



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-2908-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-55171287-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-55171287-APN-DGA#ANMAT 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 prospección e información 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 12,5 mg; DIOVAN D 320/12,5 : VALSARTAN 320 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; DIOVAN D 320/25: 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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. Nº 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3º del Decreto Nº 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA(S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIOVAN D 160 – DIOVAN D 160/25 – DIOVAN D 320/12,5 – DIOVAN D / 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 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-59763433-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-59763998-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 46.915, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e Información para el paciente.

EX-2018-55171287-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.03.28 15:11:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

DIOVAN® D - DIOVAN® D 160 - DIOVAN® D 160/25 - DIOVAN® D 320/12,5 - DIOVAN® D 320/25

VALSARTAN
HIDROCLOROTIAZIDA

Comprímdos recubiertos
Venta bajo receta

Industria italiana

FORMULA

Cada comprimido recubierto de Diovan® D contiene:

Valsartan..... 80 mg
Hidroclorotiazida..... 12,5 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 31,50 mg; sílice coloidal anhídrida 1,50 mg; polivinilpirrolidona 20,00 mg; estearato de magnesio 4,50 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 2,76 mg; óxido de hierro amarillo 0,025 mg; óxido de hierro rojo 0,025 mg; polietilenglicol 8000 0,50 mg; talco 2,00 mg; dióxido de titanio 0,70 mg.

Cada comprimido recubierto de Diovan® D 160 contiene:

Valsartan..... 160 mg
Hidroclorotiazida..... 12,5 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 75,50 mg; sílice coloidal anhídrida 3,00 mg; polivinilpirrolidona XL 40,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 5,51 mg; óxido de hierro rojo 0,75 mg; polietilenglicol 8000 1,00 mg; talco 3,99 mg; dióxido de titanio 0,75 mg.

Cada comprimido recubierto de Diovan® D 160/25 contiene:

Valsartan..... 160 mg
Hidroclorotiazida..... 25 mg
Excipientes: sílice coloidal anhídrida 3,00 mg; crospovidona 40,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; celulosa microcristalina 63,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 7,14 mg; polietilenglicol 4000 0,750 mg; talco 0,715 mg; dióxido de titanio 0,763; óxido de hierro rojo 0,109 mg; óxido de hierro amarillo 0,545 mg; óxido de hierro negro 0,014 mg.

Cada comprimido recubierto de Diovan® D 320/12,5 contiene:

Valsartan..... 320 mg
Hidroclorotiazida..... 12,5 mg
Excipientes: sílice coloidal anhídrida 6,00 mg; crospovidona 80,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 14,62 mg; estearato de magnesio 18,00 mg; celulosa microcristalina 151,50 mg; polietilenglicol 4000 1,46 mg; talco 1,46 mg; óxido de hierro negro 0,0086 mg; dióxido de titanio 2,80 mg; óxido de hierro rojo 0,04 mg.

IF-2018-59563498-APN-DIOVAN
Lucana Belleri Vallojo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.

ORIGINAL

Cada comprimido recubierto de Diovan® D 320/25 contiene:

Valsartan.....320 mg
Hidroclorotiazida.....25 mg
Excipientes: sílice coloidal anhidra 6,00 mg; crospovidona 80,00 mg;
hidroxipropilmetilcelulosa 14,27 mg; estearato de magnesio 18,00 mg; celulosa microcristalina
151,50 mg; polietilenglicol 4000 1,43 mg; talco 1,43 mg; dióxido de titanio 2,23 mg; óxido de
hierro amarillo 0,62 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo. Combinación de un antagonista de la Angiotensina II (Valsartan) y un diurético
(Hidroclorotiazida). Código ATC C09D A03.

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 pueden variar en función
del riesgo del paciente.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Farmacodinamia

La hormona activa del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) es la angiotensina II,
la cual se forma a partir de la angiotensina I por medio de la Enzima Convertidora de
Angiotensina (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 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 AT₁, 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 AT₁ con valsartan estimularía al receptor AT₂ no
bloqueado, lo que antagonizaría los efectos del receptor AT₁. Valsartan no muestra actividad

IF-2018-59363498-APN-DEFA#NMMAT

Lucana Béren Vallojo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.

Página 2 de 306

agonista parcial sobre el receptor AT₁, por el cual tiene mucho mayor afinidad (aproximadamente 20 000 veces mayor) que por el receptor AT₂.

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.

El sitio de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente 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 cotransportador 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.

Cáncer de piel no-melanoma

En base a los datos disponibles obtenidos a partir de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dosis acumulada-dependiente entre la hidroclorotiazida y el cáncer de piel no melanoma. Un estudio incluyó una población compuesta por 71.533 casos de BCC y 8.629 casos de SCC emparejados a 1.430.833 y 172.462 controles de población, respectivamente. El uso elevado de hidroclorotiazida (≥ 50.000 mg acumulativo) se asoció con un OR ajustado de 1,29 (IC 95%: 1,23 - 1,35) para BCC y 3,98 (IC 95%: 3,68-4,31) para SCC. Se observó una clara relación dosis acumulada/respuesta tanto para BCC como para SCC. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (SCC) y la exposición a Hidroclorotiazida: se combinaron 633 casos de cáncer de labio con 63.067 controles de población, utilizando una estrategia de muestreo establecida por riesgo. Una clara relación dosis acumulada/respuesta fue demostrada con un OR ajustado de 2,1 (IC 95%: 1,7-2,6) que se incrementó a OR 3,9 (3,0-4,9) para el uso elevado y a OR 7,7 (5,7-10,5) para la dosis acumulada mas elevada (aprox. 100.000 mg). Por ejemplo: una dosis acumulada de 100.000 mg se corresponde con más de 10 años de uso diario con una dosis definida de 25 mg de hidroclorotiazida (Ver Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas) [65]

Valsartan

Absorción

Tras la administración de 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 de valsartan en el estado de equilibrio 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 hidróxi en el plasma, aunque en bajas concentraciones (menos del 10% del ABC de valsartan) y sin actividad farmacológica.

Eliminación

La cinética de valsartan sigue una función de disminución multicomponental ($t_{1/2\alpha} < 1$ hora y $t_{1/2\beta}$ 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.

Hidroclorotiazida

Absorción

Hidroclorotiazida se absorbe rápidamente tras la administración oral (T_{max} 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 de hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. Estos efectos son de escasa magnitud y revisen poca importancia clínica. La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida tras la administración oral es del 70%.



IF-2018-59783498-APN-DESAMM/MYT
Luciana Baggio Vialto
Representante Local
Novartis Argentina S.A.

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, mientras que la hidroclorotiazida puede depurarse por diálisis. 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

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad o más)
Se observó una exposición sistémica a valsartan algo mayor en algunos pacientes de edad avanzada que en individuos jóvenes; sin embargo, no se ha demostrado que esto tenga alguna importancia clínica. Determinados datos sugieren que el *clearance* sistémico de hidroclorotiazida es reducido en pacientes de edad avanzada tanto sanos como hipertensos en comparación con voluntarios jóvenes sanos.

Grupos de pacientes especiales

Valsartan/hidroclorotiazida
La disponibilidad sistémica de 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.

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 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.

Biotransformación
Hidroclorotiazida se elimina principalmente como fármaco inalterado.

Distribución
La cinética de distribución y eliminación se describe generalmente como una función de disminución bixponencial. El volumen de distribución aparente es de 4-8 L/kg. Hidroclorotiazida circula en una 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.

ORIGINAL



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 a valsartan/prácticamente se duplicó en comparación con voluntarios sanos. Se carece de información sobre el uso de valsartan en pacientes con insuficiencia hepática grave. La hepatopatía no influye significativamente en la farmacocinética de 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 presión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca. En la mayoría de los pacientes, el efecto antihipertensivo de una dosis oral única comienza a las 2 horas siguientes a la toma, y la máxima reducción de la presión 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 presión arterial se alcanza generalmente en 2-4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado con todas las dosis. Al administrar junto con hidroclorotiazida se logra una reducción adicional significativa de la presión 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 presión arterial que con la monoterapia con una dosis inicial de valsartan de 160 mg en pacientes con hipertensión severa (presión arterial diastólica en reposo de 110 mmHg y presión arterial sistólica de 140 mmHg). En otros estudios, la probabilidad de lograr el control de la presión arterial sistólica y diastólica fue mayor al empezar el tratamiento con la asociación farmacológica que con la monoterapia con valsartan o HCTZ, independientemente de los valores iniciales de la presión arterial.

Datos de toxicidad preclínica

Valsartan/hidroclorotiazida

En una serie de estudios de seguridad 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 electrolitos urinarios, basofilia tubular mínima a leve e hipertrofia de las arteriolas aferentes con la dosis máxima). En los tities (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 rinones, donde los trastornos resultaron en una nefropatía que incluyó

IF=2018-59363493-APN=DSR/AN/MT

Luciana Belón Valjejo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.

un aumento de la urea y la creatinina. Los monos tites también presentaron alteraciones de la mucosa gastrointestinal con dosis de 20/9,373 a 400/125 mg/Kg.

Las dos especies (ratas y monos tites) presentaron hipertrofia de las células yuxtarglomerulares 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 de valsartan solo) y que produce una hipertensión prolongada, sobre todo en los tites. En el ser humano, la hipertrofia de las células yuxtarglomerulares renales no parece revestir importancia si se utilizan las dosis terapéuticas de la combinación de valsartan/hidroclorotiazida. Los resultados de seguridad 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

Datos preclínicos revelaron que no hay riesgo especial para los humanos basado en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinogénico y efectos en la fertilidad.

Seguridad farmacológica y toxicidad a largo plazo

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/día de peso corporal) redujo los parámetros de glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y alteró la hemodinamia renal (elevaciones leves del nitrógeno ureico sanguíneo, 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/m², 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 tites que recibieron dosis comparables, las alteraciones fueron similares aunque más pronunciadas, sobre todo las renales que evolucionaron a nefropatía acompañada de elevaciones del nitrógeno ureico sanguíneo y la creatinina. Ambas especies presentaron hipertrofia de las células yuxtarglomerulares renales. Se consideró que todas las alteraciones se deben al efecto farmacológico de valsartan, que da lugar a hipertensión prolongada, sobre todo en los tites. La hipertrofia de las células yuxtarglomerulares renales no parece revestir importancia para el ser humano al usar las dosis terapéuticas recomendadas.

Toxicidad reproductiva

Valsartan no produjo efectos adversos sobre el rendimiento de la reproducción en ratas machos y hembras a dosis orales de 200 mg/Kg/día, aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un peso del paciente de 60 kg) [64].

Mutagenicidad

Valsartan no tiene potencial mutagénico a nivel genético o cromosómico, investigado en varios estudios de genotoxicidad estándares "In vitro" e "In vivo".

Carcinogenicidad

No hubo evidencia de carcinogenicidad cuando valsartan fue administrado en la dieta de ratones y ratas por 2 años a dosis de 160 y 200 mg/kg/día, respectivamente

Hidroclorotiazida

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

De acuerdo a los datos experimentales disponibles, la hidroclorotiazida no mostró evidencia de actividad carcinogénica en ratas y ratones (se observaron tumores hepatocelulares sólo en ratones macho que recibieron dosis altas; la incidencia no excedió los niveles históricamente encontrados en los controles) [65].

El potencial mutagénico fue evaluado en una serie de sistemas de testeo in vitro e in vivo. Mientras que algunos estudios in vitro arrojaron resultados positivos, todos los estudios in vivo dieron resultados negativos.

La hidroclorotiazida potencia la formación de dímeros de pirimidina inducidos por rayos UVA in vitro y en la piel de los ratones que recibieron tratamiento oral. Por lo tanto, se puede concluir que la hidroclorotiazida no posee potencial mutagénico relevante in vivo, aunque puede aumentar los efectos genotóxicos de la luz UVA.

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, ó 160 mg de valsartan más 12,5 mg de hidroclorotiazida ó 320 mg de valsartan más 25 mg de hidroclorotiazida. En caso de necesidad, se podrán administrar 160 mg de valsartan más 25 mg de hidroclorotiazida ó 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 ó 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 \geq 30 mL/min). Debido a 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

IF=2018-59783493-APN-DORV#NMMAT

Luciana Beil Vallejo
Representante Legal
Novartis Argentina SA

Página 8 de 306

ORIGINAL

108

ORIGINAL

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 hidroclorotiazida, se recomienda utilizar Diovan® D con especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa. Debido a 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.
- Embarazo (ver "Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con potencial reproductivo").
- Diovan® D está contraindicado en los pacientes con anuria porque contiene hidroclorotiazida.
- Uso concomitante de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina (ARA II), incluyendo valsartan, o de los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) con aliskiren en pacientes con diabetes tipo 2 (Ver "Interacciones" - Bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona).

ADVERTENCIAS

Lupus Eritematoso Sistémico

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

Pacientes con estenosis de la arteria renal

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 arterial en riñón solitario, 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.

IF-2018-59363498-APN-D584#ANNMAYT

Luciana Eberlin Vallejo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.

Página 9 de 306

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar la aparición de hipopotasemia o exacerbar una 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, parésias, 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 renal

No se requiere ajuste posológico para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (FG \geq 30 mL/min). A causa de 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 (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 cardíaca 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 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 hidroclorotiazida (ver "CONTRAINDICACIONES").

IF=2018-59563498-ABN-DE-MA-AN-MA-T
 Representante Legal
 Novartis Argentina S.A.

IF-2018-59383493-APN-DERIVACIONES-SECRETARIA
 Luciana Balón Vallejo
 Representante Legal
 Novartis Argentina S.A.

Glaucoma agudo de ángulo estrecho
 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.

General

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

hipercalcemia, es necesaria una clarificación del diagnóstico.
 hipercalcemia e hipofosfatemia en tratamiento prolongado con tiazidas. Si el paciente presenta Se han observado cambios patológicos en la glándula paratiroidea de unos pocos pacientes con hipercalcémico subyacente independiente de las tiazidas.
 retirada de la tiazida o una calcemia ≥ 12 mg/dL pueden ser evidencia de un proceso precaución en pacientes con hipercalcemia. Una marcada hipercalcemia que no responde a la hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones de calcio sérico, debe usarse con calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Dado que Las tiazidas disminuyen la excreción urinaria de calcio y pueden causar un aumento leve del precipitar la gota en pacientes susceptibles.

una reducción del aclaramiento del mismo, y puede provocar o exacerbar la hiperuricemia y Al igual que otros diuréticos, hidroclorotiazida puede elevar los niveles de ácido úrico debido a y aumentar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.
 Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa
Otros trastornos metabólicos

angioedema, y no se debe volver a administrar Diovan® D.
 Se debe interrumpir el tratamiento con Diovan® D inmediatamente en pacientes que desarrollan otros medicamentos incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina IECA's. Algunos de estos pacientes previamente experimentaron angioedema con la laringe y glotis, que causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, En algunos pacientes tratados con valsartan, ha sido reportado angioedema, como hinchazón de la laringe y glotis, que causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, **Angioedema**

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/DOSEIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION", "CONTRAINDICACIONES" y "Farmacocinética").
Pacientes con insuficiencia hepática

El uso de los ARA - incluyendo valsartan - o de IECA con aliskiren debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) (Ver "Interacciones" - Bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina).

ORIGINAL



El tratamiento primario es discontinuar 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 cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio debe incluir sistemáticamente la valoración de la función renal.

Bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)
Se debe tener precaución mientras se co-administren los ARA, como valsartan, con otros agentes bloqueantes del SRAA, como los IECA o aliskiren (Ver "Interacciones" - Bloqueo dual del SRAA).

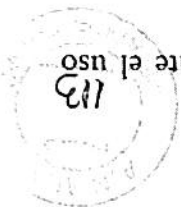
Cáncer de piel no melanoma
En dos estudios epidemiológicos, se ha observado un aumento en el riesgo de padecer cáncer de piel no melanoma (nm) [carcinoma de células basales (bcc) y carcinoma de células escamosas (ccc)] con el incremento de la exposición a dosis acumulativa de hidroclorotiazida, basado en el registro nacional del cáncer danés. El riesgo de NMSC parece verse incrementado con el uso a largo plazo (ver sección "farmacología clínica"). El efecto fotosensibilizador de la hidroclorotiazida podría actuar como posible mecanismo para NMSC.
Los pacientes que toman hidroclorotiazida deberán ser advertidos sobre el riesgo de NMSC y aconsejados de chequearse regularmente la piel por cualquier nueva lesión y reportar inmediatamente ante la aparición de una lesión cutánea sospechosa.
Deben recomendarse a los pacientes las posibles medidas preventivas, como la exposición limitada a la luz solar y una protección adecuada cuando se exponen a la luz solar, a fin de minimizar el riesgo de cáncer de piel.
Las lesiones cutáneas sospechosas deben examinarse con prontitud, lo que podría incluir el examen histológico de las biopsias. El uso de hidroclorotiazida también puede necesitar ser reconsiderado en pacientes que han experimentado previamente NMSC (ver sección "Reacciones adversas").

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Valsartan-Hidroclorotiazida

Las siguientes interacciones medicamentosas pueden ocurrir debido a ambos componentes de Diovan D (valsartán y/o hidroclorotiazida):

Litio: durante el uso concomitante de litio con inhibidores de la ECA, Antagonistas del receptor de Angiotensina II o tiazidas se han reportado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad. Dado que el *clearance* del litio se ve reducido por las tiazidas, el riesgo de toxicidad por litio presumiblemente puede aumentar aún más con Diovan® D. En consecuencia,



se recomienda un monitoreo cuidadoso de las concentraciones séricas de litio durante el uso concomitante.

Valsartan

Pueden ocurrir las siguientes interacciones farmacológicas potenciales debido al componente Valsartan de Diovan® D:

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina aldosterona (SRAA) con ARA, IECA o aliskiren: El uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartan, con otros agentes que actúan sobre el SRAA se asocia con una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes tratados con valsartan y otros agentes que afectan al SRAA (Ver "PRECAUCIONES").

El uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartan o de IECA con aliskiren, debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) (Ver "PRECAUCIONES"). El uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartan, o IECA con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes tipo 2 (Ver "CONTRAINDICACIONES").

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 OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración conjunta de inhibidores del transportador de la absorción (p. ej.: rifampicina, ciclosporina) o transportador de salida (p. ej.: 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 tiazida de Diovan® D:

IF-2018-59563498-APN DEH/19/MINM/AT

Novartis Argentina S.A.
Representación Legal
Luzmila M. de...

Otras drogas antihipertensivas: las tiazidas potencian el efecto antihipertensivo de otras drogas antihipertensivas (ej. guanetidina, metildopa, betabloqueantes, 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 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 caluréticos, corticosteroides, ACTH, anforticina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos (ver "PRECAUCIONES").

Medicamentos que afectan la concentración sérica de sodio: el efecto hiponatémico de los diuréticos se acentúa con la administración concomitante de drogas tales como antidepressivos, antipsicóticos, antiépilepticos, 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 hipopotasemia 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 esteroideos (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 hidroclorotiazida) puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al allopurinol.

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

Agentes antineoplásicos (ej. ciclofosfamida, metotrexato): 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

ORIGINAL

114

IF-2018-59383698-APN-DIAMA#NMIAT

Luciana Belén Vallejo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.

Página 1241de2106

mortilidad gastrointestinal y velocidad de vaciamiento estomacal. Por el contrario, los fármacos procléticos 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 tal que hidroclorotiazida se administra 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 hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento del calcio en suero.

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: 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.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con potencial reproductivo

Embarazo

Resumen de riesgo

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.

ORIGINAL

La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos, como 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").

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y / o embriionario / fetal asociado a la enfermedad

La hipertensión en el embarazo incrementa el riesgo materno de pre-eclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones durante el mismo (por ejemplo, necesidad de realizar una cesárea, y hemorragia postparto). La hipertensión incrementa el riesgo fetal de restricción del crecimiento intrauterino y muerte intrauterina.

Riesgo fetal/neonatal

El oligohidramnios en mujeres embarazadas que usan drogas que actúan en el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede resultar en lo siguiente: disminución de la función renal fetal dando lugar a anuria y falla renal, hipoplasia pulmonar fetal, deformaciones esqueléticas incluyendo hipoplasia craneal, hipotensión y muerte.

En caso de exposición accidental a una terapia con antagonistas del receptor angiotensina II (ARA II), debe considerarse un monitoreo fetal apropiado.

Los infantes cuyas madres hayan sido tratadas ARA II, deben ser observados de cerca por hipotensión.

Datos en animales

Valsartan

En los estudios de desarrollo embriofetal realizado en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad en asociación con toxicidad materna en ratas a dosis de valsartan de 600 mg/kg/día, aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/kg y un paciente de 60 kg) y en conejos a dosis de 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente en 60 kg).

No hubo evidencia de toxicidad materna o fetotoxicidad en ratones con dosis de hasta 600 mg/kg/día, aproximadamente 9 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no fue teratogénica y no presentó efectos en la fertilidad y concepción. No se evidenció potencial teratogénico en las tres especies animales testeadas. No se observó fetotoxicidad relacionada a la dosis con dosis orales de 0, 100, 300 y 1000 mg/kg en ratas. Se reportó una disminución en la ganancia de peso de crías de ratas lactantes que se atribuyó a las elevadas dosis y efectos diuréticos de la hidroclorotiazida, con los subsecuentes efectos en la producción de leche.

Se desconoce si valsartan se excreta en la leche humana. Valsartan fue excretado en la leche de ratas en período de lactancia. 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 en período de lactancia.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Como cualquier otro fármaco que actúa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, Diovan D no debe ser utilizado en mujeres que planean quedar embarazadas. El médico prescriptor debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas sobre el potencial riesgo de estos agentes durante el embarazo.

Infertilidad

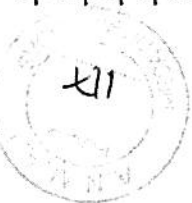
No hay información disponible de los efectos de valsartan o hidroclorotiazida sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en ratas no han mostrado efectos de valsartan o hidroclorotiazida en la fertilidad (ver "Datos de toxicidad preclínica").

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* (> 1/10 000 a < 1/1000); *muy rara* (> 1/10 000), *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 de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia desconocida	Neutropenia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Deshidratación.
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Mareos.
	Poco frecuentes	Parestesia.
	Frecuencia desconocida	Sincope.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Vista borrosa.
Trastornos del oído y del laberinto		





Poco frecuentes	Acúfenos.
Poco frecuentes	Trastornos vasculares
Poco frecuentes	Hipotensión.
Poco frecuentes	Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
Poco frecuentes	Tos.
Frecuencia desconocida	Edema pulmonar no cardiogénico.
Muy raras	Trastornos gastrointestinales
Muy raras	Diarrea.
Poco frecuentes	Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo
Mialgia.	
Artralgia.	
Frecuencia desconocida	Trastornos renales y urinarios
Frecuencia desconocida	Deficiencia renal.
Poco frecuentes	Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Poco frecuentes	Cansancio.
Frecuencia desconocida	Pruebas complementarias
Aumento de la concentración plasmática de ácido úrico, bilirrubina y creatinina, aumento de la concentración plasmática de urea.	

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, bronquitis aguda, dolor torácico, mareos posturales, dispepsia, disnea, xerostomía, epistaxis, distensión eréctil, gastroenteritis, cefalea, hiperhidrosis, hipotensión, gripe, insomnio, esguince de ligamentos, espasmos musculares, distensión muscular, congestión nasal, rinitis, náuseas, dolor cervical, edema, edema periférico, otitis media, dolor en las extremidades, palpitaciones, dolor faringolaringeo, poliquiritis, parestia, sinusitis, congestión sinusal, somnolencia, taquicardia, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones urinarias, vértigo, infecciones víricas, trastornos de la vista.

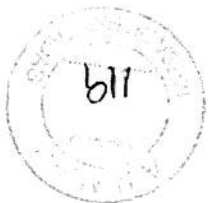
Información adicional sobre los componentes individuales.
Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales constituyen efectos indeseables potenciales de Diován® D, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos ni durante la farmacovigilancia.

Valsartán

Tabla 2 - Reacciones adversas a valsartán

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia desconocida	Disminuciones de la hemoglobina y del hematocrito, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunitario	Frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		

ORIGINAL



<i>Frecuencia desconocida</i>	Aumento del potasio en sangre.
<i>Poco frecuentes</i>	Trastornos del oído y del laberinto
<i>Frecuencia desconocida</i>	Trastornos vasculares
<i>Frecuencia desconocida</i>	Trastornos gastrointestinales
<i>Infrecuentes</i>	Trastornos hepato biliares
<i>Frecuencia desconocida</i>	Trastornos de la función hepática anormales.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
<i>Frecuencia desconocida</i>	Trastornos renales y urinarios
<i>Frecuencia desconocida</i>	Trastornos renales y urinarios

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: arralgia, astenia, lumbalgia, diarrea, mareos, cefalea, insomnio, disminución de la libido, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones víricas.

Hidroclorotiazida

Tabla 3 - Reacciones adversas a hidroclorotiazida

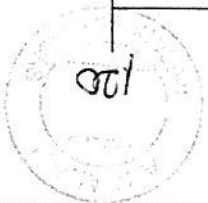
<i>Frecuencia desconocida</i>	Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)
<i>Frecuencia desconocida</i>	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas) (ver secciones Advertencias y Precauciones y Farmacología clínica)
<i>Raros:</i> <i>Muy raras:</i>	Trastornos de la sangre y del sistema linfático Trombocitopenia, a veces acompañada de púrpura. Leucocitopenia, agranulocitosis, insuficiencia medular y anemia hemolítica <i>Frecuencia desconocida:</i> Anemia aplásica
<i>Muy raras:</i>	Trastornos del sistema inmunitario Vasculitis necrotizante, reacciones de hipersensibilidad, compromiso respiratorio, incluida la neumonitis y el edema pulmonar
<i>Raros:</i> <i>Muy frecuentes:</i> <i>Frecuentes:</i>	Trastornos del metabolismo y la nutrición Sobre todo con dosis elevadas: hiperlipidemia Hipomagnesemia, hiperuricemia, disminución del apetito Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y deterioro del estado metabólico diabético

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, 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 hemodíalisis debido a su fuerte unión a las proteínas plasmáticas, mientras que el *clearance* de hidroclorotiazida será logrado mediante diálisis.

SOBREDOSIFICACION

Trastorno psiquiátrico	Raros:	Trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Raros:	Cefalea, mareos, depresión y parestias
Trastornos oculares	Raros:	Alteraciones visuales, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento
<i>Frecuencia desconocida:</i>		Glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	Raros:	Arritmias
Trastornos vasculares	<i>Frecuentes:</i>	Hipotensión ortostática, posiblemente agravada por las bebidas alcohólicas, los anestésicos o los sedantes
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i>	Náuseas y vómitos leves
	Raros:	Malestar abdominal, estreñimiento y diarrea
	<i>Muy raras:</i>	Pancreatitis
Trastornos hepato biliares	Raros:	Colestasis o ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i>	Urticaria y otras formas de exantema
	Raros:	Reacción de fotosensibilidad
	<i>Muy raras:</i>	Necrosis epidérmica tóxica, reacciones de tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo
<i>Frecuencia desconocida</i>		Eritema multiforme
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	<i>Frecuencia desconocida</i>	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	<i>Frecuencia desconocida:</i>	Insuficiencia renal aguda, trastornos renales
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	<i>Frecuentes:</i>	Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	<i>Frecuencia desconocida</i>	Fiebre, astenia

ORIGINAL



IF-2018-59963493-APN-DIBAM/ANMAT

Luciana Belén Lallio
Representante Legal
Novartis Argentina SA

Página 200dd@106

ORIGINAL



Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar a menos de 30°C y Proteger de la humedad.

PRESENTACION

Diovan D, Diovan D 160 y Diovan D 160/25: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.
Diovan D 320/12.5 y Diovan D 320/25: Envases conteniendo 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

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

Diovan® D - Diovan® D 160:

Acondicionado en: Anovis Industrial Farmaceutica Ltda. – Taboao da Serra, Sao Paulo, Brasil

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

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - (C1429DUC) Buenos Aires Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este medicamento es Libre de Gluten



CDS: 10/Sep/2018

Tracking number: 2018-PSB/GLC-0939-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas
Anexo**

Número: IF-2018-59763433-APN-DERM#ANMAT

Ciudad de Buenos Aires
Martes 20 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-55171287-Prospectos, Certificado N°46.915

El documento fue importado por el sistema GEPO con un total de 21 página/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.20 14:41:07 -0300

Eduardo Vedovato

Técnico Profesional

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología

Médica

ORIGINAL

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Novartis

DIOVAN® D - DIOVAN® D 160/25 - DIOVAN® D 320/12,5 - DIOVAN® D 320/25

VALSARTAN
HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

Industria Italiana

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 dado que podría dañarlo, aun si tiene los mismos signos que usted. No utilice este medicamento 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.

Fórmula

Cada comprimido recubierto de Diovan® D contiene:

Valsartan.....80 mg
Hidroclorotiazida.....12,5 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 31,50 mg; sílice coloidal anhídrida 1,50 mg; polivinilpirrolidona 20,00 mg; estearato de magnesio 4,50 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 2,76 mg; óxido de hierro amarillo 0,025 mg; óxido de hierro rojo 0,025 mg; polietilenglicol 8000 0,50 mg; talco 2,00 mg; dióxido de titanio 0,70 mg.

Cada comprimido recubierto de Diovan® D 160 contiene:

Valsartan.....160 mg
Hidroclorotiazida.....12,5 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 75,50 mg; sílice coloidal anhídrida 3,00 mg; polivinilpirrolidona XL 40,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 5,51 mg; óxido de hierro rojo 0,75 mg; polietilenglicol 8000 1,00 mg; talco 3,99 mg; dióxido de titanio 0,75 mg.

Cada comprimido recubierto de Diovan® D 160/25 contiene:

Valsartan.....160 mg
Hidroclorotiazida.....2,5 mg
Excipientes: sílice coloidal anhídrida 3,00 mg; crospovidona 40,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; celulosa microcristalina 63,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 7,14 mg; polietilenglicol 4000



0,750 mg; talco 0,715 mg; dióxido de titanio 0,763; óxido de hierro rojo 0,109 mg; óxido de hierro amarillo 0,545 mg; óxido de hierro negro 0,014 mg.



Cada comprimido recubierto de Diovan® D 320/12,5 contiene:

Valsartan.....320 mg
Hidroclorotiazida.....12,5 mg
Excipientes: sílice coloidal anhidra 6,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 14,62 mg; estearato de magnesio 18,00 mg; celulosa microcristalina 151,50 mg; polietilenglicol 4000 1,46 mg; talco 1,46 mg; óxido de hierro negro 0,0086 mg; dióxido de titanio 2,80 mg; óxido de hierro rojo 0,04 mg.

Cada comprimido recubierto de Diovan® D 320/25 contiene:

Valsartan.....320 mg
Hidroclorotiazida.....25 mg
Excipientes: sílice coloidal anhidra 6,00 mg; crospovidona 80,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 14,27 mg; estearato de magnesio 18,00 mg; celulosa microcristalina 151,50 mg; polietilenglicol 4000 1,43 mg; talco 1,43 mg; dióxido de titanio 2,23 mg; óxido de hierro amarillo 0,62 mg.

En este prospecto

?Qué es Diovan® D y para qué se utiliza?

?Qué necesita saber antes de tomar Diovan® D y mientras lo está tomando?

?Cómo tomar Diovan® D?

Posibles efectos adversos

?Cómo conservar Diovan® D?

Presentaciones

?Qué es Diovan® D y para qué se utiliza?

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

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 cardíaca o insuficiencia renal. La hipertensión aumenta el riesgo de sufrir ataques cardíacos. La normalización de la presión arterial reduce el riesgo de presentar tales trastornos.

?Cómo actúa Diovan® D?

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

IF-2018-59563098-APN-DER#M#M#MAT

Luciana Belén Vallejo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A

Página 13 de 40306



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 presión arterial. Si Ud. tiene alguna pregunta acerca de cómo actúa Diovan® D o por qué este medicamento le fue prescrito, por favor consulte a su médico.

¿Qué necesita saber antes de tomar Diovan® D y mientras lo está tomando?

Solo 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 a 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 padece enfermedad renal severa con dificultad para producir orina (anuria).

• Si está embarazada o prevé embarazarse.

• Si tiene alto nivel de azúcar en sangre y padece de diabetes tipo 2 (también llamada diabetes mellitus no insulino dependiente); mientras usted esté tomando simultáneamente un medicamento para bajar la presión arterial llamado aliskiren.

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

Advertencias y precauciones

• Si tiene trastornos hepáticos o renales.

• Si tiene enfermedad hepática severa con destrucción de pequeños conductos biliares (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 padece 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



ORIGINAL

- Si se encuentra en periodo de lactancia.
- 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 cardíaca 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 usted está siendo tratado con un IECA o aliskiren.
- Si usted padece de cáncer de piel o si desarrolla una lesión en la piel inesperada durante el tratamiento. El tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida puede incrementar el riesgo de cáncer de piel no melanoma, probablemente aumentando la sensibilidad de la piel a la radiación UV. Proteja su piel de la exposición solar excesiva mientras está tomando Diovan® D. Controle su piel regularmente por cualquier nueva lesión y llame a su médico a la brevedad ante cualquier lesión cutánea sospechosa.

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

¿Esta tomando alguna otra medicación junto con Diovan® D?

Dígale a su médico o farmacéutico si esta tomando o ha tomado recientemente alguna otra medicación, incluyendo aquella para la que no se requiere receta médica. 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; especialmente IECA o aliskiren;
- Ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de 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 de la infección con HIV/SIDA (ritonavir). Estos medicamentos pueden aumentar el efecto del Diovan® D.

Litio, antidepressivos, 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 monitorar su función renal.

Medicamentos similares a la cortisona, esteroides, carbenoxolona (un medicamento utilizado para tratar úlceras e inflamación), antibióticos como penicilina G, anfotericina, antiaritmicos (medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos).

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 le comentará los posibles riesgos de tomar Diovan® D durante el embarazo.

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 en período de lactancia, evite usar Diovan® D a menos que su médico se lo recomiende.

Niños o adolescentes (menores de 18 años)

No existe experiencia con Diovan® D en niños.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

Los pacientes de edad avanzada pueden usar Diovan® D.

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

Puede tomar la medicación junto a la comida.

- Digoxina u otros glucósidos de la digital (medicamentos utilizados para tratar problemas cardiacos).
- Relajantes musculares (medicamentos utilizados durante las operaciones).
- Allopurinol (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).
- Antiépilepticos, 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).

ORIGINAL



ORIGINAL



?Cómo tomar Diován® 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 aun cuando se sienta bien. Diován® D es un medicamento que se puede utilizar solamente por vía oral.

?Cuánto Diován® D tomar?

Su médico le dirá exactamente cuántos comprimidos recubiertos de Diován® 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 1 comprimido recubierto de Diován® D 1 vez por día. No cambie la dosis ni interrumpa el tratamiento sin hablar con su médico.

?Cuándo tomar Diován® D?

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

?Cómo tomar Diován® D?

Tome el comprimido recubierto con un vaso de agua.

?Durante cuánto tiempo debo tomar Diován® D?

Tome Diován® D el tiempo que su médico le indique. Si tiene alguna consulta respecto a durante cuánto tiempo debe tomar Diován® D, hable con su médico o farmacéutico.

?Si ha tomado más Diován® D de lo debido

Si experimenta mareos severos y/o desvanecimiento, cansancio inusual, debilidad o espasmos musculares, o ritmo cardíaco irregular, comuníquese con su médico de inmediato.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o

comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Si se omite una dosis

Es recomendable tomar el medicamento a la misma hora cada día, de preferencia en la mañana. Si olvida tomar Diován® 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 recubierto 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 cardíaca, 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.

Posibles efectos adversos

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 no 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.

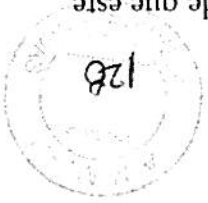
Algunos efectos secundarios son poco frecuentes (afectan como mucho a 1 de cada 10 en 1000 pacientes):

- Sed, disminución en la producción de orina, orina oscura, piel seca entrojecida, irritabilidad (posibles síntomas de la deshidratación).
- Sensación de hormigueo o entumecimiento (posibles síntomas de parestesia).
- Trastornos visuales.
- Cansancio.
- Tos.
- 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.

ORIGINAL



IF-2018-5996363098-APN-D5RM#N10MAYT

Luciana Bejen Vallejo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.

Página 138 de 306

- Dolor en las articulaciones.

ORIGINAL

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 estómago, 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 erectil), gastroenteritis, dolor de cabeza, sudoración excesiva (hiperhidrosis), disminución de la sensibilidad de la piel (hipoestesia), gripe (influenza), insomnio, esguinces articulares, espasmos musculares, tensión muscular, nariz tapada (congestión nasal), nasofaringitis, náuseas, 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 faríngeo-laríngeo), polaquimia, fiebre (pirexia), sensación de dolor por presión en mejillas y frente (sinusitis), 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, comuníquese a su médico.

Aunque no se observó con Diovan® D, las reacciones adversas adicionales siguientes, posiblemente serias, 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), ampollas en la piel (signos de dermatitis bullosa), erupción cutánea, picazón (prurito), disminución sería de la producción de orina (insuficiencia renal).

IF-2018-59563998-APN-DEMANMAYT
 Luciana Belén Vallejo
 Representante Legal
 Novartis Argentina S.A.



- Algunos efectos adversos pueden ser serios (frecuencia desconocida: la frecuencia no puede estimada en base a los datos disponibles): cáncer de piel no melanoma (aparición de un bulto o parche descolorido en la piel que persiste después de algunas semanas, y progresa lentamente durante meses o a veces años o de bultos cancerosos que son rojos / rosados y firmes y algunas veces se convierten en úlceras; mientras que los parches cancerosos generalmente son planos y escamosos; a menudo se desarrollan en áreas de la piel regularmente expuestas al sol, como la cara, las orejas, las manos, las manos, los hombros, la parte superior del pecho y la espalda).

Si observa alguno de estos, informe a su médico de inmediato.

- 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 en la 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 estrecho), 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 erectil), 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, comuníquese a su médico.

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

¿Cómo conservar Diován® D?

Conservar a menos de 30°C y proteger de la humedad.

ORIGINAL

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños



Presentaciones
Diovan D, Diovan D 160 y Diovan D 160/25: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos
Diovan D 320/12.5 y Diovan D 320/25: Envases conteniendo 14, 28 y 30 comprimidos
recubiertos.
Diovan D 160 y Diovan D 160/25: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos
recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 46.915
® Marca Registrada

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

Diovan® D - Diovan® D 160:

Acondicionado en: Anovis Industrial Farmaceutica Ltda. - Taboao da Serra, Sao Paulo, Brasil

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este medicamento es Libre de Gluten



BPL: 10/Sep/2018

Tracking number: 2018-PSB/GLC-0939-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-59763998-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-55171287-Inf. pacientes, Certificado N°46.915.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 páginas/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.20 14:42:07 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica