



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **6712**

BUENOS AIRES, 04 NOV 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012642-13-0 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 y la información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIOVAN D / VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos Recubiertos, Valsartan 80 mg - Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 160 / VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos Recubiertos, Valsartan 160 mg - Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 160/25 / VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos Recubiertos, Valsartan 160 mg - Hidroclorotiazida 25 mg; DIOVAN D 320/12,5 / VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos Recubiertos, Valsartan 320 mg - Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 320/25 / VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos Recubiertos, Valsartan 320 mg - Hidroclorotiazida 25 mg; aprobada por Certificado N° 46.915.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **6712**

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 la Circular ANMAT N° 004/2013.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 328 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada DIOVAN D / VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **6712**

Recubiertos, Valsartan 80 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 160 / VALSARTAN – HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos Recubiertos, Valsartan 160 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 160/25 / VALSARTAN – HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos Recubiertos, Valsartan 160 mg – Hidroclorotiazida 25 mg; DIOVAN D 320/12,5 / VALSARTAN – HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos Recubiertos, Valsartan 320 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 320/25 / VALSARTAN – HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos Recubiertos, Valsartan 320 mg – Hidroclorotiazida 25 mg; aprobada por Certificado N° 46.915 y Disposición N° 1528/98, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 236 a 295, para los prospectos y de fojas 296 a 325, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1528/98 los prospectos autorizados por las fojas 236 a 255 y la información para el paciente autorizada por las fojas 296 a 305, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.915 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

6712

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012642-13-0

DISPOSICIÓN N°

6712

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **6712** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.915 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DIOVAN D / VALSARTAN -
HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos Recubiertos, Valsartan 80 mg -
Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 160 / VALSARTAN -
HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos Recubiertos, Valsartan 160 mg -
A Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 160/25 / VALSARTAN -
HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos Recubiertos, Valsartan 160 mg -
Hidroclorotiazida 25 mg; DIOVAN D 320/12,5 / VALSARTAN -
HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos Recubiertos, Valsartan 320 mg -
Hidroclorotiazida 12,5 mg; DIOVAN D 320/25 / VALSARTAN -
HIDROCLOROTIAZIDA, Comprimidos Recubiertos, Valsartan 320 mg -
Hidroclorotiazida 25 mg.-

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

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-001614-98-7.-



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1342/13.-	Prospectos de fs. 236 a 295, corresponde desglosar de fs. 236 a 255. Información para el paciente de fs. 296 a 325, corresponde desglosar de fs. 296 a 305.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 46.915 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 04 NOV 2013, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-012642-13-0

DISPOSICIÓN N° 6712

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

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

**Valsartan
Hidroclorotiazida**

**Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta**

Industria Italiana

FORMULA

Cada comprimido de Diovan® D contiene:

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

Cada comprimido de Diovan® D 160 contiene:

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

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

Valsartan..... 160 mg
Hidroclorotiazida..... 25 mg
Excipientes: sílice coloidal anhidra; crospovidona; estearato de magnesio; celulosa microcristalina; hidroxipropilmetilcelulosa; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio; óxido de hierro rojo; óxido de hierro amarillo; óxido de hierro negro..... c.s.

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

Valsartan..... 320 mg
Hidroclorotiazida..... 12,5 mg
Excipientes: sílice coloidal anhidra; crospovidona; hidroxipropilmetilcelulosa; estearato de magnesio; celulosa microcristalina; polietilenglicol; talco; óxido de hierro negro; dióxido de titanio; óxido de hierro rojo..... c.s.

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

Valsartan..... 320 mg
Hidroclorotiazida..... 25 mg

S

Noyartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Excipientes: sílice coloidal anhidra; crospovidona; hidroxipropilmetilcelulosa; estearato de magnesio; celulosa microcristalina; polietilenglicol; talco; óxido de hierro amarillo..... c.s.

Lea este prospecto con atención antes de comenzar a tomar este medicamento.
Conserve este prospecto. Podría necesitar leerlo nuevamente.
Consulte con su médico o farmacéutico para información adicional.
Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo entregue a nadie más ni lo utilice para alguna otra enfermedad.
Si alguno de los efectos secundarios se vuelve serio, o si observa algún efecto secundario no incluido en este prospecto, infórmelo a su médico o farmacéutico.

En este Prospecto:

- ¿Qué es Diovan® D para qué se utiliza?
- Antes de tomar Diovan® D
- ¿Cómo tomar Diovan® D?
- Posibles efectos adversos
- ¿Cómo conservar Diovan® D?
- Presentaciones

¿Qué es Diovan® D para qué se utiliza?

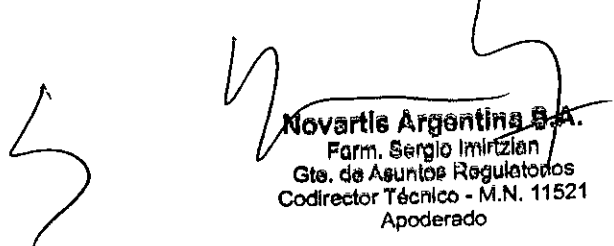
Diovan® D contiene un antagonista de los receptores de la angiotensina II y un diurético, que ayudan a controlar la hipertensión.

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.

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.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T.
Ref: do N° 298

ORIGINAL 6712
A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Ref: do N° 298



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

Antes de usar Diovan® D

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

NO tome Diovan® D:

- si ha tenido alguna reacción inusual o alérgica 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 que usted está tomando 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.

Tenga especial cuidado con Diovan® D

- si tiene trastornos hepáticos o renales;
- si tiene enfermedad hepática severa con destrucción de pequeños conductos biliares intrahepáticos (cirrosis biliar), lo que conduce a una acumulación de bilis en el hígado (colestasis);
- si alguna vez ha tenido una hinchazón, principalmente de la cara y la garganta mientras estaba tomando otros medicamentos (incluyendo un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina IECA). Si tiene estos síntomas, deje de tomar Diovan® D y póngase en contacto con su médico inmediatamente. Usted nunca más debe volver a tomar Diovan® D;
- si tiene diabetes (niveles elevados de azúcar en sangre);
- si tiene fiebre, rash, dolor articular, los cuales pueden ser signos de lupus eritematoso (o antecedentes de esta enfermedad);
- si su médico le ha dicho que tiene niveles bajos de potasio en sangre (con o sin síntomas como debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal);
- si su médico le ha dicho que tiene niveles bajos de sodio en sangre (con o sin síntomas como cansancio, confusión, espasmos musculares, convulsiones);
- si su médico le ha dicho que tiene niveles elevados de calcio en sangre (con o sin síntomas como náuseas, vómitos, constipación, dolor de estómago, elevada frecuencia urinaria, sed, debilidad muscular y espasmos musculares);
- si su médico le ha dicho que tiene niveles elevados de ácido úrico en sangre;
- si padece alergia o asma;

S


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

6712
ORIGINAL

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Recibido N° ~~233~~



Recibido N° 299

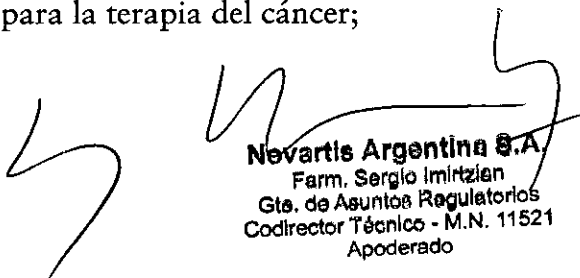
- si su médico le ha dicho que tiene niveles elevados de colesterol o triglicéridos en sangre;
- si tiene vómitos o diarrea o toma dosis elevadas de diurético (píldora para aumentar la excreción de orina);
- si se encuentra en período de lactancia.
- si experimenta una disminución de capacidad visual 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 Ud. padece alguno de estos cuadros descrito anteriormente, consulte con su médico antes de tomar Diovan® D. Si tiene alguno de estos síntomas, llame a su médico a la brevedad.

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

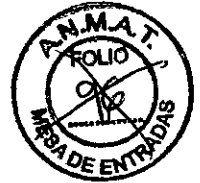
Puede ser necesario cambiar la dosis o en algunos casos que deje de tomar uno de los medicamentos. Esto corresponde tanto para medicamentos de venta bajo receta y de venta sin receta obligatoria, especialmente:

- otros antihipertensivos; especialmente IECA o aliskiren. ahorradores de potasio, suplementos de potasio, o sustitutos de la sal que contienen potasio. Su médico debe chequear su nivel de potasio en sangre periódicamente.
- algunos antibióticos (familia de la rifampicina), medicamentos utilizados para evitar el rechazo del órgano trasplantado (ciclosporina) o medicamentos antirretrovirales utilizados para el tratamiento del HIV/SIDA o infecciones con HIV (ritonavir). Estos medicamentos pueden aumentar el efecto del Diovan® D.
- litio, antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos utilizados para tratar ciertos trastornos psicológicos;
- medicamentos utilizados para aliviar el dolor o la inflamación, especialmente los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluidos los inhibidores selectivos de la Ciclooxigenasa-2 (Inhibidores de la Cox-2); su médico también puede monitorear su función renal;
- medicamentos similares a la cortisona, esteroides, carbenoxolona (un medicamento utilizado para tratar úlceras e inflamación), antibióticos como penicilina G, anfotericina, antiarrítmicos (medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos);
- digoxina u otros glucósidos de la digital (medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos);
- relajantes musculares (medicamentos utilizados durante las operaciones);
- alopurinol (medicamento utilizado para el tratamiento de la gota);
- amantadina (medicamento utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, también utilizado para tratar ciertas enfermedades virales);
- ciertos medicamentos utilizados para la terapia del cáncer;


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refolado N° 200



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

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

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

Los pacientes de edad avanzada pueden usar Diovan[®] D.

Niños o adolescentes (menores de 18 años)

No existe experiencia con Diovan[®] D en niños.

Embarazo y lactancia

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

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

Lactancia

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

Conducir o manejar maquinarias

Al igual que con otras drogas antihipertensivas, Diovan[®] D puede causar efectos como mareos o desmayo en algunos pacientes y afectar la concentración. Por lo tanto, antes de conducir un

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADA
Refoliado N° 261



vehículo, utilizar una maquinaria, o efectuar otras tareas que requieran concentración, asegúrese de saber cómo reacciona usted a los efectos de Diovan® D.

¿Cómo tomar Diovan® D?

Siga atentamente las instrucciones de su médico. No exceda la dosis recomendada. Los pacientes con hipertensión arterial suelen no reconocer los signos de este trastorno. Muchos pueden no tener síntomas. Esto hace que lo más importante para usted sea tomar el medicamento exactamente como el médico le indica y respetar las visitas al médico aún cuando se sienta bien. Diovan® D es un medicamento que se puede utilizar solamente por vía oral.

¿Cuánto tomar Diovan® D?

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

¿Cuándo Diovan® D tomar?

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

¿Cómo tomar Diovan® D?

Tome el comprimido con un vaso de agua.

Si ha tomado más de lo debido

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

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 omite una dosis

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



¿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 puede ser estimada desde la información disponible):

- Dificultad al respirar (posibles síntomas de edema pulmonar no-cardiogénico).
- Pérdida súbita de la conciencia (posibles síntomas de síncope).
- Severa disminución en la producción de orina (posibles síntomas de la insuficiencia renal).
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (posibles síntomas de neutropenia).
- Debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (posibles síntomas de bajo nivel de potasio en sangre).
- Cansancio, confusión, contracciones musculares, convulsiones (posibles síntomas de la hiponatremia).

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

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

- Sed, disminución en la producción de orina, orina oscura, piel seca enrojecida, irritabilidad (posibles síntomas de la deshidratación)
- Sensación de hormigueo o entumecimiento (posibles síntomas de parestesia).
- Trastornos visuales.
- Cansancio.
- Tos.
- Dolor muscular.
- Ruidos en los oídos.
- Mareos, aturdimiento (posibles síntomas de hipotensión).


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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

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

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

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

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

Dolor abdominal, dolor abdominal a la altura de la boca del 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 eréctil), gastroenteritis, dolor de cabeza, sudoración excesiva (hiperhidrosis), disminución de la sensibilidad de la piel (hipoestesia), gripe (influenza), insomnio, esguinces articular, espasmos musculares, tensión muscular, nariz tapada (congestión nasal), nasofaringitis, 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), polaquiuria, fiebre (pirexia), sensación de dolor por presión en mejillas y frente (sinusitis), la congestión nasal, somnolencia (somnolencia), latidos rápidos del corazón (taquicardia), infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario, sensación de giro (vértigo), infecciones virales, perturbaciones de la visión.


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

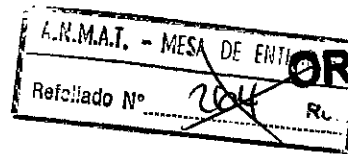
Aunque no se observó con Diovan® D, posiblemente serias, las reacciones adversas adicionales siguientes se han reportado con otros productos que contengan valsartan o hidroclorotiazida en monoterapia:

Valsartan

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




Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzien
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



como erupción cutánea, picazón, mareos, hinchazón de cara o labios o lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar (angioedema), erupción cutánea, picazón (prurito), disminución seria de la producción de orina (insuficiencia renal).

Hidroclorotiazida

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

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

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

¿Cómo conservar Diovan® D?

Diovan® D, Diovan® D 160: Conservar a menos de 25°C. Proteger de la humedad

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refollado N° 207

ORIGINAL 6712



Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

A.N.M.A.T.
Refollado N° 305

Presentaciones

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

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

Diovan® D - Diovan® D 160:

Acondicionado en: Novartis Biociencias S.A. – Taboao da Serra, Sao Pablo, Brasil


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

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) Buenos Aires Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

BPL: 10/07/2013.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



ORIGINAL 6712

N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS	
Ref. N°	236



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

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

Valsartan

Hidroclorotiazida

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Italiana

FORMULA

Cada comprimido de Diovan® D contiene:

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

Cada comprimido de Diovan® D 160 contiene:

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

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

Valsartan.....	160 mg
Hidroclorotiazida.....	25 mg
Excipientes: sílice coloidal anhidra; crospovidona; estearato de magnesio; celulosa microcristalina; hidroxipropilmetilcelulosa; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio; óxido de hierro rojo; óxido de hierro amarillo; óxido de hierro negro.....	
	c.s.

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

Valsartan.....	320 mg
Hidroclorotiazida.....	12,5 mg
Excipientes: sílice coloidal anhidra; crospovidona; hidroxipropilmetilcelulosa; estearato de magnesio; celulosa microcristalina; polietilenglicol; talco; óxido de hierro negro; dióxido de titanio; óxido de hierro rojo.....	
	c.s.

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

Valsartan.....	320 mg
----------------	--------

[Handwritten signature]

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Hidroclorotiazida..... 25 mg
Excipientes: sílice coloidal anhidra; crospovidona; hidroxipropilmetilcelulosa; estearato de magnesio; celulosa microcristalina; polietilenglicol; talco; óxido de hierro amarillo..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo. 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.


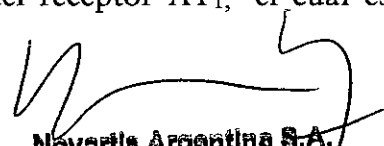
Los pacientes con hipertensión grado II tienen un riesgo relativamente alto de eventos cardiovasculares (como por ejemplo accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos e insuficiencia cardíaca), insuficiencia renal y problemas visuales, por lo tanto un tratamiento rápido es clínicamente relevante. 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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/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 presora directa. Asimismo, promueve la retención de sodio y la estimulación de la secreción de aldosterona.

Valsartan es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (Ang II) activo por vía oral. Actúa selectivamente en el subtipo del receptor AT₁, el cual es responsable de las



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzien
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

6712

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Referido N° 238



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 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.

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

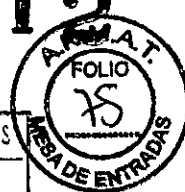
El sitio de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que hay un receptor de alta afinidad en la corteza renal con un sitio de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado 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.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

6712

ORIGINAL

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refollado N° 23



Farmacocinética

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

Eliminación

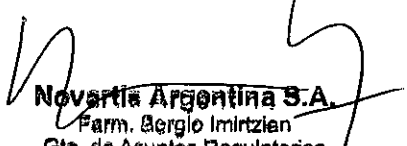
La cinética de valsartan sigue una función de disminución multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ hora y $t_{1/2\beta}$ de aproximadamente 9 horas). Valsartan se elimina principalmente por vía fecal (83% de la dosis) y urinaria (alrededor del 13% de la dosis), sobre todo en forma de fármaco inalterado. 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.

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

Hidroclorotiazida

Absorción

Hidroclorotiazida se absorbe rápidamente tras la administración oral ($T_{máx}$ de 2 horas aproximadamente). El incremento del ABC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. Con la administración concomitante de alimentos, se ha reportado tanto un aumento como una disminución de la biodisponibilidad sistémica de hidroclorotiazida en


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzien
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

comparación con el ayuno. Estos efectos son de escasa magnitud y revisten poca importancia clínica. La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida tras la administración oral es del 70%.

Distribución

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

Biotransformación

Hidroclorotiazida se elimina principalmente como fármaco inalterado.

Eliminación

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

Valsartan/hidroclorotiazida

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

Grupos de pacientes especiales

Pacientes de edad avanzada

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.

Insuficiencia renal

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


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

6712

ORIGINAL

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

Refoliado N° 241



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

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

Insuficiencia hepática

En un ensayo de farmacocinética en pacientes con disfunción hepática leve (n=6) o moderada (n=5), la exposición 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 administrarlo 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.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Ofc. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

6712

ORIGINAL



A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refollado N° 272

Datos de toxicidad preclínica

Valsartan/hidroclorotiazida

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

Las dos especies (ratas y monos tíes) presentaron hipertrofia de las células yuxtglomerulares 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 hipotensión prolongada, sobre todo en los tíes. En el ser humano, la hipertrofia de las células yuxtglomerulares renales no parece revestir importancia si se utilizan las dosis terapéuticas de la combinación de valsartan/hidroclorotiazida. Los resultados de toxicidad preclínica principales se atribuyen al efecto farmacológico de los compuestos, que parecen tener una acción sinérgica sin interacciones entre sí. En la práctica clínica, las acciones de los dos compuestos son aditivas y los resultados preclínicos no revisten importancia clínica. La combinación de valsartan: hidroclorotiazida no fue evaluada para determinar mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre los dos compuestos.

Valsartan

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

En los diferentes ensayos preclínicos de toxicidad que se efectuaron en varias especies animales, no se encontraron resultados que prohibieran el uso de dosis terapéuticas de valsartan en seres humanos. En los ensayos de toxicidad preclínica, la administración de dosis elevadas de valsartan a ratas (de 200 a 600 mg/Kg de peso corporal) redujo los parámetros de glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y alteró la hemodinamia renal (leves aumentos de la urea plasmática, así como hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis administradas a ratas (de 200 y 600 mg/Kg/día) son, en mg/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 tíes que recibieron dosis comparables, las alteraciones fueron similares aunque más pronunciadas, sobre todo las renales que evolucionaron a nefropatía acompañada de elevaciones de la urea y la creatinina. Ambas especies presentaron asimismo hipertrofia de las células yuxtglomerulares renales. Se consideró que todas las alteraciones se deben al efecto farmacológico de valsartan, que da lugar

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL

6712

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refollado N° 243



a hipotensión prolongada, sobre todo en los títes. La hipertrofia de las células yuxtglomerulares renales no parece revestir importancia para el ser humano al usar las dosis terapéuticas recomendadas. En estudios sobre el desarrollo embriofetal (Segment II) en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada con toxicidad materna en ratas con dosis de valsartan ≥ 200 mg/Kg/día y en conejos con dosis ≥ 10 mg/Kg/día. En un estudio sobre el desarrollo perinatal y posnatal (Segment III), las crías de ratas que recibieron 600 mg/Kg durante el último trimestre y durante la lactancia mostraron una pequeña reducción de la tasa de supervivencia y un ligero retraso del desarrollo.

Hidroclorotiazida

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

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

6712

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado N° 244



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 "MUJERES EN EDAD FERTIL, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD").
- 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, exacerbaban 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


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



potasio (heparina, etc.) deberá hacerse con precaución. 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, parestias, 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.

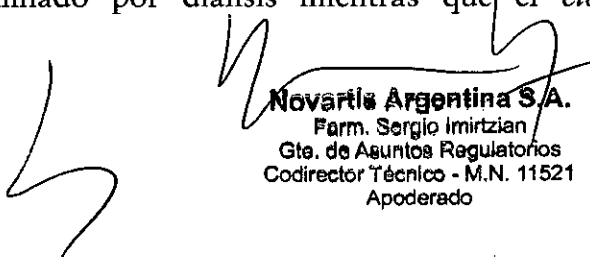
Si se produce hipotensión, el paciente deberá ser colocado en posición supina y, si es necesario, se deberá administrar una infusión intravenosa de solución salina normal. El tratamiento puede continuarse una vez que la presión arterial se haya estabilizado.

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 "POSOLÓGIA/ 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


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL 6712

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Reflejado N° 246



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").

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).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Angioedema

En algunos pacientes tratados con valsartan, 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, faringe y/o de lengua. Algunos de estos pacientes previamente experimentaron angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina IECAs. Se debe interrumpir el tratamiento con Diovan® D inmediatamente en pacientes que desarrollan angioedema, y no se debe volver a administrar Diovan® D.

Otros trastornos metabólicos

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

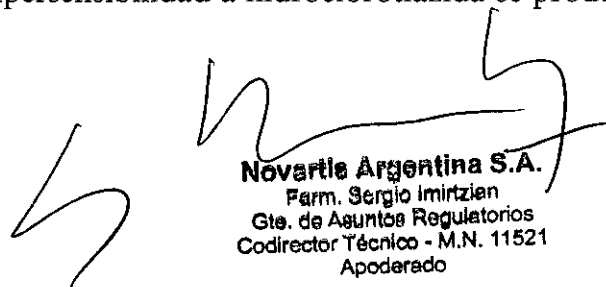
Al igual que otros diuréticos, hidroclorotiazida puede elevar los niveles de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento del mismo, y puede provocar o exacerbar la hiperuricemia y precipitar la gota en pacientes susceptibles.

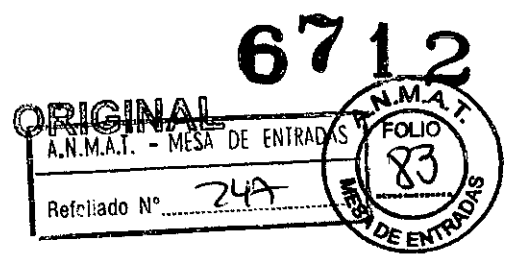
Las tiazidas disminuyen la excreción urinaria de calcio y pueden causar un aumento leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Dado que hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones de calcio sérico, debe usarse con precaución en pacientes con hipercalcemia.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

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

General

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


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzien
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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. 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).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Valsartan-Hidroclorotiazida

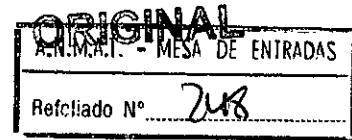
Las siguientes interacciones medicamentosas pueden ocurrir debido a ambos componentes de Diovan D (valsartán y/o hidroclorotiazida):

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:


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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 Ciclooxygenasa-2 (Inhibidores de la COX-2): cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINEs, puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, en pacientes de edad avanzada, pacientes con depleción de volumen (incluidos aquellos en terapia con diuréticos), o con función renal comprometida, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede incrementar el riesgo de empeoramiento de la función renal. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartan en pacientes tratados concomitantemente con AINEs.

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

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

Hidroclorotiazida

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gle. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado N° 249



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, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos (ver "PRECAUCIONES").

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

Antidiabéticos: las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede resultar necesario reajustar la posología de la insulina y de agentes antidiabéticos orales.

Glucósidos de la digital: pueden ocurrir hipocalemia o hipomagnesemia inducidas por tiazida como efectos no deseados, favoreciendo el comienzo de arritmias cardíacas inducidas por la digital (ver "PRECAUCIONES").

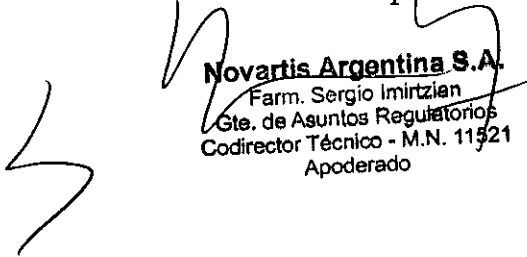
AINEs e inhibidores selectivos de la Cox-2: la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (ej.: derivados del ácido salicílico, indometacina) puede disminuir la actividad diurética y antihipertensiva del componente tiazídico de Diovan® D. La hipovolemia coexistente puede inducir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

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

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

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

Anticolinérgicos: la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede ser aumentada por


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL 67

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Ref:lado N° 250



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

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

Vitamina D: la administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo 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.

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Diovan® D no debe utilizarse durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES"). Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de angiotensina II, un riesgo para el feto no puede ser excluido. Se ha

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

6712
ORIGINAL
A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refiliado N° 251



informado que la exposición intrauterina a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (una clase específica de medicamentos que actúan en el SRAA) administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre produce lesión y muerte fetal. Además, según datos retrospectivos, el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre se ha asociado con un posible riesgo de defectos congénitos. Se han reportado casos de abortos espontáneos, oligohidramnios e insuficiencia renal del neonato en mujeres embarazadas que inadvertidamente recibieron valsartan. Al prescribir fármacos que actúan en el SRAA a mujeres en edad de procrear, los profesionales sanitarios deben informarles sobre el posible riesgo que plantean durante el embarazo.

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

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.

3

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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

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

A continuación se enumeran otras reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, independientemente de su relación causal con el medicamento en investigación: dolor abdominal, epigastralgia, ansiedad, artritis, astenia, lumbalgia, bronquitis, bronquitis aguda, dolor torácico, mareos posturales, dispepsia, disnea, xerostomía, epistaxis, disfunción eréctil, gastroenteritis, cefalea, hiperhidrosis, hipoestesia, gripe, insomnio, espasmos musculares, distensión muscular, congestión nasal, rinofaringitis, náuseas, dolor cervical, edema, edema periférico, otitis media, dolor en las extremidades, palpitaciones, dolor faringolaríngeo, polaquiuria, pirexia, sinusitis, congestión sinusal, somnolencia, taquicardia, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones urinarias, vértigo, infecciones víricas, trastornos de la vista.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Ref: lido N° 253

Información adicional sobre los componentes individuales

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

Tabla 2 - Reacciones adversas a valsartan

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

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

Tabla 3 - Reacciones adversas a hidroclorotiazida

Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Muy frecuentes:</i>	Sobre todo con dosis elevadas: elevaciones de los lípidos sanguíneos.
<i>Frecuentes:</i>	Hipomagnesemia e hiperuricemia.
<i>Raras:</i>	Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y deterioro del estado metabólico diabético.
<i>Muy raras:</i>	Alcalosis hipoclorémica.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes:</i>	Urticaria y otras formas de exantema.

Novartis Argentina S.A.
Firma: Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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

SOBREDOSIFICACION

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL 6712
A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Ref:liado N° 255
A.N.M.A.T. FOLIO 91 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Diovan® D, Diovan® D 160: Conservar a menos de 25°C. Proteger de la humedad

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

PRESENTACION

Envases conteniendo 14 y 28 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: Novartis Biociencias S.A. – Taboao da Serra, Sao Pablo, Brasil



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

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) Buenos Aires Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico

CDS: 10/07/2013.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado