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

DISPOSICIÓN Nº 7376

BUENOS AIRES, 28 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012576-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 221 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DIOVAN D / VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg – 12,5 mg; 160 mg – 12,5 mg; 160 mg – 25 mg; 320 mg – 12,5 mg; 320 mg – 25 mg, aprobada por Certificado Nº 46.915 y Disposición Nº 1528/98, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 22 a 75.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1528/98 los prospectos autorizados por las fojas 22 a 39, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012576-11-1

DISPOSICIÓN Nº 7376

nc

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...7376..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.915 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2107/09.-	Prospectos de fs. 22 a 75, corresponde desglosar de fs. 22 a 39.-

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

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.915 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de 28 OCT 2011 .....

Expediente Nº 1-0047-0000-012576-11-1

DISPOSICIÓN Nº 7376

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

nc

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
Valsartán
Hidroclorotiazida

Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta Industria Suiza

FORMULA

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

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo. Código ATC C09D A 03.

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

INDICACIONES

Diovan® D (valsartán e hidroclorotiazida) está indicado para el tratamiento de la hipertensión.

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

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

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

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

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

Valsartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (Ang II) activo por vía oral. Actúa selectivamente en el subtipo del receptor AT_1, el cual es responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. El aumento de los niveles plasmáticos de angiotensina II como consecuencia del bloqueo del receptor AT_1 con valsartán estimularía al receptor AT_2 no bloqueado, lo que antagonizaría los efectos del receptor AT_1. El valsartán no muestra actividad agonista parcial sobre el receptor AT_1, por el cual tiene mucho mayor afinidad (aproximadamente 20 000 veces mayor) que por el receptor AT_2.

Valsartán 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 valsartán fue comparado con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($P < 0,05$) en pacientes tratados con valsartán 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 valsartán 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 ($P < 0,05$). Valsartán no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales iónicos importantes en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán a pacientes con hipertensión produce reducción de la presión arterial sin afectar la frecuencia cardiaca.

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

7376

En la mayoría de los pacientes, luego de la administración de una sola dosis oral, el comienzo de la actividad antihipertensiva se produce dentro de las 2 horas, y el pico de reducción de la presión arterial se logra dentro de las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas luego de su administración. Durante la administración repetida, la reducción máxima de la presión arterial con cualquier dosis generalmente se logra dentro de las 2-4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Combinado con hidroclorotiazida, se logra una reducción adicional de la presión arterial.

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 (valsartán e hidroclorotiazida 160/12,5 mg una vez al día) o valsartán (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 valsartán 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.

Se incluyeron 608 pacientes; la presión arterial media basal de la población total fue 168/112 mmHg. Luego de 4 semanas de tratamiento, la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica fue 9/5 mmHg mayor en el grupo de pacientes tratados con Diovan® D comparado con la monoterapia con valsartán. Se observó una tendencia similar cuando los pacientes fueron agrupados de acuerdo al género, raza, o edad.

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

Farmacocinética

Valsartán

La absorción de valsartán luego de la administración oral es rápida, a pesar de que la cantidad absorbida varía ampliamente. La biodisponibilidad absoluta promedio para valsartán es del 23%. Valsartán muestra una cinética de declinación multiexponencial ($Vida_{1/2}$ alfa < 1 hora y $Vida_{1/2}$ beta de aproximadamente 9 horas).

La farmacocinética de valsartán es lineal en el rango posológico evaluado. No se observan cambios en la cinética de valsartán 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.

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

Valsartán se une en un alto porcentaje a proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica. El volumen de distribución constante es bajo (aproximadamente 17 L). El clearance en plasma es relativamente lento (aproximadamente 2 L/h) cuando se lo compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 30 L/h). De la dosis de valsartán absorbida el 70% se excreta en heces y el 30% en orina, principalmente como compuesto sin modificación.

Cuando valsartán se administra con la comida, el área bajo la curva de concentración plasmática (ABC) de valsartán disminuye un 48%, aunque a partir de aproximadamente 8 horas luego de la administración las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para el grupo que ingirió alimentos y el grupo en ayunas. Sin embargo, esta reducción en el ABC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico.

Hidroclorotiazida

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

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. La hidroclorotiazida circulante se une a las proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos, en una concentración de aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

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

Valsartán/hidroclorotiazida

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

Grupos de pacientes especiales

Ancianos

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

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

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

Insuficiencia renal

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

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

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

Insuficiencia hepática

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

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

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

Datos de toxicidad preclínica

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

Las dos especies presentaron hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que todos los trastornos se debieron al efecto farmacológico de la combinación de valsartán/hidroclorotiazida, que no es aditivo sino más bien sinérgico (potenciación de casi 10 veces con respecto a la administración del valsartán solo) y que produce una hipotensión prolongada, sobre todo en los titíes. En el ser humano, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece revestir importancia si se utilizan las dosis terapéuticas de la combinación de valsartán/hidroclorotiazida. Los resultados de toxicidad preclínica

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

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.

Carcinogénesis, mutagénesis

La combinación de valsartán: hidroclorotiazida no fue evaluada para determinar mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre los dos compuestos. No obstante, tanto valsartán como hidroclorotiazida han sido evaluados individualmente para determinar mutagenicidad, clastogenicidad y carcinogenicidad con 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 valsartán más 12,5 mg de hidroclorotiazida, o 160 mg de valsartán más 12,5 mg de hidroclorotiazida o 320 mg de valsartán más 12,5 mg de hidroclorotiazida. En caso de necesidad, se podrán administrar 160 mg de valsartán más 25 mg de hidroclorotiazida o 320 mg de valsartán más 25 mg de hidroclorotiazida. El efecto antihipertensivo máximo se observa dentro de las 2-4 semanas.

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

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

CONTRAINDICACIONES

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

Embarazo (ver 'Embarazo y lactancia').

Cirrosis biliar y colestasis.

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

Anuria.

ADVERTENCIAS

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

Estenosis de las arterias renales
En pacientes con estenosis unilateral o bilateral de las arterias renales o estenosis de un solo riñón, no se ha establecido la seguridad en el uso de Diovan® D.

PRECAUCIONES

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

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

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

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

Deterioro de la función renalNo se requiere ajuste posológico para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (FG≥30 mL/min). A causa de la hidroclorotiazida, se recomienda administrar Diovan® D con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (FG<30 mL/min). Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar azoemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. Los diuréticos tiazídicos como monoterapia son ineficaces en pacientes con insuficiencia renal grave (FG<30 mL/min), pero pueden ser útiles en estos pacientes cuando se utilizan con precaución en combinación con un diurético de asa, incluso en pacientes con FG<30 mL/min (ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "*Farmacocinética*").

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

En pacientes susceptibles, la consecuencia de la inhibición del Sistema renina Angiotensina – aldosterona, provocaría cambios en la función renal. En aquellos pacientes cuya función renal depende del SRAA (ej. insuficiencia cardiaca severa), el tratamiento con drogas pertenecientes a los inhibidores de la enzima convertidora y los antagonistas de los receptores de la angiotensina, se han asociado a oliguria y/o uremia progresiva, y más raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Similares resultados han sido reportados con Diovan®.
En pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina <30 mL/min) y en pacientes sometidos a diálisis no hay datos disponibles para Diovan® D. Valsartán se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y no es eliminado por diálisis mientras que el clearance de hidroclorotiazida se logrará mediante diálisis.
El clearance renal de la hidroclorotiazida se compone de filtración pasiva y secreción activa en el túbulo renal. Como se espera para un compuesto que se depura casi exclusivamente a través de los riñones, la función renal tiene un marcado efecto sobre la cinética de la hidroclorotiazida (ver "CONTRAINDICACIONES").

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*").

Otros trastornos metabólicos
Los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.
Al igual que otros diuréticos, hidroclorotiazida puede elevar los niveles de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento del mismo, y puede provocar o exacerbar la hiperuricemia y precipitar la gota en pacientes susceptibles .
Las tiazidas disminuyen la excreción urinaria de calcio y pueden causar un aumento leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Dado que hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones de calcio sérico, debe usarse con precaución en pacientes con hipercalcemia. Una marcada hipercalcemia que no responde a la retirada de la tiazida o una calcemia ≥ 12 mg/dL pueden ser evidencia de un proceso hipercalcémico subyacente independiente de las tiazidas .
Se han observado cambios patológicos en la glándula paratiroidea de unos pocos pacientes con hipercalcemia e hipofosfatemia en tratamiento prolongado con tiazidas. Si el paciente presenta hipercalcemia, es necesaria una clarificación del diagnóstico.

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

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

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

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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Valsartán

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

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

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

Hidroclorotiazida

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

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

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

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

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

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

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

"PRECAUCIONES").

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Embarazo

Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de angiotensina II, un riesgo para el feto no puede ser excluido. Se ha informado que la exposición intrauterina a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (una clase específica de medicamentos que actúan en el SRAA) administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre produce lesión y muerte fetal. Además, según datos retrospectivos, el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre se ha asociado con un posible riesgo de defectos congénitos. Se han reportado casos de abortos espontáneos, oligohidramnios e insuficiencia renal del neonato en mujeres embarazadas que inadvertidamente recibieron valsartán. 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 embarazarse. Al prescribir fármacos que actúan en el SRAA a mujeres en edad de procrear, los profesionales sanitarios

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

deben informarles sobre el posible riesgo que plantean durante el embarazo.

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

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

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinarias

Al igual que con otras drogas antihipertensivas, se recomienda tener precaución cuando se conducen automóviles o se manejan maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Se ha evaluado la inocuidad de Diovan® D en más de 4300 pacientes y, en general, las reacciones adversas han sido leves y transitorias.

El siguiente cuadro se basa en las reacciones adversas de tres ensayos comparativos que incluyeron un total de 7616 pacientes, y en los que 4372 recibieron el valsartán asociado con la hidroclorotiazida. La incidencia total de reacciones adversas a Diovan® D fue similar a la del placebo. Todas las reacciones con una incidencia ≥ 1 % en el grupo de Diovan® D figuran en el siguiente cuadro, independientemente de su relación causa-efecto con el medicamento en investigación.

Cuadro 1

	Valsartán/HCTZ (%) N = 4372 †	Placebo (%) N = 262
Cefalea	3,7	14,5
Mareos	3,5	3,8
Rinofaringitis	2,4	1,9
Cansancio	1,6	1,5
Infección de las vías respiratorias superiores	1,2	3,4
Tos	1,2	0,8
Diarrea	1,1	1,1
Artralgia	1,0	1,1
Lumbalgia	1,2	2,7

† Incluye todas las combinaciones de valsartán 80, 160 mg y 320 mg con HCTZ 12,5 y 25 mg.
‡ La rinofaringitis abarca la faringitis y la rinitis.
HCTZ = Hidroclorotiazida.

Otras reacciones adversas con una frecuencia inferior al 1% comprendieron: dolor abdominal, epigastralgia, ansiedad, artritis, astenia, bronquitis, bronquitis aguda, dolor torácico, mareos

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

posturales, dispepsia, disnea, sequedad de boca, disfunción eréctil, gastroenteritis, hiperhidrosis, hipoestesia, hipopotasemia, hipotensión, gripe, insomnio, espasmos musculares, distensión muscular, náuseas, congestión nasal, dolor cervical, edema, edema periférico, otitis media, dolor en las extremidades, palpitaciones, parestesia, dolor faringolaríngeo, polaquiuria, pirexia, congestión sinusal, sinusitis, somnolencia, esguinces, síncope, taquicardia, acúfenos, infección urinaria, vértigo, infección vírica, vista borrosa, trastornos de la vista. Se ignora si estos efectos guardaban una relación causa-efecto con el tratamiento.

Los datos de farmacovigilancia revelaron casos muy raros de edema angioneurótico, exantema, prurito y otras reacciones de hipersensibilidad o alergia, entre ellas enfermedad del suero y vasculitis. Asimismo, se han comunicado casos muy raros de insuficiencia renal y mialgia, y algunos casos de edema pulmonar inducido por la hidroclorotiazida con infiltración granulocítica y depósito de IgG en las membranas alveolares. El edema pulmonar no cardiogénico podría constituir una reacción inmunitaria idiosincrásica rara a la hidroclorotiazida.

Hallazgos de laboratorio

En el 3,7% de los pacientes tratados con Diovan® D se observó una disminución ≥ 20% del potasio sérico con respecto a los que recibieron el placebo (3,1%) (ver "PRECAUCIONES").

En ensayos clínicos comparativos, el 1,9% y el 14,7% de los pacientes tratados con Diovan® D presentaron elevaciones de la creatinina y del nitrógeno ureico en sangre (BUN), frente al 0,4% y el 6,3%, respectivamente, de los que recibieron el placebo.

Se registró neutropenia en el 0,1% de los pacientes tratados con Diovan® D, frente al 0,4% con el placebo.

Valsartán

En los ensayos clínicos sobre la monoterapia con el valsartán se notificaron las siguientes reacciones adversas adicionales con una incidencia inferior al 1%, independientemente de su relación causa-efecto con el medicamento en investigación: disminución de la libido, insuficiencia renal aguda, elevaciones ocasionales de los parámetros de la función hepática.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida ha sido ampliamente prescripta durante muchos años, por lo general en dosis superiores a las contenidas en Diovan® D. Se han observado los siguientes efectos adversos en los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos solos, incluyendo la hidroclorotiazida:

Muy frecuentes: principalmente con dosis elevadas, hipopotasemia, hiperlipidemia.

Frecuentes: hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia, urticaria y otras formas de rash, pérdida del apetito, náuseas y vómitos leves, hipotensión postural la cual puede estar agravada por el uso de alcohol, anestésicos o sedantes, e impotencia.

Raros: hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y empeoramiento del estado metabólico diabético, fotosensibilidad, dolor abdominal, constipación, diarrea, colestasis intrahepática o ictericia, arritmias cardíacas, cefalea, mareo o aturdimiento, trastornos del sueño, depresión, parestesias, trastornos de la visión, trombocitopenia, a veces con púrpura.

Muy raros: alcalosis hipoclorémica, vasculitis necrotizantes, necrólisis epidérmica tóxica, reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, pancreatitis, leucopenia, agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea, anemia hemolítica, reacciones de hipersensibilidad, dificultad respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar.

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

Reacciones adversas notificadas durante la etapa de post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en base a notificaciones durante la etapa de post-comercialización. Dado que la notificación de estas reacciones es voluntaria, y que se basa en una población de tamaño incierto, no siempre es posible efectuar una estimación de su frecuencia. Por lo tanto, se les ha asignado una frecuencia "desconocida".
Frecuencia "desconocida": insuficiencia renal aguda, trastornos renales, anemia aplásica, eritema multiforme, fiebre, espasmos musculares, astenia, glaucoma agudo de ángulo estrecho.

SOBREDOSIFICACION

La sobredosis con valsartán puede generar una marcada hipotensión, que podría conducir a una depresión del nivel de conciencia, colapso circulatorio y/o shock. Si la ingestión es reciente, deberá inducirse el vómito. De lo contrario, el tratamiento usual sería la infusión intravenosa de solución salina normal.

Valsartán 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

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea atentamente este prospecto porque contiene información importante acerca de este medicamento. Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
Si tiene otras preguntas o preocupaciones especiales, consulte a su médico. Recuerde, este medicamento ha sido prescripto para usted. No deberá pasarlo a otras personas.
Es muy importante que tome este medicamento exactamente como su médico le indica. De este modo obtendrá mejores resultados y reducirá la posibilidad de efectos colaterales.

¿Qué contiene Diovan® D?

Su medicamento se denomina Diovan® D y se presenta en forma de comprimidos recubiertos. Cada comprimido contiene dos principios activos, el valsartán (80 mg, 160 mg o 320 mg) y la hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg).

¿Para qué se usa Diovan® D?

Diovan® D (valsartán e hidroclorotiazida) está indicado para el tratamiento de la hipertensión.

¿Cómo actúa Diovan® D?

Diovan® D contiene un antagonista de los receptores de la angiotensina II y un diurético, que ayudan a controlar la hipertensión. La angiotensina II es una sustancia del organismo que contrae los vasos sanguíneos aumentando la tensión arterial. El valsartán de Diovan® D bloquea el efecto de la angiotensina II, relajando los vasos sanguíneos y disminuyendo la tensión arterial. Los diuréticos reducen la cantidad de sal y de agua del organismo aumentando el flujo urinario. El tratamiento prolongado ayuda a reducir y controlar la tensión arterial.

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

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

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.

NO usar Diovan® D: (contraindicaciones):

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

Tenga especial cuidado con Diovan® D

- si tiene trastornos hepáticos o renales;
- si tiene diabetes (niveles elevados de azúcar en sangre);
- si tiene fiebre, rash, dolor articular, los cuales pueden ser signos de lupus eritematoso (o antecedentes de esta enfermedad);
- si su médico le ha dicho que tiene niveles bajos de potasio en sangre (con o sin síntomas como debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal);
- si su médico le ha dicho que tiene niveles bajos de sodio en sangre (con o sin síntomas como cansancio, confusión, espasmos musculares, convulsiones);
- si su médico le ha dicho que tiene niveles elevados de calcio en sangre (con o sin síntomas como náuseas, vómitos, constipación, dolor de estómago, elevada frecuencia urinaria, sed, debilidad muscular y espasmos musculares);
- si su médico le ha dicho que tiene niveles elevados de ácido úrico en sangre;
- si sufre de alergia o asma;
- si su médico le ha dicho que tiene niveles elevados de colesterol o triglicéridos en sangre;
- si tiene vómitos o diarrea o toma dosis elevadas de diurético (píldora para aumentar la excreción de orina);
- si se encuentra en período de lactancia.
- 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 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.**

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

Puede tomar la medicación junto a la comida.

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

Ancianos de 65 años o mayores
Puede usar Diovan® D.

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

Embarazo
No tome Diovan® D si está embarazada o prevé embarazarse. El uso de medicamentos similares puede causar 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.

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

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

Está tomando alguna otra medicación junto con Diovan® D?
Puede ser necesario cambiar la dosis o en algunos casos que deje de tomar uno de los medicamentos. Esto corresponde tanto para medicamentos de venta bajo receta y de venta sin receta obligatoria, especialmente:

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

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

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

Cómo utilizar Diovan® D

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.

¿Cuál es la dosis habitual?

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.
Puede tomar Diovan® D durante las comidas o lejos de las mismas. Tome el comprimido con un vaso de agua. Su médico ajustará la dosis de acuerdo a su respuesta al tratamiento. No exceda la dosis recomendada.

Si se omite una dosis

Se recomienda tomar el medicamento a la misma hora todos los días, preferentemente por la mañana. No obstante, si olvida tomar una dosis de este medicamento, tómela lo antes posible. Si ya es casi la hora de la dosis siguiente, no tome la dosis omitida y prosiga con la siguiente a la hora habitual. No duplique la dosis.

Si ha tomado una dosis mayor de la necesaria

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

¿Qué debería saber mientras toma Diovan® D?

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

Efectos que se dan cuando se 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 colaterales

Al igual que todos los medicamentos, Diovan® D pueden causar reacciones no deseadas (efectos colaterales) en algunas personas, además de sus efectos favorables. Algunas de estas reacciones no deseadas pueden ser similares a los síntomas causados por su enfermedad médica específica; otras pueden no ser reacciones indeseadas por lo tanto no estar relacionadas con su tratamiento.

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

Algunos de los siguientes efectos raros o muy raros podrían ser serios
Dolor de garganta, fiebre, o escalofríos (posibles signos de trastorno circulatorio); ojos o piel amarilla (ictericia); entumecimiento o sensación de hormigueo en las manos, pies o labios; hemorragia o contusiones inusuales (posibles signos de trombocitopenia); visión borrosa; ritmo cardiaco irregular, dolor abdominal con náuseas, vómitos, o fiebre (signo de pancreatitis); inflamación de los vasos con o sin dolor (signo de vasculitis necrotizante); rash con presencia de vesículas; trastornos respiratorios (posibles signos de neumonitis y edema pulmonar). Reacciones alérgicas como la hinchazón de la cara, párpados y labios, debilidad, hematomas e infecciones frecuentes (insuficiencia de la médula ósea, anemia aplásica), disminución grave de la producción de orina (posible signo de trastornos de la función renal o falla renal), disminución de la visión o dolor de ojos debido a un aumento de la presión ocular (posibles signos de glaucoma agudo de ángulo estrecho), erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (posibles signos de eritema multiforme).
Si Ud. experimenta cualquiera de los signos y/o síntomas descriptos consulte a su médico a la brevedad.

Otros efectos secundarios posibles:
Cefalea; mareo o aturdimiento al levantarse de una posición acostada o sentada; desmayo, trastorno estomacal; cansancio inusual o debilidad (a veces es un signo de pérdida de potasio), pérdida del apetito; rash cutáneo o prurito; mayor sensibilidad de la piel a la luz del sol; dolores musculares; dificultad para lograr la erección o pérdida de interés en el sexo; vómitos; náuseas; diarrea; dolor de espalda o de estómago; constipación; dolor de las articulaciones; resfrío y síntomas gripales; tos seca; vértigo (sensación de rotación); rash; trastorno del sueño.

Si alguno de estos síntomas le afecta gravemente, informe a su médico.

Otros efectos secundarios posibles identificados a partir de notificaciones espontáneas:

Espasmos musculares, fiebre (pirexia), debilidad (astenia).

Si alguno de estos síntomas le afecta gravemente, informe a su médico.

Si usted advierte algún otro efecto no enumerado aquí, consulte a su médico.

¿Cómo conservar Diovan® D?
No tomar Diovan® D luego de la fecha de vencimiento que figura en el envase.
Conserve los comprimidos en lugar seco a temperatura ambiente y evite las temperaturas por encima de 30°C.

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, Stein, CH 4332 Suiza.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - - Certificado Nro. 46.915
NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851- (C1429DUC) Buenos Aires

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

7376

Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

CDS: FDA 31/07/2008, GBT 20/05/2011

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