



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **6316**

BUENOS AIRES, **31 OCT 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016088-12-1 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 el producto DIOVAN IC / VALSARTAN, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg; DIOVAN / VALSARTAN, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 80 mg; 160 mg; 320 mg, autorizado por el Certificado N° 45.243.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 168 obra el Informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

9

11



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **6316**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 85 a 162, desglosando de fojas 85 a 110, para la Especialidad Medicinal denominada DIOVAN IC / VALSARTAN, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg; DIOVAN / VALSARTAN, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 80 mg; 160 mg; 320 mg, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.243 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-016088-12-1

DISPOSICIÓN Nº

6316

nc

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

①

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

6316

Novartis

DIOVAN® IC - DIOVAN®

VALSARTAN

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

FORMULA

Cada comprimido recubierto de Diovan® IC contiene:

Valsartán 40 mg

Excipientes: celulosa microcristalina; crospovidona; sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio; hipromelosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro c.s.

Cada comprimido recubierto de Diovan® 80 contiene:

Valsartán80 mg

Excipientes: celulosa microcristalina; crospovidona; sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio; hipromelosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo..... c.s.

Cada comprimido recubierto de Diovan® 160 contiene:

Valsartán.....160 mg

Excipientes: celulosa microcristalina; crospovidona; sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio; hipromelosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; óxido de hierro rojo; óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro..... c.s.

Cada comprimido recubierto de Diovan® 320 contiene:

Valsartán.....320 mg

Excipientes: celulosa microcristalina; crospovidona; sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio; hipromelosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; óxido de hierro rojo; óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro y óxido de hierro marrón..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo, antagonista específico de receptores de Angiotensina II. Código ATC: C09CA03.

INDICACIONES

Hipertensión

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

Novartis Argentina S.A.
Quím. Fanny Elisa Orsola
Directora de Asesoramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
Alicia Bazzani

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizien
Ces. de Anuncio Regulados

5-1-

Insuficiencia Cardíaca

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

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

Post-infarto de miocardio

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

Pacientes hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa (TAG) y un elevado riesgo cardiovascular

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

Diovan® (Valsartán) es un antagonista específico y potente del receptor de angiotensina II, activo por vía oral, que actúa selectivamente sobre el receptor (sub-tipo AT₁), responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. El aumento de los niveles plasmáticos de angiotensina II como consecuencia del bloqueo del receptor AT₁ con valsartán estimularía al receptor AT₂ no bloqueado, lo que antagonizaría los efectos del receptor AT₁. Valsartán no muestra actividad agonista parcial sobre el receptor AT₁, por el cual tiene mucho mayor afinidad (aproximadamente 20000 veces mayor) que por el receptor AT₂.

Valsartán no inhibe la ECA, conocida también como cininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiginina. Como no tienen efectos sobre la ECA y no potencian la bradiginina ni la sustancia P, es improbable que los antagonistas de la angiotensina se asocien a tos. En los estudios clínicos en los que se

ha comparado valsartán con los inhibidores de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor ($P < 0,05$) en los pacientes tratados con valsartán que en los tratados con inhibidores de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un estudio clínico en el que participaron pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con inhibidores de la ECA, solo sufrieron tos 19,5% de los individuos tratados con valsartán y 19,0% de los tratados con diuréticos tiazídicos, en comparación con 68,5% de los tratados con inhibidores de la ECA ($P < 0,05$). Valsartán no se une ni bloquea otros receptores de hormonas ni canales iónicos de importancia reconocida en la regulación cardiovascular.

FARMACOCINETICA

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

Valsartán no es sometido a un grado importante de biotransformación ya que sólo el 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxi en el plasma, aunque en bajas concentraciones (menos del 10% del ABC de valsartán) y sin actividad farmacológica.

Eliminación

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

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

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

Poblaciones especiales

Ancianos

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

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

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

Población pediátrica

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

Estudios Clínicos

Hipertensión

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

Tras la administración de una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva ocurre en la mayoría de los individuos en un plazo de 2 horas y la máxima reducción

6316

de la presión arterial se alcanza en 4 a 6 horas. El efecto antihipertensivo persiste más de 24 horas. Con tomas repetidas, la máxima reducción de la presión arterial se alcanza generalmente en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. La combinación con hidroclorotiazida proporciona una significativa reducción adicional de la presión arterial.

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

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

Insuficiencia Cardíaca

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

Morbilidad y mortalidad: el estudio Val-HeFT fue un estudio randomizado, controlado, multinacional que comparó el efecto de valsartán con placebo sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional (NYHA), II (62%), III (36%) y IV (2%) que recibían el tratamiento habitual, con fracción de eyección ventricular izquierda menor al 40% y diámetro diastólico ventricular izquierdo mayor de 2,9 cm/m². El estudio enroló 5010 pacientes, 16 países, quienes fueron randomizados a recibir valsartán o placebo junto a la terapia apropiada, incluyendo inhibidores de la ECA (93%), diuréticos (86%), digoxina (67%) y betabloqueantes (36%). La duración media de tratamiento fue de 2 años aproximadamente. La dosis media diaria de Diovan® en el estudio fue de 254 mg. El estudio tuvo dos puntos finales primarios: toda causa de muerte (tiempo a la muerte) y morbilidad por insuficiencia cardíaca (tiempo al primer evento mórbido) definido como muerte, muerte súbita con resucitación, hospitalización por insuficiencia cardíaca o administración de inotrópicos intravenosos o drogas vasodilatadoras por 4 h o más pero sin hospitalización. La mortalidad por todas las causas fue similar en el grupo valsartán y en el grupo placebo. La morbilidad fue significativamente menor, de un 13,2%, con valsartán comparado con placebo. El beneficio primario fue un 27,5% en la reducción en el riesgo de primera internación por insuficiencia cardíaca congestiva. El beneficio fue más grande en aquellos pacientes que no recibían ni inhibidores de la ECA ni betabloqueantes. No obstante, se observó una reducción de la tasa de riesgo que favoreció al placebo, en aquellos pacientes tratados con triple combinación, es

decir betabloqueantes, inhibidores de la ECA y el antagonista de la angiotensina II (valsartán). Resultados de estudios posteriores como el VALIANT (Valsartán In Acute myocardial iNfarcTion), en el que la mortalidad no se incrementó en estos pacientes, han disminuido las dudas sobre la triple combinación.

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

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

Post-infarto de miocardio

El estudio VALIANT fue un estudio randomizado, controlado, multinacional y doble ciego, realizado en 14703 pacientes con infarto agudo de miocardio y signos, síntomas o evidencia radiológica de insuficiencia cardiaca congestiva y/o evidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (observable como una fracción de eyección \leq 40% mediante ventriculografía radioisotópica o \leq 35% mediante ecocardiografía o angiografía ventricular con contraste). Los pacientes fueron randomizados entre las 12 horas y 10 días después del comienzo de los síntomas del infarto de miocardio a tres grupos de tratamiento: valsartán (titulado desde 20 mg dos veces en el día hasta la mayor dosis tolerada, con un máximo de 160 mg dos veces en el día), captopril, un inhibidor de la ECA, (titulado desde 6,25 mg tres veces en el día hasta la mayor dosis tolerada, con un máximo de 50 mg tres veces en el día) o la combinación de valsartán más captopril. En el grupo con tratamiento combinado, la dosis de valsartán se tituló desde 20 mg dos veces en el día hasta la mayor dosis tolerada, con un máximo de 80 mg dos veces en el día; y la dosis de captopril fue la misma que para el grupo con monoterapia. La duración media del tratamiento fue de dos años. La dosis media diaria de Diovan® en el grupo tratado con monoterapia fue de 217 mg. El tratamiento de

base incluyó ácido acetilsalicílico (91%), betabloqueantes (70%), inhibidores de la ECA (40%), trombolíticos (35%) y estatinas (34%). En la población estudiada, el 69% de los pacientes eran hombres, el 94% caucásicos y el 53% tenía 65 o más años de edad. El punto final primario fue el tiempo hasta la muerte por cualquier causa.

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

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

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

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

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

respectivamente. El 24% de los pacientes padecía una afección cardiovascular confirmada, siendo más frecuentes los diagnósticos de infarto de miocardio previo (12%) y angina de pecho con cardiopatía isquémica multivaso documentada (9%). Durante el estudio, el 56% de los pacientes utilizó hipolipemiantes y el 55% antitrombóticos.

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

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

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

Población pediátrica (hipertensión)

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

Experiencia clínica en niños de 6 años o más

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

En otro estudio clínico que abarcó 300 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 18 años, los que resultaron elegibles fueron randomizados para recibir comprimidos de valsartán o de enalapril durante 12 semanas. Los niños que pesaban entre ≥ 18 Kg y < 35 Kg recibieron 80 mg de valsartán o 10 mg de enalapril, aquellos entre ≥ 35 Kg y < 80 Kg recibieron 160 mg de valsartán o 20 mg de enalapril y los ≥ 80 Kg recibieron 320 mg de valsartán o 40 mg de enalapril. Las reducciones de la presión arterial sistólica fueron comparables entre valsartán (15 mmHg) y enalapril (14 mmHg) (análisis de no inferioridad: $p < 0.0001$). Se obtuvieron resultados uniformes en cuanto a la presión arterial diastólica, con reducciones de 9.1 mmHg y 8.5 mmHg con valsartán y enalapril, respectivamente.

Experiencia clínica en niños menores de 6 años

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

Datos de toxicidad preclínica

En una serie de estudios de toxicidad preclínica que se efectuaron en varias especies animales, no se encontraron resultados que prohiban el uso de dosis terapéuticas de valsartán en el ser humano. En los estudios de toxicidad preclínica, la administración de dosis elevadas de valsartán a ratas (de 200 a 600 mg/Kg de peso corporal) redujo los parámetros eritrocitarios (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 el ser humano (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 yuxtaglomerulares renales. Se consideró que todas las alteraciones se deben al efecto farmacológico del valsartán, que da lugar a hipotensión prolongada, sobre todo en los monos tíes. La hipertrofia de las células yuxtaglomerulares 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 valsartán ≥ 200 mg/Kg/día y en conejos con dosis ≥ 10 mg/Kg/día. En un estudio sobre el desarrollo perinatal y post-natal (Segment III), las crías de ratas que recibieron 600 mg/Kg durante el último trimestre de gestación y durante la lactancia mostraron una leve reducción de la tasa de supervivencia y un ligero retraso del desarrollo (ver "Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad"). Los principales hallazgos de toxicidad preclínica se han atribuido a los efectos farmacológicos del compuesto y no se ha demostrado que tuvieran alguna importancia clínica.

No se encontraron indicios de un potencial mutágeno, clastógeno, función reproductiva anormal en ratas o cancerígeno en ratones y ratas. **6316**

Población pediátrica

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

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

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Población adulta

Hipertensión Arterial:

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

Los pacientes que requieren reducciones mayores de su presión arterial, pueden iniciar el tratamiento con una dosis más alta. Diovan® puede ser utilizado en un rango de dosis de 80 mg a 320 mg diarios, administrados una sola vez al día.

Diovan® puede administrarse asimismo con otros agentes antihipertensivos.

Insuficiencia Cardíaca:

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

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

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

Post-infarto de miocardio

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

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

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

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

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

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

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

Nota para todas las indicaciones

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

Población pediátrica (Hipertensión pediátrica)

Niños y adolescentes de 6 a 18 años

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

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

Peso	Dosis máxima estudiada en los estudios clínicos
≥ 8 Kg y <35 Kg	80 mg
≥ 35 Kg y < 80 Kg	160 mg
≥ 80 Kg y ≤ 160 Kg	320 mg

6316

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

Niños menores de 6 años

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

Insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio reciente en la población pediátrica

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

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a valsartán o a cualquiera de los excipientes de Diovan®.
Embarazo (Ver "Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad").

ADVERTENCIAS

Pacientes con depleción de sodio y/o volumen

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

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

Pacientes con estenosis de la arteria renal

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

Novartis Argentina S.A.
Chem. Harro, Elisa Orsini
Directora de Asesoramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
Aptorada

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirizalde
Cte. de Asuntos Regulatorios

PRECAUCIONES

Personas de edad avanzada

En personas de edad avanzada se ha observado una exposición sistémica algo mayor que en individuos jóvenes, pero no se ha demostrado que esto tenga alguna importancia clínica.

Pacientes con deterioro de la función renal

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

Pacientes con deterioro de la función hepática

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

Pacientes con Insuficiencia Cardíaca/ Post-infarto de miocardio

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

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

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

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

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

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

Angioedema

Angioedema, como hinchazón de la laringe y glotis, causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o de lengua, han sido reportados en pacientes tratados con valsartán, algunos de estos pacientes previamente experimentaron angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs). Se debe interrumpir el tratamiento con Diovan® inmediatamente en pacientes que desarrollan angioedema, y no se debe volver a administrar Diovan®.

Población pediátrica

Pacientes con disfunción renal

No se ha estudiado el uso del valsartán en pacientes pediátricos cuya tasa de filtrado glomerular es $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ni en pacientes pediátricos dializados, por lo que no se recomienda en estas poblaciones. No es necesario ajustar la dosis en pacientes pediátricos cuya tasa de filtrado glomerular es $>30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Es preciso vigilar estrechamente la función renal y el potasio sérico durante el tratamiento con valsartán, sobre todo en presencia de otras afecciones (fiebre, deshidratación) que podrían alterar la función renal.

Pacientes con disfunción hepática

Como en los adultos, se requiere un cuidado particular al administrar el valsartán a pacientes pediátricos con trastornos obstructivos biliares. Es escasa la experiencia clínica con Diovan® en pacientes pediátricos con disfunción hepática leve a moderada.

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Diovan® no debe utilizarse en mujeres que planean quedar embarazadas. Los profesionales de la salud que prescriben cualquier agente que actúa sobre el SRAA deberían aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial de estos agentes durante el embarazo.

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Novartis Argentina S.A.
 Quím. Farm. Elsa Croso
 Director de Aseguramiento
 de la Calidad
 -TÁ- DICA M.N. 15575

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imtzián

Interacciones

Potasio: el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej.: espironolactona, amilorida, triamtireno), suplementos de potasio o sustitutos salinos que contienen potasio, puede conducir a incrementos en el potasio sérico y en pacientes con insuficiencia cardiaca, de la creatinina en sangre. Si esta medicación concomitante es considerada necesaria, se aconseja monitorear el potasio sérico.

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

Transportadores: Los resultados de un estudio *in vitro* con tejidos hepáticos humanos indican que valsartán 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 valsartán.

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

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

Población pediátrica

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

REACCIONES ADVERSAS

En los estudios clínicos controlados realizados en pacientes con hipertensión arterial, la incidencia de reacciones adversas promedio fue comparable a la incidencia con el

6316

placebo y es consistente con la información farmacológica de valsartán. La incidencia de reacciones adversas no pareció estar relacionada con la dosis o con la duración del tratamiento, y además no mostró estar asociada con el género, la edad o la raza.

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

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

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

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

Reacciones Adversas en Hipertensión Arterial

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>No conocido</i>	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia y trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>No conocido</i>	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.
Trastornos metabólicos y de la nutrición	
<i>No conocido</i>	Hipercalemia.
Trastornos del oído y laberínticos	
<i>Poco frecuente</i>	Vértigo.
Trastornos vasculares	
<i>No conocido</i>	Vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
<i>Poco frecuente</i>	Tos.
Trastornos gastrointestinales	
<i>Poco frecuente</i>	Dolor abdominal.
Trastornos hepatobiliares	
<i>No conocido</i>	Elevación de las enzimas hepáticas, incluyendo elevación de la bilirrubina en suero.
Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo	
<i>No conocido</i>	Angioedema, rash, prurito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
<i>No conocido</i>	Mialgia.

6316

Trastornos renales y urinarios*No conocido*

Falla e insuficiencia renal, elevación de la creatinina sérica.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración*Poco frecuente*

Fatiga.

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

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

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

Población pediátrica (hipertensión)

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

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

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

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

Post-infarto de miocardio/Insuficiencia cardiaca

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

6316

Reacciones Adversas en Post-infarto de miocardio/Insuficiencia cardiaca

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>No conocido</i>	Trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>No conocido</i>	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.
Trastornos metabólicos y de la nutrición	
<i>Poco frecuente</i>	Hipercalemia.
<i>No conocido</i>	Incremento del potasio en suero.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuente</i>	Mareos, mareo postural.
<i>Poco frecuente</i>	Síncope, dolor de cabeza.
Trastornos del oído y laberínticos	
<i>Poco frecuente</i>	Vértigo.
Trastornos cardiacos	
<i>Poco frecuente</i>	Falla cardiaca.
Trastornos vasculares	
<i>Frecuente</i>	Hipotensión, hipotensión ortostática.
<i>No conocido</i>	Vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
<i>Poco frecuente</i>	Tos.
Trastornos gastrointestinales	
<i>Poco frecuente</i>	Náuseas, diarrea.
Trastornos hepatobiliares	
<i>No conocido</i>	Elevación de las enzimas hepáticas.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
<i>Poco frecuente</i>	Angioedema.
<i>No conocido</i>	Rash, prurito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
<i>No conocido</i>	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
<i>Frecuente</i>	Falla e insuficiencia renal.
<i>Poco frecuente</i>	Falla renal aguda, elevación de la creatinina sérica.
<i>No conocido</i>	Incremento de la urea nitrogenada en sangre.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
<i>Poco frecuente</i>	Astenia, fatiga.

Los siguientes eventos han sido observados en los estudios clínicos de pacientes con post-infarto agudo de miocardio y/o falla cardiaca, independientemente de su asociación causal con la droga en estudio: artralgia, dolor abdominal, dolor de espalda,

6316

insomnio, disminución de la libido, neutropenia, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infecciones virales.

SOBREDOSIFICACION

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

Es improbable que valsartán sea removido por hemodiálisis.

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

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

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

INFORMACION PARA EL PACIENTE

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

Conserve este prospecto. Puede que deba volver a leerlo.

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

Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo dé a nadie ni lo utilice para curar otras enfermedades.

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

Contenidos del prospecto para el paciente

1. ¿Qué es Diovan® y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar Diovan®
3. ¿Cómo tomar Diovan® ?
4. Efectos secundarios posibles

1. ¿Qué es Diovan® y para qué se utiliza?

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

Diovan® es utilizado para tratar la presión arterial elevada. La presión arterial elevada aumenta el trabajo del corazón y de las arterias. Si éste continúa durante un tiempo prolongado, puede dañar los vasos sanguíneos del cerebro, el corazón y los riñones, y

conducir a un accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. La presión arterial elevada incrementa el riesgo de ataques cardíacos. Reducir su presión arterial a valores normales reduce su riesgo de desarrollar estos trastornos.

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

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

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

¿Cómo actúa Diovan®?

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

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

2. ANTES DE TOMAR DIOVAN®

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

Usted no debe tomar Diovan®

- Si presentó alguna vez una reacción alérgica a valsartán o a cualquier otro componente de este producto (para mayor información, vea el comienzo del prospecto).
- Si se encuentra o tiene planificado estar embarazada.

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

Sea especialmente cuidadoso con Diovan®

- Si padece una enfermedad del hígado,
- Si presenta una enfermedad renal severa o está sometido a diálisis,
- Si está ya tomando Inhibidores de la ECA junto con un betabloqueante para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca,
- Si padece de vómitos o diarrea o recibe dosis elevadas de diuréticos,

6316

- Si usted padece insuficiencia cardiaca o ha sufrido un ataque al corazón. Siga con cuidado las instrucciones de su médico para la dosis inicial. Su médico también debe evaluar la función renal,
- Si alguna vez ha tenido una hinchazón, principalmente de la cara y la garganta mientras estaba tomando otros medicamentos (incluyendo un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, IECAs). Si tiene estos síntomas, deje de tomar Diovan® y póngase en contacto con su médico inmediatamente. Usted nunca más debe volver a tomar Diovan®,

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

Medicaciones que pueden afectar la acción de Diovan®

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

- Medicamentos utilizados para reducir la presión arterial, en especial los diuréticos.
- Las medicamentos ahorradores de potasio, complementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio. Su médico debe chequear su nivel de potasio en sangre periódicamente.
- Cierta tipo de analgésicos llamados medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o selectivo de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la Cox-2 inhibidores). Su médico también deberá chequear su función renal.
- 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 de Diovan®.
- Si usted es menor de 18 años y toma Diovan® en combinación con otros medicamentos que disminuyen la presión arterial o para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y funcionan de manera similar a Diovan® (por ejemplo, los llamados inhibidores de la ECA).

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

Ingestión de Diovan® con alimentos y bebidas

Usted puede ingerir Diovan® con o sin alimentos.

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

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

Niños menores a 6 años

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

Embarazo y lactancia

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

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

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

Conducción y utilización de máquinas

Al igual que muchas otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la presión arterial elevada, en raros casos Diovan® puede causar mareos y afectar la concentración. Por lo tanto, antes de manejar un vehículo, usar maquinarias o hacer otras cosas que requieran concentración, asegúrese de que usted sabe cómo reacciona a los efectos de Diovan®.

3. ¿COMO TOMAR DIOVAN®?

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

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

Diovan® debe usarse sólo por vía oral.

¿Cuánto tomar de Diovan®?

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

- Para el tratamiento de la hipertensión arterial en adultos, la dosis recomendada es de 1 comprimido de 80 mg ó 160 mg una vez al día. En algunos casos, su médico podrá prescribirle una dosis mayor (p.ej. 1 comprimido de 320 mg) o un medicamento adicional (p.ej. un diurético).
- Para niños y adolescentes entre 6 y 18 años hipertensos, la dosis usual inicial es de 40 mg una vez al día para niños que pesan menos de 35 Kg y 80 mg una vez al día para niños que pesan 35 Kg o más. En algunos casos su doctor puede prescribirle dosis más altas.
- En insuficiencia cardiaca, el tratamiento se comienza generalmente con 40 mg dos veces al día. La dosis se incrementa gradualmente hasta 80 mg y 160 mg dos veces al día, dependiendo de como sea tolerada por el paciente.
- Después de un ataque cardíaco, el tratamiento se inicia generalmente en 12 horas, por lo general con una baja dosis de 20 mg dos veces al día. Su médico le

incrementará la dosis gradualmente durante varias semanas hasta un máximo de 160 mg dos veces al día. Ud puede obtener la dosis de 20 mg dividiendo el comprimido de 40 mg.

- Cuando Diovan® se utiliza para retrasar la progresión a la diabetes en adultos con hipertensión arterial y niveles elevados de azúcar en la sangre, la dosis recomendada es de 80 mg ó 160 mg una vez al día. Para aquellos pacientes que comienzan con la dosis de 80 mg, su médico le puede aumentar la dosis a 160 mg.

¿Cuándo tomar Diovan®?

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

¿Cómo tomar Diovan®?

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

¿Cuánto tiempo debe tomar Diovan®?

Continúe tomando Diovan® como se lo indicó su médico.

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

Si toma más Diovan® de lo debido

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

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

Si se olvida de tomar Diovan®

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

Si suspende el tratamiento con Diovan®

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Algunos de los siguientes efectos podrían ser serios (*frecuencia desconocida: frecuencia que puede ser estimada desde la información disponible*):

Usted puede experimentar síntomas de angioedema tales como:

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

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

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

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

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

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

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

- Rash cutáneo, picazón, junto con alguno de los siguientes signos o síntomas: fiebre, dolor articular, dolor muscular, inflamación de los ganglios linfáticos y/o síntomas similares a la gripe (signos de Enfermedad del Suero).
- Manchas rojas o púrpuras, fiebre, picazón (signos de inflamación de los vasos sanguíneos, también llamado vasculitis).
- Sangrado inusual o hematomas (signos de trombocitopenia).
- Dolor muscular (mialgia).

6316

- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (síntomas de bajo nivel de glóbulos blancos, también llamado neutropenia).
- Disminución del nivel de hemoglobina y disminución del porcentaje de glóbulos rojos en la sangre (que en casos severos, puede llevar a anemia)
- Aumento de los niveles de potasio en sangre (que en casos severos puede desencadenar espasmos musculares y provocar ritmo cardíaco anormal).
- Elevación de los niveles de las enzimas hepáticas (lo cual puede indicar daño hepático) incluyendo una elevación de la bilirrubina en la sangre (que en casos severos puede causar coloración amarillenta de piel y ojos).
- Incremento de los niveles sanguíneos de urea nitrogenada y aumento de los niveles de creatinina sérica (que puede indicar anormalidad de la función renal).
- Incremento de los niveles de potasio en la sangre (que pueden desencadenar espasmos musculares y ritmo cardíaco anormal en casos severos) han sido observados en niños y adolescentes de 6 a 18 años.

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

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

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

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

SALVO PRECISA INDICACION DEL MEDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MEDICO SIN CONSULTARLO

PRESENTACION

Envases conteniendo 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 y 500 comprimidos recubiertos (este último para uso exclusivo de hospitales).

Novartis Argentina S.A.
Quím. Farm. Elsa Orosa
Directora de Asesoramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
Acreditada

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

6316

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Mantener en el envase original para proteger de la humedad.

Diovan® IC / Diovan® 80 / Diovan® 160: conservar a menos de 25°C.

Diovan® 320: conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

Diovan® IC / Diovan® 80 / Diovan® 160: Industria Española.

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

Diovan® 320: Industria Suiza.

Elaborado en Novartis Pharma Stein AG – Stein, Suiza.

Acondicionado en: Novartis Biociencias S.A., Taboão da Serra - São Paulo, Brasil.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 C.P. C1429DUC- Buenos Aires - Argentina

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

® Marca registrada

Última revisión: CDS 11/01/2012.

Novartis Argentina S.A.
C. de Representación Drosa
Director de Representación
Co-Director Técnico M.N. 15578
Aprobada

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios