



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

Disposición

Número: DI-2019-2968-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 29 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-64622861-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-64622861-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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIOVAN IC – DIOVAN / VALSARTÁN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DIOVAN IC: VALSARTAN 40 mg - DIOVAN: VALSARTAN 80 mg – 160 mg y 320 mg; aprobada por Certificado N° 45.243.

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 y Circular N° 4/13.

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 N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIOVAN IC – DIOVAN / VALSARTÁN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DIOVAN IC: VALSARTAN 40 mg - DIOVAN: VALSARTAN 80 mg – 160 mg y 320 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-01585322-APN-

DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-01585698-APN-
DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.243, cuando el mismo
se presente acompañado de la presente Disposición.

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

de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-64622861-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.03.29 15:09:58 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® IC - DIOVAN®

VALSARTAN

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Española

FORMULA

Cada comprimido recubierto de Diovan® IC contiene:

Valsartán.....40 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 27,00 mg; crospovidona 7,50 mg; sílice coloidal anhidra 0,75 mg; estearato de magnesio 2,25 mg; hipromelosa 2,48 mg; dióxido de titanio 0,41788 mg; macrogol 8000 0,124 mg; óxido de hierro rojo 0,00031 mg, óxido de hierro amarillo 0,0775 mg; óxido de hierro negro 0,00031 mg.

Cada comprimido recubierto de Diovan® 80 contiene:

Valsartán.....80 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 54,00 mg; crospovidona 15,00 mg; sílice coloidal anhidra 1,50 mg; estearato de magnesio 4,50 mg; hipromelosa 4,80 mg; dióxido de titanio 0,93 mg; macrogol 8000 0,24 mg; óxido de hierro rojo 0,024 mg; óxido de hierro amarillo 0,006 mg.

Cada comprimido recubierto de Diovan® 160 contiene:

Valsartán.....160 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 108,00 mg; crospovidona 30,00 mg; sílice coloidal anhidra 3,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; hipromelosa 7,20 mg; dióxido de titanio 0,8406 mg; macrogol 8000 0,36 mg; óxido de hierro rojo 0,0225 mg; óxido de hierro amarillo 0,576 mg; óxido de hierro negro 0,0009 mg.

Cada comprimido recubierto de Diovan® 320 contiene:

Valsartán.....320 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 216,00 mg; crospovidona 60,00 mg; sílice coloidal anhidra 6,00 mg; estearato de magnesio 18,00 mg; hipromelosa 14,40 mg; dióxido de titanio 2,52 mg; macrogol 8000 0,72 mg; óxido de hierro rojo 0,135 mg; óxido de hierro amarillo 0,09 mg; óxido de hierro negro 0,135 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo, antagonista específico de receptores de Angiotensina II.

Código ATC: C09C A03.


Novartis Argentina S.A.
IF-2019-04963381-APN-DCM/A/ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobado
Página 12 de 418



INDICACIONES

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión arterial en adultos, y en niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad.

Insuficiencia Cardíaca

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

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

Post-infarto de miocardio

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

Pacientes adultos hipertensos con Tolerancia Anormal a la Glucosa y un elevado riesgo cardiovascular

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Farmacodinamia

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

Diovan® (valsartán) es un antagonista específico y potente del receptor de angiotensina II, activo por vía oral, que actúa selectivamente sobre el receptor (sub-tipo AT₁), 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 valsartán estimularía al receptor AT₂ no bloqueado, lo que antagonizaría los efectos del receptor AT₁. Valsartán no muestra actividad agonista parcial sobre el receptor AT₁, por el cual tiene mucha mayor afinidad (aproximadamente 20000 veces mayor) que por el receptor AT₂.



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

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración de valsartán solo por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2-4 horas. La biodisponibilidad absoluta media de Diovan® es del 23%. Cuando valsartán se administra con alimentos, el Área Bajo la Curva (ABC) de concentraciones plasmáticas en función del tiempo se reduce un 48%, aunque transcurridas unas 8 horas desde la última dosis, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares entre el grupo que lo toma con alimentos y el que lo toma en ayunas. Sin embargo, este descenso del ABC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, por lo que valsartán puede administrarse con alimentos o sin ellos.

Distribución

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

Biotransformación

Valsartán 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 hidroxilo en el plasma, aunque en bajas concentraciones (menos del 10% del ABC de valsartán) y sin actividad farmacológica.

Eliminación

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



La farmacocinética de valsartán es lineal en el intervalo de dosis probadas, no sufre cambios con la administración repetida y la acumulación es escasa con 1 toma diaria. Las concentraciones plasmáticas son similares en ambos sexos.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad o más)

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

Disfunción renal

Como cabe esperar en el caso de un fármaco cuya depuración renal representa sólo el 30% de la depuración plasmática total, no se ha observado una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de valsartán. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. No se han llevado a cabo estudios en pacientes sometidos a diálisis. Sin embargo, valsartán se une en una gran proporción a las proteínas plasmáticas, por lo que es poco probable que se elimine por diálisis.

Disfunción hepática

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se excreta por la bilis, fundamentalmente como fármaco inalterado. Valsartán no sufre una biotransformación importante y, como es de prever, la exposición sistémica de valsartán no se correlaciona con el grado de disfunción hepática. Por consiguiente, no se necesita ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de origen biliar y que no se acompañe de colestasis. Se ha observado que el ABC de valsartán es aproximadamente 2 veces mayor en los pacientes con cirrosis biliar o colestasis (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Población pediátrica

En un estudio de 26 pacientes pediátricos hipertensos de 1 a 16 años que recibieron 1 sola dosis de una suspensión de valsartán (media: 0,9 a 2 mg/Kg, con una dosis máxima de 80 mg), la depuración de valsartán (L/h/Kg) fue comparable en todo el intervalo de edades de 1 a 16 años y similar a la de adultos que tomaron la misma formulación.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Hipertensión

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



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

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

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

Insuficiencia Cardíaca

Neurohormonas y hemodinamia: La hemodinamia y las neurohormonas plasmáticas se midieron en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional II a IV de la NYHA con Presión de Enclavamiento de los Capilares Pulmonares (PECP) \geq a 15 mmHg en 2 estudios a corto plazo con tratamiento crónico. En un estudio que incluyó a pacientes tratados crónicamente con inhibidores de la ECA, la combinación de dosis únicas y múltiples de valsartán con un inhibidor de la ECA mejoró los parámetros hemodinámicos incluyendo la PECP, la presión arterial diastólica pulmonar (PADP) y la presión arterial sistólica (PAS). Se observó una reducción en los niveles de la aldosterona plasmática y de noradrenalina plasmática a los 28 días de tratamiento. En el segundo estudio, el cual incluyó solo pacientes no tratados con inhibidores de la ECA por al menos 6 meses previos a la randomización, valsartán mejoró significativamente la PECP, la Resistencia Vascular Sistémica (RVS), el trabajo cardíaco y la PAS a los 28 días de tratamiento. En el estudio a largo plazo Val-HeFT se observó una reducción significativa con respecto al valor basal en las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y de péptido natriurético cerebral en el grupo valsartán comparado con el grupo placebo.

Morbilidad y mortalidad: el estudio Val-HeFT fue un estudio randomizado, controlado, multinacional que comparó el efecto de valsartán con placebo sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional (NYHA), II (62%), III (36%) y IV (2%) que recibían el tratamiento habitual, con fracción de eyección ventricular izquierda menor al 40% y diámetro diastólico ventricular izquierdo mayor de 2,9 cm/m². El estudio enroló 5010 pacientes en 16 países, quienes fueron randomizados a recibir valsartán o placebo junto a la terapia apropiada, incluyendo inhibidores de la ECA (93%), diuréticos (86%), digoxina (67%) y betabloqueantes (36%). La duración media de tratamiento fue de 2 años aproximadamente. La dosis media diaria de Diovan® en el estudio fue de 254 mg. El estudio tuvo 2 puntos finales primarios: toda causa de muerte (tiempo a la muerte) y morbilidad por insuficiencia cardíaca (tiempo al primer evento mórbido) definido como muerte, muerte súbita con resucitación, hospitalización por insuficiencia cardíaca o administración de inotrópicos intravenosos o drogas vasodilatadoras por 4 h o más pero sin hospitalización. La mortalidad por todas las causas fue similar en el grupo valsartán y en el grupo placebo. La morbilidad fue significativamente menor, de un 13,2%, con valsartán comparado con placebo. El beneficio primario fue un 27,5% en la reducción en el riesgo de primera internación por insuficiencia cardíaca congestiva. El beneficio fue más grande en aquellos

IE-2019-04983382-APN-DERM/ANMAT

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzian

Página 5 de 6418
M.N. 11521
Aparición

IF-2019-04963384-APN-DERMA#ANMAT

Página 638 de 6418



pacientes que no recibían ni inhibidores de la ECA ni betabloqueantes. No obstante, se observó una reducción de la tasa de riesgo que favoreció al placebo, en aquellos pacientes tratados con triple combinación, es decir betabloqueantes, inhibidores de la ECA y el antagonista de la angiotensina II (valsartán). Resultados de estudios posteriores como el VALIANT (Valsartán In Acute myocardial iNfarcTion), en el que la mortalidad no se incrementó en estos pacientes, han disminuido las dudas sobre la triple combinación.

Capacidad y tolerancia al ejercicio: el efecto de valsartán junto con la terapia usual de la insuficiencia cardíaca congestiva sobre la tolerancia al ejercicio utilizando el protocolo de Naughton modificado, fue medido en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional II-IV (NYHA) con disfunción ventricular izquierda (FEVI \leq 40%). Se observó un incremento del tiempo de ejercicio con respecto al valor basal, en todos los grupos de tratamiento. Estos incrementos promedios fueron más evidentes en el grupo valsartán comparado con placebo, aunque no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. La mejoría más importante fue observada en el grupo de pacientes que no recibía inhibidores de la ECA. En este grupo se observó que la mejoría de la tolerancia al ejercicio fue del doble en el grupo valsartán comparada con la del grupo placebo. El efecto de valsartán comparado con enalapril en la capacidad de ejercicio utilizando un test simple de 6 minutos, se determinó en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional II y III (NYHA) con fracción de eyección \leq al 45%, quienes habían recibido inhibidores de la ECA al menos 3 meses previos al ingreso al estudio. Valsartán 80 mg a 160 mg 1 vez por día fue tan efectivo como enalapril 5 a 10 mg 2 veces por día con respecto a la capacidad de ejercicio, medidos por el test de 6 minutos en pacientes que previamente habían sido estabilizados con inhibidores de la ECA e intercambiados a valsartán o enalapril.

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

Post-infarto de miocardio

El estudio VALIANT fue un estudio randomizado, controlado, multinacional y doble ciego, realizado en 14703 pacientes con infarto agudo de miocardio y signos, síntomas o evidencia radiológica de insuficiencia cardíaca congestiva y/o evidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (observable como una fracción de eyección \leq 40% mediante ventriculografía radioisotópica o \leq 35% mediante ecocardiografía o angiografía ventricular con contraste). Los pacientes fueron randomizados entre las 12 horas y 10 días después del comienzo de los síntomas del infarto de miocardio a 3 grupos de tratamiento: valsartán (titulado desde 20 mg 2 veces en el día hasta la mayor dosis tolerada, con un máximo de 160 mg 2 veces en el día), captopril, un inhibidor de la ECA, (titulado desde 6,25 mg 3 veces en el día hasta la mayor dosis tolerada, con un máximo de 50 mg 3 veces en el día) o la combinación de valsartán más captopril. En el grupo con tratamiento combinado, la dosis de valsartán se tituló desde 20 mg 2 veces en el día hasta la mayor dosis tolerada, con un máximo de 80 mg 2 veces en el día; y la dosis de captopril fue la misma que para el grupo con monoterapia. La duración media del tratamiento fue



de 2 años. La dosis media diaria de Diovan® en el grupo tratado con monoterapia fue de 217 mg. El tratamiento de base incluyó ácido acetylsalicílico (91%), betabloqueantes (70%), inhibidores de la ECA (40%), trombolíticos (35%) y estatinas (34%). En la población estudiada, el 69% de los pacientes eran hombres, el 94% caucásicos y el 53% tenía 65 o más años de edad. El objetivo principal fue el tiempo hasta la muerte por cualquier causa.

Valsartán fue tan eficaz como captopril para reducir la mortalidad por todas las causas, después de sufrir un infarto de miocardio. La mortalidad por todas las causas fue similar en los grupos tratados con valsartán (19,9%), captopril (19,5%) y valsartán + captopril (19,3%). Valsartán también fue eficaz para reducir la mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca e infarto recurrente de miocardio, paro cardíaco con reanimación exitosa y accidente cerebrovascular no fatal (objetivo secundario combinado).

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

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

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

El estudio clínico NAVIGATOR (*Nateglinide And Valsartán Impaired Glucose Tolerance Outcome Research* – Investigación de los resultados del tratamiento con nateglinida y valsartán en pacientes con tolerancia anormal a la glucosa) fue un estudio multinacional, doble ciego, controlado con placebo, con ajuste forzoso de la dosis y un diseño factorial de 2x2, en el que 9306 pacientes con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular fueron distribuidos aleatoriamente entre 4 grupos: placebo, valsartán (dosis de 80 mg al día ajustada progresivamente a 160 mg 1 vez al día en función de la tolerabilidad), nateglinida (derivado de la D-fenilalanina con actividad insulínica), y asociación de nateglinida y valsartán, además de modificaciones del estilo de vida. La mediana del período de observación del posible desarrollo de diabetes fue de 5 años. La población estudiada incluía un 49% de varones, un 43% de pacientes mayores de 65 años y un 83% de sujetos de raza blanca. Los factores de riesgo cardiovasculares más frecuentes al principio del estudio consistían en hipertensión (78%) y dislipidemia (45%), y la mayoría de estos pacientes recibía un tratamiento antihipertensivo o hipolipemiente, respectivamente. El 24% de los pacientes padecía una

IF-2019-04963324-APN-DERIVANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm Sergio Imitzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Página 83 de 116

Aplicación

IF-2019-04983384-APN-DERMA#ANMAT

Página 93 de 6418



afección cardiovascular confirmada, siendo más frecuentes los diagnósticos de infarto de miocardio previo (12%) y angina de pecho con cardiopatía isquémica multivaso documentada (9%). Durante el estudio, el 56% de los pacientes utilizó hipolipemiantes y el 55% antitrombóticos.

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

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

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

Población pediátrica (Hipertensión)

El efecto antihipertensivo de valsartán se evaluó en 4 estudios clínicos randomizados, doble ciego, en los que participaron 561 pacientes pediátricos de 6 a 18 años y 165 de 1 a 6 años. Los trastornos renales y urinarios, así como la obesidad, fueron las enfermedades subyacentes más comunes que posiblemente contribuyeron a la hipertensión de los niños y adolescentes incluidos en estos estudios.

Experiencia clínica en niños y adolescentes de 6 años o más

En un estudio clínico en el que participaron 261 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años, los que pesaban < 35 Kg recibieron diariamente 1 comprimido de 10, 40 ó 80 mg de valsartán (dosis baja, intermedia y alta), y los que pesaban ≥ 35 Kg 1 comprimido diario de 20, 80 y 160 mg de valsartán (dosis baja, intermedia y alta). Al cabo de 2 semanas, valsartán redujo la presión arterial tanto sistólica como diastólica en función de la dosis. En general, las 3 dosis de valsartán (baja, intermedia, alta) redujeron de manera significativa la presión arterial sistólica (8, 10 y 12 mmHg con respecto a los valores iniciales, respectivamente). Los pacientes fueron randomizados nuevamente para seguir recibiendo la misma dosis de valsartán o bien para cambiar a un placebo. En los que continuaron con las dosis intermedia y alta de valsartán, la presión arterial sistólica alcanzó valores mínimos 4 y 7 mmHg más bajos que en los que cambiaron al placebo. La presión arterial sistólica mínima de los que siguieron recibiendo la dosis baja de valsartán fue similar a la de los que cambiaron al placebo. De manera general, el efecto antihipertensivo del valsartán en función de la dosis fue constante en todos los sub-grupos demográficos.

En otro estudio clínico que abarcó 300 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 18 años, los que resultaron elegibles fueron randomizados para recibir comprimidos de valsartán

o de enalapril durante 12 semanas. Los niños que pesaban entre ≥ 18 Kg y < 35 Kg recibieron 80 mg de valsartán o 10 mg de enalapril, aquellos entre ≥ 35 Kg y < 80 Kg recibieron 160 mg de valsartán o 20 mg de enalapril y los ≥ 80 Kg recibieron 320 mg de valsartán o 40 mg de enalapril. Las reducciones de la presión arterial sistólica fueron comparables entre valsartán (15 mmHg) y enalapril (14 mmHg) (análisis de no inferioridad: $p < 0,0001$). Se obtuvieron resultados uniformes en cuanto a la presión arterial diastólica, con reducciones de 9,1 mmHg y 8,5 mmHg con valsartán y enalapril, respectivamente.

Experiencia clínica en niños menores de 6 años

Se realizaron 2 estudios clínicos en pacientes de 1 a 6 años (90 y 75 pacientes, respectivamente). En estos estudios no participó ningún niño menor de 1 año. El primer estudio confirmó la eficacia de valsartán frente al placebo, pero fue imposible demostrar una relación dosis-respuesta. En el segundo estudio, la administración de dosis más elevadas de valsartán produjo mayores reducciones de la presión arterial, pero esta tendencia no fue estadísticamente significativa y la diferencia con respecto al placebo tampoco fue significativa. Debido a estos resultados contradictorios, no se recomienda valsartán en este grupo de edad (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Datos de toxicidad preclínica

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 una serie de estudios de seguridad preclínica que se efectuaron en varias especies animales, no se encontraron resultados que prohíban el uso de dosis terapéuticas de valsartán en el ser humano.

En los estudios de seguridad preclínica, la administración de dosis elevadas de valsartán a ratas (de 200 a 600 mg/Kg/día de peso corporal) redujo los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y alteró la hemodinamia renal (leves aumentos 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 el ser humano (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día en un paciente de 60 Kg). En monos títes 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 asimismo hipertrofia de las células yuxtglomerulares renales. Se consideró que todas las alteraciones se deben al efecto farmacológico de valsartán, que da lugar a hipotensión prolongada, sobre todo en los monos títes. La hipertrofia de las células yuxtglomerulares renales no parece revestir importancia para el ser humano al usar las dosis terapéuticas recomendadas.

Toxicidad reproductiva

En un estudio de fertilidad realizado en ratas, valsartán no produjo efectos adversos sobre el rendimiento de la reproducción en machos y hembras a dosis orales de 200

IF-2019-01983383-APN-DERIVANMAT
Novartis Análisis de Riesgo
Farm. Ser. Farm. Sergio Imirtzián
Dir. de Asunt. Dir. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico M.N. 115
Página 13 de 418

mg/Kg/día, aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m^2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). [103, 104].

Mutagenicidad

Valsartan no tiene potencial mutagénico a nivel genético o cromosomal, investigado en varios estudios de genotoxicidad estándares “*In vitro*” e “*In vivo*”.

Carcinogenicidad

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

Población pediátrica

La dosificación diaria por vía oral en ratas neonatas/jóvenes (del día post-natal 7 al día post-natal 70) con valsartán a dosis bajas de 1 mg/Kg/día (alrededor del 10-35% de la dosis máxima recomendada en pediatría de aproximadamente 4 mg/Kg/día sobre la base de la exposición sistémica) produjo daño renal irreversible.

Estos efectos antes mencionados representan un efecto farmacológico exagerado y esperado de los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II, dichos efectos se observaron si las ratas eran tratadas durante los primeros 13 días de vida. Este período coincide con las 36 semanas de la gestación en humanos, que ocasionalmente podrían extenderse hasta las 44 semanas tras la concepción en humanos. Las ratas del estudio de valsartán en animales jóvenes se dosificaron hasta el día 70, y no pueden excluirse efectos en la maduración renal (4-6 semana post-natal). La maduración de la función renal en humanos es un proceso que tiene lugar durante el primer año de vida. Por consiguiente, no puede excluirse la relevancia clínica en niños <1 año de edad, aunque los datos preclínicos no indican un problema de seguridad en niños mayores de 1 año.

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Población adulta

Hipertensión Arterial

La dosis recomendada de Diovan® es de 80 mg ó 160 mg 1 vez por día, independientemente de la raza, la edad o el sexo. El efecto antihipertensivo se presenta dentro de las 2 semanas, y los efectos máximos se observan después de 4 semanas. En los pacientes cuya presión arterial no es adecuadamente controlada, la dosis diaria puede ser aumentada a un máximo de 320 mg o puede agregarse un diurético.

Diovan® puede administrarse asimismo con otros agentes antihipertensivos.

Insuficiencia Cardíaca

La dosis recomendada de inicio en insuficiencia cardíaca es de 1 comprimido de Diovan® IC (40 mg) 2 veces por día. Debe titularse la dosis a 80 y 160 mg 2 veces por día, elevando la misma hasta la dosis máxima tolerada por el paciente. Esto puede ser realizado disminuyendo concomitantemente la dosis de diuréticos.

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

IF-2019-04963334-APN-DERM#ANMAT

Página 14 de 2618

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

Post-infarto de miocardio

El tratamiento puede iniciarse tempranamente, 12 horas después del infarto de miocardio. Después de administrar una dosis inicial de 20 mg 2 veces en el día, la dosis de valsartán debe aumentarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg 2 veces en el día, en el transcurso de las semanas siguientes. La dosis inicial puede alcanzarse con los comprimidos de 40 mg.

La dosis máxima ideal es de 160 mg 2 veces al día. En general, se recomienda que a las 2 semanas de iniciar el tratamiento, el paciente haya llegado a la dosis de 80 mg 2 veces al día y que a los 3 meses esté recibiendo la dosis máxima ideal, en función de la tolerabilidad observada durante el ajuste posológico.

En el caso de producirse hipotensión sintomática o disfunción renal, deberá considerarse una reducción de la dosis.

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

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

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

La dosis inicial recomendada de Diovan® es de 80 mg ó 160 mg 1 vez al día. En los pacientes que comienzan el tratamiento con 80 mg, la dosis debe aumentarse progresivamente en función de la tolerabilidad hasta 160 mg 1 vez al día. Si no se logra controlar la hipertensión, ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" – "Hipertensión".

Nota para todas las indicaciones

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica (Hipertensión pediátrica)

Niños y adolescentes de 6 a 18 años

La dosis inicial es de 1 comprimido de 40 mg 1 vez al día para los niños que pesan menos de 35 Kg, y de 1 comprimido de 80 mg 1 vez al día para los que pesan 35 Kg o más. La dosis se ajustará en función de la presión arterial alcanzada.

La tabla a continuación presenta las dosis máximas estudiadas durante los estudios clínicos.


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imrtzian
 Avda. Los Requetinos 11021
 IF-2019-04963323-APN-DERMANMAT
 Cód. Postal 1640
 Buenos Aires

ORIGINAL



Peso	Dosis máxima estudiada en los estudios clínicos
≥18 Kg y <35 Kg	80 mg
≥35 Kg y <80 Kg	160 mg
≥80 Kg y ≤160 Kg	320 mg

No se recomienda la administración de dosis superiores a las arriba citadas, ya que no han sido estudiadas.

Niños menores de 6 años

Los datos disponibles al respecto figuran en las secciones "REACCIONES ADVERSAS" y "Estudios clínicos". Sin embargo, no se ha confirmado la seguridad y eficacia de Diovan® en niños menores de 6 años.

Insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio reciente en la población pediátrica

Diovan® no se recomienda para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio reciente en niños y adolescentes menores de 18 años dado que son escasos los datos sobre su seguridad y eficacia en esta población.

Forma de administración

Diovan® puede administrarse independientemente de las comidas, con un poco de agua.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a valsartán o a cualquiera de los excipientes de Diovan®.
- Embarazo (ver "Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con potencial reproductivo").
- Uso concomitante de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina (ARA II), incluyendo Diovan®, 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 (SRA) con ARA, IECA o aliskiren").

ADVERTENCIAS

Pacientes con depleción de sodio y/o volumen

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

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

Novartis Argentina S.A.
IP-2019-01983382-APN-DGRM/ANMAT
Faint stamp: Dir. de Asuntos Regulatorios, Codirector Técnico, M.N. 11821
Página 162 de 2618

ORIGINAL



Pacientes con estenosis de la arteria renal

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

PRECAUCIONES

Pacientes con deterioro de la función renal

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

El uso de los ARA - incluyendo Diovan® - 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 (SRA) con ARA, IECA o aliskiren").

Pacientes con deterioro de la función hepática

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

Pacientes con Insuficiencia Cardíaca/ Post-infarto de miocardio

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

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

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

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

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

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

Angioedema

Angioedema, como hinchazón de la laringe y glotis, causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o de lengua, han sido reportados

IF-2019-04983384-APN-DEMA/ANMAT

Novartis Argentino S.A.
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apostado



en pacientes tratados con valsartán, algunos de estos pacientes previamente experimentaron angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs). Se debe interrumpir el tratamiento con Diovan® inmediatamente en pacientes que desarrollan angioedema, y no se debe volver a administrar Diovan®.

Bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina (SRA)

Se debe tener precaución mientras se co-administren los ARA, como Diovan®, con otros agentes bloqueantes del SRA, como los IECA o aliskiren (ver “Interacciones” - “Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) con ARA, IECA o aliskiren”).

Población pediátrica

Pacientes con disfunción renal

No se ha estudiado el uso del valsartán en pacientes pediátricos cuya tasa de filtrado glomerular es <30 mL/min/1,73 m² ni en pacientes pediátricos dializados, por lo que no se recomienda en estas poblaciones. No es necesario ajustar la dosis en pacientes pediátricos cuya tasa de filtrado glomerular es >30 mL/min/1,73 m². Es preciso vigilar estrechamente la función renal y el potasio sérico durante el tratamiento con valsartán, sobre todo en presencia de otras afecciones (por ejemplo, fiebre, deshidratación) que podrían alterar la función renal.

Pacientes con disfunción hepática


Como en los adultos, se requiere un cuidado particular al administrar valsartán a pacientes pediátricos con trastornos obstructivos biliares. Es escasa la experiencia clínica con Diovan® en pacientes pediátricos con disfunción hepática leve a moderada (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES” y “Farmacocinética”).

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con potencial reproductivo

Embarazo

Resumen de Riesgos

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


 Farm Sergio Imizola S.A.
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 IF-2019-04985382-APN-DGRM/ANMAT
 Página 19 de 2618

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y / o embrionario / 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

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 valsartán 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).

Lactancia

Resumen de riesgos

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

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Como cualquier otro fármaco que actúa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, Diovan should not be used in women planning to become pregnant. 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Mirizzi
Cof. de Asesoría y Consultas
Prof. de Farmacia (M.N. 11521)
IF-2019-04963321-APN-DERIVANMAT

ORIGINAL



InFertilidad

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

Interacciones

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) con ARA, IECA o aliskiren: el uso concomitante de los ARA, incluyendo Diovan®, con otros agentes que actúan sobre el SRA 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 Diovan® y otros agentes que afectan al SRA (ver "PRECAUCIONES").

El uso concomitante de los ARA, incluyendo Diovan®, 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 Diovan®, o IECA con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes tipo 2 (ver "CONTRAINDICACIONES").

Potasio: el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej.: espironolactona, amilorida, triamtereno), suplementos de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio (heparina, etc), puede conducir a incrementos en el potasio sérico y en pacientes con insuficiencia cardíaca, de la creatinina en sangre. Si esta medicación concomitante es considerada necesaria, se aconseja monitorear el potasio sérico.

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

Litio: se reportaron aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II, como Diovan®. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso monitoreo de los niveles séricos de litio durante el uso concomitante. Si también se utiliza un diurético, el riesgo de toxicidad por litio presumiblemente puede aumentar aún más con Diovan®.

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

ANMAT
Familiares
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 41521
Aprobado
Página 24 de 2618



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

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

Población pediátrica

En niños y adolescentes hipertensos, en quienes son frecuentes las anomalías renales subyacentes, se recomienda precaución al co-administrar valsartán con otras sustancias que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona ya que pueden ocurrir elevaciones del potasio sérico. En estos pacientes debe vigilarse estrictamente la función renal y el potasio sérico.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

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

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

Reacciones Adversas en Hipertensión Arterial

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>No conocido</i>	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia y trombocitopenia

[Handwritten signature]

Pharm. S.A. S.R.L.
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico: M.N. 11521
 Nº-2019-04983384-APN-DGRMA/ANMAT

ORIGINAL



Trastornos del sistema inmunológico <i>No conocido</i>	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.
Trastornos metabólicos y de la nutrición <i>No conocido</i>	Hiperpotasemia.
Trastornos del oído y laberínticos <i>Poco frecuente</i>	Vértigo.
Trastornos vasculares <i>No conocido</i>	Vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales <i>Poco frecuente</i>	Tos.
Trastornos gastrointestinales <i>Poco frecuente</i>	Dolor abdominal.
Trastornos hepato biliares <i>No conocido</i>	Análisis de la función hepática anormal incluyendo incremento de la bilirrubina plasmática.
Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo <i>No conocido</i>	Angioedema, Dermatitis Bullosa, rash, prurito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo <i>No conocido</i>	Mialgia.
Trastornos renales y urinarios <i>No conocido</i>	Falla e insuficiencia renal, incremento de la creatinina plasmática.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración <i>Poco frecuente</i>	Fatiga.

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

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

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

Población pediátrica (hipertensión)

El efecto antihipertensivo de valsartán se evaluó en 2 estudios clínicos randomizados, doble ciego en los que participaron 561 pacientes pediátricos de 6 a 18 años. No se identificaron diferencias importantes en cuanto a tipo, frecuencia y gravedad de las

Novartis Argentina S.A.
IF-2019-04963384-APN-DERMA/ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Gerente Técnico
21

reacciones adversas entre los pacientes pediátricos de 6 a 18 años y los pacientes adultos estudiados anteriormente.

La evaluación neurológica, cognitiva y del desarrollo de pacientes pediátricos de 6 a 16 años no reveló efectos adversos de importancia clínica después de un período de tratamiento con Diovan® de hasta 1 año.

En un estudio randomizado doble ciego en el que participaron 90 niños de 1 a 6 años, que fue seguido de una extensión abierta de 1 año, se reportaron 2 muertes y casos aislados de elevaciones pronunciadas de las transaminasas hepáticas. En un segundo estudio randomizado en 75 niños de 1 a 6 años, no ocurrieron muertes y se observó un caso de elevación pronunciada de las transaminasas hepáticas durante la extensión abierta de 1 año. Estos casos se registraron en una población con una comorbilidad importante. No se ha establecido una relación causal con Diovan®.

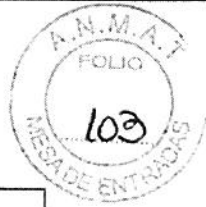
Se ha observado hiperpotasemia en niños y adolescentes de 6 a 18 años con nefropatía crónica subyacente.

Post-infarto de miocardio/Insuficiencia cardíaca

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

Reacciones Adversas en Post-infarto de miocardio/Insuficiencia cardíaca

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>No conocido</i>	Trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>No conocido</i>	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.
Trastornos metabólicos y de la nutrición	
<i>Poco frecuente</i>	Hiperpotasemia#.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuente</i>	Mareos, mareo postural.
<i>Poco frecuente</i>	Síncope, dolor de cabeza.
Trastornos del oído y laberínticos	
<i>Poco frecuente</i>	Vértigo.
Trastornos cardíacos	
<i>Poco frecuente</i>	Falla cardíaca.
Trastornos vasculares	
<i>Frecuente</i>	Hipotensión, hipotensión ortostática.
<i>No conocido</i>	Vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
<i>Poco frecuente</i>	Tos.
Trastornos gastrointestinales	



<i>Poco frecuente</i>	Náuseas, diarrea.
Trastornos hepato biliarios	
<i>No conocido</i>	Análisis de la función hepática anormal.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
<i>Poco frecuente</i>	Angioedema.
<i>No conocido</i>	Dermatitis Bullosa, Rash, prurito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
<i>No conocido</i>	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
<i>Frecuente</i>	Falla e insuficiencia renal.
<i>Poco frecuente</i>	Falla renal aguda, elevación de la creatinina en sangre.
<i>No conocido</i>	Incremento de la urea en sangre.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
<i>Poco frecuente</i>	Astenia, fatiga.

Incremento del potasio en sangre (frecuencia desconocida) - informado durante los reportes postmarketing.

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

SOBREDOSIFICACION

Una sobredosificación de Diovan® puede ocasionar hipotensión acentuada que podría conducir a un descenso del nivel de conciencia y a un colapso circulatorio o shock. Si la ingestión es reciente debe inducirse el vómito. En caso contrario, el tratamiento habitual es una infusión I.V. de solución salina isotónica.

Es improbable que valsartán sea removido por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:

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

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

PRESENTACION

Envases conteniendo 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos

Novartis Argentina S.A.

IF-2019-04963383-APN-DERMA#ANMAT

Dir. de Asunto Regulatorio
Codirector Técnico: M. A. V. S. 21

ORIGINAL



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Diovan® IC, Diovan® 80 mg y Diovan® 160 mg: Conservar a menos de 30°C y proteger de la humedad.

Diovan® 320 mg: Conservar a menos de 25 °C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 45.243

®Marca Registrada

Diovan® IC / Diovan® 80 / Diovan® 160 / Diovan® 320:

Elaborado en: Novartis Farmacéutica S.A., Barberà del Vallès, Barcelona, España.

Diovan® 320:

Acondicionado en: Anovis Industrial Farmacéutica Ltda. - Taboão da Serra, São Paulo, Brasil.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

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

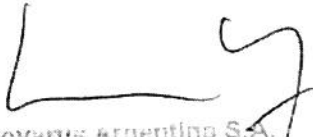
www.novartis.com.ar

Este medicamento es libre de Gluten



CDS: 10/Sep/2018

Tracking Number: N/A


Novartis Argentina S.A.
Farm: Sergio Imitzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
IF-2019-04963384-APN-DERMA/ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-01585322-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 9 de Enero de 2019

Referencia: EX-2018-64622861- prospecto DIOVAN IC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.09 12:45:56 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.09 12:45:58 -03'00'

ORIGINA



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Novartis

DIOVAN® IC - DIOVAN®

VALSARTAN

Comprimidos recubiertos

Industria Española

Venta bajo receta

FORMULA

Cada comprimido recubierto de Diovan® IC contiene:

Valsartán.....40 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 27,00 mg; crospovidona 7,50 mg; sílice coloidal anhidra 0,75 mg; estearato de magnesio 2,25 mg; hipromelosa 2,48 mg; dióxido de titanio 0,41788 mg; macrogol 8000 0,124 mg; óxido de hierro rojo 0,00031 mg, óxido de hierro amarillo 0,0775 mg; óxido de hierro negro 0,00031 mg.

Cada comprimido recubierto de Diovan® 80 contiene:

Valsartán.....80 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 54,00 mg; crospovidona 15,00 mg; sílice coloidal anhidra 1,50 mg; estearato de magnesio 4,50 mg; hipromelosa 4,80 mg; dióxido de titanio 0,93 mg; macrogol 8000 0,24 mg; óxido de hierro rojo 0,024 mg; óxido de hierro amarillo 0,006 mg.

Cada comprimido recubierto de Diovan® 160 contiene:

Valsartán.....160 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 108,00 mg; crospovidona 30,00 mg; sílice coloidal anhidra 3,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; hipromelosa 7,20 mg; dióxido de titanio 0,8406 mg; macrogol 8000 0,36 mg; óxido de hierro rojo 0,0225 mg; óxido de hierro amarillo 0,576 mg; óxido de hierro negro 0,0009 mg.

Cada comprimido recubierto de Diovan® 320 contiene:

Valsartán.....320 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 216,00 mg; crospovidona 60,00 mg; sílice coloidal anhidra 6,00 mg; estearato de magnesio 18,00 mg; hipromelosa 14,40 mg; dióxido de titanio 2,52 mg; macrogol 8000 0,72 mg; óxido de hierro rojo 0,135 mg; óxido de hierro amarillo 0,09 mg; óxido de hierro negro 0,135 mg.

Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imrizzian

IF-2019-01983698-APN-DERM#ANMAT



Lea cuidadosamente todo este prospecto antes de comenzar el tratamiento con este medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que deba volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, por favor, pregunte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo utilice para tratar otras enfermedades. No se lo dé a otras personas dado que podría dañarlas, aún si tuvieran los mismos signos que usted.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta severamente o usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

¿Qué es Diovan® y para qué se utiliza?

¿Qué debo saber antes de tomar y mientras esté tomando Diovan®?

¿Cómo tomar Diovan® ?

Efectos adversos posibles

¿Cómo conservar Diovan®?

Presentaciones

¿Qué es Diovan® y para qué se utiliza?

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

Diovan® es utilizado para tratar la presión arterial elevada en adultos y en niños y adolescentes de 6-18 años. La presión arterial elevada aumenta el trabajo del corazón y de las arterias. Si éste continúa durante un tiempo prolongado, puede dañar los vasos sanguíneos del cerebro, el corazón y los riñones, y conducir a un accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. La presión arterial elevada incrementa el riesgo de ataques cardíacos. Reducir su presión arterial a valores normales reduce su riesgo de desarrollar estos trastornos.

Diovan® es utilizado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca está asociada con dificultad respiratoria, edema (retención de líquidos) de miembros inferiores debido a la acumulación de líquidos. La insuficiencia cardíaca significa que el músculo cardíaco no puede bombear sangre de una manera lo suficientemente poderosa para cumplir con las necesidades de todo el cuerpo.

Diovan® también puede usarse para tratar a las personas adultas después que han sufrido un ataque cardíaco (infarto de miocardio) con el fin de mejorar la supervivencia y reducir problemas cardíacos posteriores.

Diovan® es también utilizado para retrasar la progresión de la diabetes en adultos con hipertensión arterial y niveles anormales (elevados) de azúcar en sangre, cuando se combina con modificaciones del estilo de vida según recomendaciones médicas.


Novartis Argentina S.A.
IF-2019-01983898-APN-DERMA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Código de Comercio

¿Cómo actúa Diovan®?

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

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

¿Qué debo saber antes de tomar y mientras esté tomando Diovan®?

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

No tome Diovan®

- Si presentó alguna vez una reacción alérgica a valsartán o a cualquier otro componente de este producto (para mayor información, vea el comienzo del prospecto).
- Si se encuentra o planea quedar embarazada.
- Si tiene alto nivel de azúcar en sangre y padece de diabetes tipo 2 (también llamada diabetes mellitus no insulino dependiente), mientras que usted está tomando un medicamento para bajar la presión arterial llamado aliskiren.

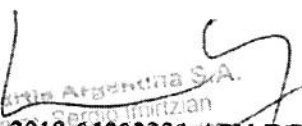
Si usted se encuentra en cualquiera de estos casos, comuníquese a su médico y no utilice Diovan®.

Si usted piensa que puede ser alérgico, consulte con su médico.

Advertencias y precauciones

- Si padece una enfermedad del hígado,
- Si presenta una enfermedad renal severa o está sometido a diálisis,
- Si está ya tomando Inhibidores de la ECA junto con un betabloqueante para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca,
- Si padece de vómitos o diarrea o recibe dosis elevadas de diuréticos,
- 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 debe evaluar la función renal,
- Si alguna vez ha tenido una hinchazón, principalmente de la cara y la garganta mientras estaba tomando otros medicamentos (incluyendo un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, IECAs). Si tiene estos síntomas, deje de tomar Diovan® y póngase en contacto con su médico inmediatamente. Usted no debe volver a tomar Diovan®.
- Si usted está siendo tratado con un IECA o aliskiren.

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


 Novartis Argentina S.A.
 Sergio Iribizian
 IF-2019-01983698-APN-DERMA#ANMAT
 Dir. de Asesoría Técnica
 Codirector Técnico M.N. 177
 Apud. 177

ORIGINAL



Toma de Diovan® con otros medicamentos

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

- Medicamentos utilizados para reducir la presión arterial, en especial los diuréticos, IECA o aliskiren.
- Medicamentos ahorradores de potasio, complementos 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.
- Cierta tipo de analgésicos llamados medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la Cox-2 inhibidores). Su médico también deberá chequear su función renal.
- Litio, un medicamento utilizado para el tratamiento de algunos tipos de enfermedades psiquiátricas.
- 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 por HIV/SIDA (ritonavir). Estos medicamentos pueden aumentar el efecto de Diovan®.
- Si usted es menor de 18 años y toma Diovan® en combinación con otros medicamentos que disminuyen la presión arterial o para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y funcionan de manera similar a Diovan® (por ejemplo, los inhibidores de la ECA).

Si usted es menor de 18 años y toma Diovan® en combinación con otros medicamentos que inhiben el sistema renina angiotensina aldosterona (medicamentos que disminuyen la presión arterial), su médico debe comprobar su función renal y la cantidad de potasio en su sangre a intervalos regulares.

Toma de Diovan® con alimentos y bebidas

Usted puede ingerir Diovan® con o sin alimentos.

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

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

Niños menores a 6 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Diovan® en niños menores de 6 años.

Embarazo y lactancia

No tome Diovan® si se encuentra o planea estar embarazada. El empleo de medicamentos similares ha estado asociado a daños graves en el niño por nacer. Por ende, es importante que consulte inmediatamente a su médico si usted piensa que puede estar embarazada o si planea un embarazo.

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

IF-2019-04963398-APN-DERMA/ANMAT

Firm. Sergio Imirtzian

Dir. de Asesoría Regulatoria

Codirector Técnico M.N. 11521

Página 4 de 4

Asimismo, es aconsejable no tomar Diovan® durante la lactancia. Informe a su médico si está en período de lactancia.

¿Cómo tomar Diovan®?

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

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

También es importante tomar el medicamento exactamente como el médico le indica para obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de eventos adversos.

Diovan® debe usarse sólo por vía oral.

¿Cuánto Diovan® tomar?

Su médico le indicará exactamente cuántos comprimidos de Diovan® tomar.

- Para el tratamiento de la hipertensión arterial en adultos, la dosis recomendada es de 1 comprimido de 80 mg ó 160 mg 1 vez al día. En algunos casos, su médico podrá prescribirle una dosis mayor (p. ej. 1 comprimido de 320 mg) o un medicamento adicional (p. ej. un diurético).
- Para niños y adolescentes entre 6 y 18 años hipertensos, la dosis usual inicial es de 40 mg 1 vez al día para niños que pesan menos de 35 Kg y 80 mg 1 vez al día para niños que pesan 35 Kg o más. En algunos casos su doctor puede prescribirle dosis más altas.
- En insuficiencia cardíaca, el tratamiento se comienza generalmente con 40 mg 2 veces al día. La dosis se incrementa gradualmente hasta 80 mg y 160 mg 2 veces al día, dependiendo de cómo sea tolerada por el paciente.
- Después de un ataque cardíaco, el tratamiento se inicia generalmente en 12 horas, por lo general con una baja dosis de 20 mg 2 veces al día. Su médico le incrementará la dosis gradualmente durante varias semanas hasta un máximo de 160 mg 2 veces al día. Ud. puede obtener la dosis de 20 mg dividiendo el comprimido de 40 mg.
- Cuando Diovan® se utiliza para retrasar la progresión a la diabetes en adultos con hipertensión arterial y niveles elevados de azúcar en la sangre, la dosis recomendada es de 80 mg ó 160 mg 1 vez al día. Para aquellos pacientes que comienzan con la dosis de 80 mg, su médico le puede aumentar la dosis a 160 mg.

¿Cuándo tomar Diovan®?

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

¿Cómo tomar Diovan®?

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



IF-2019-04563398-APN-DERIVANMAT
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico. M.N. 11521
Página 5 de 418

IF-2019-04963898-APN-DERIVANMAT

Página 6 de 418

ORIGINAL



¿Cuánto tiempo debe tomar Diovan®?

Continúe tomando Diovan® como se lo indicó su médico.

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

Si toma más Diovan® de lo debido

Si usted ha tomado por accidente demasiados comprimidos de Diovan®, consulte con su médico de inmediato.

Si usted presenta mareos severos y/o desmayos, infórmelo a su médico tan pronto como le sea posible.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, 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, (011) 4658 7777

Si se olvida de tomar Diovan®

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

Si suspende el tratamiento con Diovan®

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

Posibles efectos adversos

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

Algunos de los siguientes efectos podrían ser serios (frecuencia desconocida: frecuencia que no puede ser estimada desde la información disponible):

Usted puede experimentar síntomas de angioedema tales como:

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

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

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

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

Novartis Argentina S.A.
IF-2019-04983898-APN-DERMA/ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Federal: M.N. 11521

ORIGINAL



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

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

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

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

IF-2019-01983898-APN-DERMA#ANMAT

Farm. Sergio Imirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Coordinador Técnico. M.N. 11521

Página 9 de 3418

ORIGINAL



- Incremento de los niveles de potasio en la sangre (que pueden desencadenar espasmos musculares y ritmo cardíaco anormal en casos severos) han sido observados en niños y adolescentes de 6 a 18 años.

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

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

Si cualquiera de estos efectos secundarios es serio, dígaselo a su médico.

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

¿Cómo Conservar Diovan®?

Diovan® IC, Diovan® 80 mg y Diovan® 160 mg: Conservar a menos de 30°C y proteger de la humedad.

Diovan® 320 mg: Conservar a menos de 25 °C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Presentaciones

Envases conteniendo 14, 28 y 30 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° 45.243

®Marca Registrada

Diovan® IC / Diovan® 80 / Diovan® 160 / Diovan® 320:

Elaborado en: Novartis Farmacéutica S.A., Barberà del Vallès, Barcelona, España.

Diovan® 320:

Acondicionado en: Anovis Industrial Farmacéutica Ltda. - Taboão da Serra, São Paulo, Brasil.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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


IF-2019-04983698-APN-DERMA/ANMAT
Farm. Sergio Imitzán
Dir. de Asuntos Regulatorios
Crédito Técnico M.N. 11521
Página 16 de 318

ORIGINAL



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: N/A


Novartis Argentina SA
Firma Sergio Martzian

IF-2019-04983898-APN-DEPVA#ANMAT
Aprobación



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-01585698-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 9 de Enero de 2019

Referencia: EX-2018-64622861- inf pac DIOVAN IC.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.09 12:46:46 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.09 12:46:47 -03'00'