastornos psicológicos;
- medicamentos utilizados para aliviar el dolor o la inflamación, especialmente los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluidos los inhibidores selectivos de la Ciclooxigenasa-2 (Inhibidores de la Cox-2); su médico también puede monitorear su función renal;
- medicamentos similares a la cortisona, esteroides, carbenoxolona (un medicamento utilizado para tratar úlceras e inflamación), antibióticos como penicilina G, anfotericina, antiarrítmicos (medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos);
- digoxina u otros glucósidos de la digital (medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos);
- relajantes musculares (medicamentos utilizados durante las operaciones);
- alopurinol (medicamento utilizado para el tratamiento de la gota);
- amantadina (medicamento utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, también utilizado para tratar ciertas enfermedades virales);
- ciertos medicamentos utilizados para la terapia del cáncer;
- agentes anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar una variedad de trastornos, como cólicos gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, enfermedad del movimiento, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como ayuda a la anestesia);
- ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes y trastornos autoinmunes);
- insulina o antidiabéticos por vía oral (medicamentos utilizados para tratar los niveles elevados de azúcar en sangre);
- colestiramina, colestipol u otras resinas (medicamentos utilizados principalmente para tratar niveles elevados de lípidos en la sangre).
- vitamina D y sales de calcio.
- diazóxido (un medicamento utilizado para el tratamiento de la hipertensión o la hipoglucemia);

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

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

- antiepilépticos, como la carbamazepina (medicamentos utilizados para tratar las convulsiones);
- barbitúricos, narcóticos (medicamentos con propiedades inductoras del sueño) y alcohol;
- aminas presoras, como noradrenalina (sustancias que aumentan la presión arterial).

Puede tomar Diovan® D con la comida y/o bebida.
Puede tomar la medicación junto a la comida.

Ancianos (65 años o mayores)
Puede usar Diovan® D.

Niños o adolescentes (menores de 18 años)
No existe experiencia con Diovan® D en niños.

Embarazo y lactancia
No tome Diovan® D si está embarazada o prevé embarazarse. El uso de medicamentos similares ha sido asociado con daño severo al neonato. Por lo tanto es importante consultar a su médico de inmediato si usted cree que ha quedado embarazada o planea quedar embarazada.

Su médico comentará con usted los posibles riesgos de tomar Diovan® D durante el embarazo.

Lactancia
Se aconseja no tomar Diovan® D durante el período de lactancia. El componente diurético de Diovan® D pasa a la leche materna y puede reducir además la producción de leche. Si está amamantando, evite usar Diovan® D a menos que su médico se lo recomiende.

Conducir o manejar maquinarias
Al igual que con otras drogas antihipertensivas, Diovan® D puede causar efectos como mareos o desmayo en algunos pacientes y afectar la concentración. Por lo tanto, antes de conducir un vehículo, utilizar una maquinaria, o efectuar otras tareas que requieran concentración, asegúrese de saber cómo reacciona usted a los efectos de Diovan® D.

3. Cómo tomar Diovan® D

Siga atentamente las instrucciones 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® D es un medicamento que se puede utilizar solamente por vía oral.

¿Cuanto tomar Diovan® D ?
Su médico le dirá exactamente cuantos comprimidos de Diovan® D tiene que tomar
Su médico ajustará la dosis de acuerdo a su respuesta al tratamiento. No exceda la dosis recomendada
La dosis habitual es un comprimido de Diovan® D una vez por día.
No cambie la dosis ni interrumpa el tratamiento sin hablar con su médico.

¿Cuando Diovan® D tomar?

Tome Diovan® D a la misma hora todos los días, lo que ayudará a que recuerde cuándo tomar su medicamento.
Puede tomar Diovan® D durante las comidas o lejos de las mismas.

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

¿Cómo tomar Diovan® D?
Tome el comprimido con un vaso de agua.

Si ha tomado una dosis mayor de la necesaria
Si experimenta mareos severos y/o desvanecimiento, cansancio inusual, debilidad o espasmos musculares, o ritmo cardiaco irregular, comuníquese con su médico de inmediato.

Si se omite una dosis
Es recomendable tomar el medicamento a la misma hora cada día, de preferencia en la mañana. Si olvida tomar Diovan® D, hágalo apenas lo recuerde y luego tome la dosis siguiente a la hora habitual. Sin embargo, si está muy próxima la hora de la dosis siguiente, saltee la dosis que olvidó. No tome una dosis doble para compensar el comprimido olvidado.

¿Qué debería saber mientras toma Diovan® D?
Es importante que su médico evalúe su progreso en visitas regulares para asegurarse de que este medicamento actúa adecuadamente.
Es posible que deba realizarse exámenes de sangre antes y durante el tratamiento con Diovan® D. Mediante los mismos se supervisarán los niveles de electrolitos (como potasio, sodio, calcio o magnesio) en la sangre, y también se podrá controlar su función renal, especialmente si tiene más de 65 años, si tiene alguna enfermedad cardiaca, hepática o renal, o si toma suplementos de potasio. El médico lo aconsejará al respecto.

Si interrumpe el tratamiento con Diovan® D
Si interrumpe el tratamiento con Diovan® D, su enfermedad podría empeorar. No deje de tomar su medicamento a menos que se lo indique su médico.

4. Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, los pacientes tratados con Diovan® D pueden experimentar efectos secundarios, aunque no afecten a todas las personas.

Algunos de los siguientes efectos podrían ser serios *(frecuencia desconocida: frecuencia que puede ser estimada desde la información disponible):*
- Dificultad al respirar (posibles síntomas de edema pulmonar no-cardiogénico).
- Pérdida súbita de la conciencia (posibles síntomas de síncope).
- Severa disminución en la producción de orina (posibles síntomas de la insuficiencia renal).
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (posibles síntomas de neutropenia).
- Debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (posibles síntomas de bajo nivel de potasio en sangre).
- Cansancio, confusión, contracciones musculares, convulsiones (posibles síntomas de la hiponatremia).

Si Ud. padece alguno de estos efectos, comuníquelo a su médico.

Algunos efectos secundarios son poco frecuentes (***afectan como mucho a 1 de cada 10 en 1000 pacientes***):
- Sed, disminución en la producción de orina, orina oscura, piel seca enrojecida, irritabilidad (posibles síntomas de la deshidratación)
- Sensación de hormigueo o entumecimiento (posibles síntomas de parestesia).
- Trastornos visuales.
- Cansacio.
- Tos.

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 45 ENTRADAS

- Dolor muscular.
- Ruidos en los oídos.
- Mareos, aturdimiento (posibles síntomas de hipotensión).

Algunos efectos secundarios son muy raros (***afectan como mucho a 1 de cada 10000 pacientes)***:

- Mareos.
- Diarrea.
- Dolor en las articulaciones.

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

- Resultados anormales en las pruebas de función renal (posibles síntomas de ácido úrico sérico o la creatinina o aumento de nitrógeno de urea en sangre).
- Resultados anormales de las pruebas de función hepática (posibles síntomas de aumento de la bilirrubina sérica).

Los siguientes efectos también se han observado durante los estudios clínicos con Diovan® D, sin posibilidad de determinar si son causados por la sustancia en estudio o si tiene otras causas:

Dolor abdominal, dolor abdominal a la altura de la boca del estomago, ansiedad, dolor y rigidez articular (artritis), debilidad (astenia), dolor de espalda, tos con flema junto con dolor en el pecho y fiebre (bronquitis y bronquitis aguda), dolor en el pecho, mareo al levantarse, molestias después de las comidas en el estómago (dispepsia), dificultad para respirar (disnea), sequedad de boca, hemorragias nasales (epistaxis), incapacidad de lograr o mantener una erección (disfunción eréctil), gastroenteritis, dolor de cabeza, sudoración excesiva (hiperhidrosis), disminución de la sensibilidad de la piel (hipoestesia), gripe (influenza), insomnio, esguinces articular, espasmos musculares, tensión muscular, nariz tapada (congestión nasal), nasofaringitis, nauseas, dolor de cuello, hinchazón (edema), inflamación de las manos, tobillos o pies (edema periférico), otitis media, dolor en las extremidades, palpitaciones, dolor de garganta (dolor faringeo-laringeo), polaquiuria, fiebre (pirexia), sensación de dolor por presión en mejillas y frente (sinusitis), la congestión nasal, somnolencia (somnolencia), latidos rápidos del corazón (taquicardia), infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario, sensación de giro (vértigo), infecciones virales, perturbaciones de la visión.

Si Ud. padece alguno de estos efectos severamente, comuníqueselo a su médico.

Aunque no se observó con Diovan® D, posiblemente serias, las reacciones adversas adicionales siguientes se han reportado con otros productos que contengan valsartan o hidroclorotiazida en monoterapia:

Valsartan

Dolor abdominal, sensación de giro (vértigo), disminución del nivel de hemoglobina y la disminución del porcentaje de glóbulos rojos en la sangre (que puede, en casos severos, llevar a la anemia), sangrado o hematomas inusuales (trombocitopenia), erupción cutánea, picazón, junto con algunos de los siguientes signos o síntomas: fiebre, dolor en las articulaciones, dolor muscular, inflamación de los ganglios linfáticos y/o síntomas similares a la gripe (hipersensibilidad otros/reacciones alérgicas, incluyendo enfermedad del suero), espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (aumento de potasio sérico), manchas rojo-púrpura, fiebre, picor (vasculitis), elevación de los valores de la función hepática, reacción alérgica con síntomas como erupción cutánea, picazón, mareos, hinchazón de cara o labios o lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar (angioedema), erupción cutánea, picazón (prurito), disminución seria de la producción de orina (insuficiencia renal).

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

ORIGINAL

416

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

Hidroclorotiazida

Erupción cutánea con o sin dificultades en la respiración (posibles signos de reacciones de hipersensibilidad), erupción cutánea facial, dolor de las articulaciones, trastornos musculares, fiebre (posibles signos de lupus eritematoso sistémico), erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, los ojos o la boca, exfoliación en la piel, fiebre (posibles signos de necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme), erupción cutánea, manchas rojo púrpura, fiebre, picor (posibles signos de vasculitis necrotizante), confusión, cansancio, contracciones y espasmos musculares, respiración rápida (posibles signos de la alcalosis hipoclorémica), trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor de estómago, orina frecuente, sed, debilidad muscular y espasmos (posibles signos de hipercalcemia), dolor intenso parte superior del estómago (posibles signos de pancreatitis), vómitos severos o persistentes o diarrea, ritmo cardíaco irregular (posibles signos de arritmia), manchas de color púrpura de la piel (posibles signos de trombocitopenia, púrpura), fiebre, dolor de garganta, infecciones más frecuentes (posibles signos de agranulocitosis), fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (posibles signos de leucopenia), debilidad, infecciones frecuentes y hematomas (posibles signos de pancitopenia, depresión de la médula ósea), piel pálida, cansancio, dificultad para respirar, orina oscura (posibles signos de anemia hemolítica), disminución seria de la producción de orina (posibles signos de trastorno renal o renal fracaso), disminución de la visión o dolor en los ojos debido a la alta presión (posibles signos de infección aguda glaucoma de ángulo estreccho), niveles altos de lípidos en la sangre (hiperlipidemia), niveles bajos de magnesio en sangre (hipomagnesemia), altos niveles de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia), erupción cutánea con picor u otras formas de erupción cutánea (urticaria), disminución del apetito, náuseas y vómitos leves, mareos, desmayos al ponerse de pie (hipotensión ortostática), incapacidad de lograr o mantener una erección (disfunción eréctil), niveles elevados de azúcar en sangre o en orina (hiperglucemia, glucosuria), aumento de la sensibilidad de la piel al sol (fotosensibilidad), malestar abdominal, estreñimiento o diarrea, ojos y piel amarillentos (colestasis o ictericia), dolor de cabeza, mareos, trastornos del sueño, depresión, sensación de hormigueo o entumecimiento (parestesia), trastornos en la visión (discapacidad visual), espasmo muscular, fiebre (pirexia), debilidad (astenia).

Si Ud. padece alguno de estos efectos severamente, comuníqueselo a su médico.

Si observa algún otro efecto no mencionado en este folleto, por favor infórmelo a su médico o farmacéutico.

CONDICIONES DE CONSERVACION

Diovan® D - Diovan® D 160: Conservar a menos de 25°C. Proteger de la humedad
Diovan® D 160/25 - Diovan D® 320/12,5 - Diovan® D 320/25: Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

PRESENTACION:

Diovan® D / Diovan® D 160: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.
Diovan® D 160/25: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.
Diovan D 320/12,5, Diovan® D 320/25: Envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56 y 98 comprimidos recubiertos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Elaborado en: Novartis Pharma S.p.A. – Torre Annunziata (NA), Italia.

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

ORIGINAL

4116

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

Diovan® D - Diovan® D 160:
Acondicionado en: Novartis Biociencias S.A. – Taboao da Serra, Sao Pablo, Brasil

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - - Certificado Nro. 46.915

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

CDS: **11.01.12**

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