DIUSARTAN

SACUBITRILO - VALSARTAN

Venta Bajo Receta Comprimidos Recubiertos

Industria Paraguaya V.A.: Oral

DIUSARTAN 50

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sacubitrilo ............................................................................................................... 24,3 mg. Valsartán.................................................................................................................. 25,7 mg. Como complejo salino sódico Sacubitrilo y Valsartán (Equiv. a 56,5 mg de Sacubitrilo Valsartán sódico 2,5 H2O)

Excipientes.....................................................................................................................c.s.p.

DIUSARTAN 100

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sacubitrilo ............................................................................................................... 48,6 mg. Valsartán.................................................................................................................. 51,4 mg. Como complejo salino sódico Sacubitrilo y Valsartán (Equiv. a 113 mg de Sacubitrilo Valsartán sódico 2,5 H2O)

Excipientes.....................................................................................................................c.s.p.

DIUSARTAN 200

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sacubitrilo ............................................................................................................... 97,2 mg. Valsartán................................................................................................................ 102,8 mg. Como complejo salino sódico Sacubitrilo y Valsartán (Equiv. a 226 mg de Sacubitrilo Valsartán sódico 2,5 H2O)

Excipientes.....................................................................................................................c.s.p.

SUSTANCIA ACTIVA

Sacubitrilo Valsartán ácido libre anhidro.

Diusartan contiene un complejo salino integrado por las formas aniónicas del Sacubitrilo y el Valsartán, por cationes de sodio y por moléculas de agua en proporción molar de 1:1:3:2.5,respectivamente. Tras la administración oral, Diusartan se disocia en Sacubitrilo (que es metabolizado a LBQ657) y Valsartán.

Diusartan en comprimidos recubiertos con película contiene 50 mg de Sacubitrilo Valsartán ácido libre anhidro.

Diusartan en comprimidos recubiertos con película contiene 100 mg de Sacubitrilo Valsartán ácido libre anhidro.

Diusartan en comprimidos recubiertos con película contiene 200 mg de Sacubitrilo Valsartán ácido libre anhidro.

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:

-Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; Antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones, código ATC: C09DX04

Mecanismo de acción

DIUSARTAN presenta el mecanismo de acción de un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina mediante la inhibición simultánea de la neprilisina (endopeptidasa neutra; NEP) a través de LBQ657, metabolito activo de Sacubitrilo, y mediante el antagonismo del receptor de la angiotensina II tipo-1 (AT1) a través de Valsartán. Los beneficios cardiovasculares complementarios de DIUSARTAN en pacientes con insuficiencia cardíaca se atribuyen al aumento por LBQ657 de los péptidos degradados por la neprilisina, como los péptidos natriuréticos (PN), y la inhibición simultánea de los efectos de la angiotensina II por el Valsartán. Los PN ejercen su acción mediante la activación los receptores presentes en las membranas celulares que están acoplados a una guanililciclasa, dando por resultado un aumento de las concentraciones del segundo mensajero, monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) que podría resultar en vasodilatación, natriuresis y diuresis, el aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal, la inhibición de la liberación de renina y de aldosterona, la reducción de la actividad simpática, y efectos anti-hipertróficos y anti-fibróticos.

Valsartán inhibe los efectos perjudiciales de la angiotensina II sobre los sistemas cardiovascular y renal mediante el bloqueo selectivo del receptor AT1, además de inhibir la liberación de aldosterona dependiente de angiotensina II. Esto previene la activación sostenida del sistema renina-angiotensina-aldosterona que resultaría en vasoconstricción, retención de sodio renal y de fluidos, activación del crecimiento celular y proliferación, y el consiguiente remodelado cardiovascular maladaptativo.

-Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, DIUSARTAN se disocia en Valsartán y en el profármaco Sacubitrilo. Sacubitrilo posteriormente se metaboliza al metabolito activo LBQ657. Éstos alcanzan las concentraciones plasmáticas pico a las 2 horas, 1 hora, y 2 horas, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de Sacubitrilo y Valsartán se estima que es más de 60% y 23%, respectivamente.

Tras dos dosis diarias de DIUSARTAN, los niveles en estado estacionario de Sacubitrilo, LBQ657 y Valsartán se alcanzan en tres días. En el estado estacionario, Sacubitrilo y Valsartán no se acumulan significativamente, mientras que LBQ657 se acumula 1,6 veces. La administración con alimentos no tiene un impacto clínico significativo en la exposición sistémica de Sacubitrilo, LBQ657 y Valsartán.

DIUSARTAN se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

Sacubitrilo, LBQ657 y Valsartán muestran un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (94-97%).

De acuerdo a la comparación entre las concentraciones plasmáticas y las del LCR, LBQ657 atraviesa la barrera hematoencefálica en grado limitado (0,28%). El volumen de distribución aparente medio de Valsartán y Sacubitrilo fue de entre 75 litros y 103 litros, respectivamente.

Biotransformación

Por la acción de carboxilesterasas 1b y 1c, Sacubitrilo se biotransforma rápidamente en LBQ657, que posteriormente no se metaboliza en una proporción significativa. Valsartán se metaboliza mínimamente, solo alrededor de un 20% de la dosis se transforma en metabolitos. Se ha identificado en plasma un hidroxilmetabolito de Valsartán a concentraciones bajas (<10%). Debido a que el metabolismo de Sacubitrilo y Valsartán mediado por la enzima CYP450 es mínimo, la administración junto con medicamentos que afectan a las enzimas del CYP450 no se espera que tenga un impacto en la farmacocinética.

Eliminación

Tras la administración oral, un 52-68% de Sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y ~13% de Valsartán y sus metabolitos se excretan en orina; 37-48% de Sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y 86% de Valsartán y sus metabolitos se excretan en heces.

Sacubitrilo, LBQ657 y Valsartán se eliminan en plasma con una semivida de eliminación (T½) media de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas y 9,90 horas, respectivamente.

Linealidad/no-linealidad

La farmacocinética de Sacubitrilo, LBQ657 y Valsartán es aproximadamente lineal en un rango de dosis de DIUSARTAN de 24 mg de Sacubitrilo/26 mg de Valsartán a 97 mg de Sacubitrilo/103 mg de Valsartán.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La exposición de LBQ657 y Valsartán aumenta en los pacientes de más de 65 años de edad en un 42% y 30%, respectivamente, comparado con personas más jóvenes.

Efecto del sexo

La farmacocinética de DIUSARTAN (Sacubitrilo, LBQ657 y Valsartán) es similar entre hombres y mujeres.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

DIUSARTAN está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (ver Propiedades Farmacodinámicas).

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Posología

La dosis inicial recomendada de DIUSARTAN es un comprimido de 49 mg/51 mg dos veces al día, excepto en las situaciones descritas a continuación. La dosis se debe doblar a las 2-4 semanas hasta la dosis objetivo de un comprimido de 97 mg/103 mg dos veces al día, en función de la tolerabilidad del paciente (ver Propiedades Farmacodinámicas).

Si los pacientes experimentan problemas de tolerabilidad (presión arterial sistólica [PAS] ≤95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal) se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes, reducción temporal de la dosis o interrupción de DIUSARTAN (ver Precauciones).

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con niveles de potasio sérico >5,4 mmol/l o con PAS<100 mmHg (ver Precauciones). Debe considerarse una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día en pacientes con PAS ≥100 a 110 mmHg.

DIUSARTAN no se debe administrar de forma conjunta con un inhibidor de la ECA o un ARA. Debido al riesgo potencial de angioedema cuando se usa de manera concomitante con un inhibidor de la ECA, no se debe iniciar durante al menos 36 horas después de la interrupción del tratamiento con un inhibidor de ECA (ver Contraindicaciones, Precauciones e Interacciones).

El Valsartán que contiene DIUSARTAN es más biodisponible que el Valsartán presente en otras formulaciones comercializadas de comprimidos (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Si se olvida una dosis de DIUSARTAN, el paciente debe tomar la siguiente dosis a la hora establecida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis debe estar en línea con la función renal del paciente de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (Índice de Filtración Glomerular Estimado [eGFR] 60-90 mL/min/1,73 m2). Debe considerarse una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR 30-60 mL/min/1,73 m2). La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 mL/min/1,73 m2) (ver Propiedades Farmacodinámicas) DIUSARTAN se debe utilizar con precaución y se recomienda una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día. No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadio final por lo que no se recomienda el uso de DIUSARTAN.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis cuando se administra DIUSARTAN a pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh A). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática moderada es limitada (clasificación Child-Pugh B) o con valores AST/ALT mayores a dos veces el límite superior. DIUSARTAN se debe utilizar con precaución en estos pacientes y la dosis inicial recomendada es 24 mg/26 mg dos veces al día (ver Precauciones y Propiedades Farmacocinéticas). DIUSARTAN está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis (clasificación Child-Pugh C) (ver Contraindicaciones).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DIUSARTAN en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

DIUSARTAN se puede administrar con o sin comida (ver Propiedades Farmacocinéticas). Los comprimidos recubiertos se deben tragar con un vaso de agua.

CONTRAINDICACIONES:

•Hipersensibilidad a los principios activos.

•Uso concomitante con inhibidores de la ECA (ver Precauciones e Interacciones). Diusartan no se debe administrar hasta 36 horas después de la interrupción del tratamiento con inhibidores de la ECA.

•Antecedentes conocidos de angioedema relacionado con el tratamiento previo con inhibidores de la ECA o ARA (ver Precauciones).

•Angioedema hereditario o idiopático (ver Precauciones).

•Uso concomitante de medicamentos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (eGFR<60mL/min/1,73m2) (ver Precauciones e Interacciones).

•Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis (ver Posología).

•Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver Restricciones de Uso).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

-La combinación de DIUSARTAN con un inhibidor de la ECA está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver Contraindicaciones). DIUSARTAN no se debe iniciar hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis de un tratamiento con inhibidor de la ECA. Si el tratamiento con DIUSARTAN se interrumpe, no se debe iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA hasta 36 horas después de la última dosis de DIUSARTAN (ver Posología, Contraindicaciones e Interacciones).

-No se recomienda la combinación de DIUSARTAN junto con inhibidores directos de la renina como aliskireno (ver Interacciones). La combinación de DIUSARTAN con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o en pacientes con insuficiencia renal (eGFR <60 mL/min/1,73 m2) (ver Contraindicaciones e Interacciones).

- DIUSARTAN contiene Valsartán, y por ello no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA (ver Posología e Interacciones).

Hipotensión

No se debe iniciar el tratamiento a menos que la PAS sea ≥100 mmHg. Los pacientes con PAS<100 mmHg no fueron estudiados (ver Propiedades Farmacodinámicas). Si se produce hipotensión, se recomienda una reducción temporal de la dosis o la interrupción de DIUSARTAN (ver Posología). Se debe considerar un ajuste de dosis de diuréticos, antihipertensivos concomitantes y el tratamiento de otras causas de la hipotensión (p. ej.: hipovolemia). Es más probable que ocurra hipotensión sintomática si el paciente tiene disminuido el volumen circulante, p. ej.: por tratamiento diurético, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se debe corregir el sodio y/o el volumen circulante antes de iniciar el tratamiento con DIUSARTAN, sin embargo, estas acciones correctoras se deben valorar cuidadosamente frente al riesgo de sobrecarga de volumen.

Insuficiencia renal

La evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca siempre debería incluir una evaluación de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tienen mayor riesgo de desarrollar hipotensión (ver Posología). La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR estimada <30 mL/min/1,73m2) estos pacientes podrían tener un riesgo mayor de hipotensión (ver Posología). No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadio final y no se recomienda el uso de DIUSARTAN. Empeoramiento de la función renal

El uso de DIUSARTAN se puede asociar a una disminución de la función renal. El riesgo se puede aumentar de manera adicional por la deshidratación o el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (ver Interacciones). Se debe considerar la reducción gradual en pacientes que desarrollen una disminución significativa de la función renal.

Hiperpotasemia

No se debe iniciar el tratamiento si los niveles de potasio sérico son >5.4 mmol/l. El uso de DIUSARTAN se puede asociar con un aumento del riesgo de hiperpotasemia, aunque también se podría presentar hipopotasemia (ver Reacciones Adversas). Se recomienda la monitorización de los niveles séricos de potasio, especialmente en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal, diabetes mellitus o hipoaldosteronismo, o que toman dietas altas en potasio o en tratamiento con antagonistas de mineralocorticoides (ver Posología). Si los pacientes experimentan hiperpotasemia clínicamente significativa, se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes o la disminución temporal de la dosis o la interrupción. Si el nivel de potasio sérico es >5,4 mmol/l, se debe considerar la interrupción.

Angioedema

Si se produce angioedema, DIUSARTAN se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento y una monitorización apropiada hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar. En los casos de angioedema en los que la hinchazón se limita a cara y labios, esto se resuelve sin tratamiento, aunque los antihistamínicos son útiles en el alivio de los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede ser mortal. Cuando están involucradas la lengua, glotis o la laringe con probabilidad de causar obstrucción de la entrada de aire, se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado, p. ej.: solución de adrenalina 1 mg/1 mL (0,3-0,5 mL), y/o las medidas necesarias para garantizar el flujo de entrada de aire.

No se han estudiado pacientes con antecedentes previos de angioedema. Dado que podrían tener un riesgo mayor de angioedema, se recomienda precaución si DIUSARTAN se utiliza en estos pacientes.

DIUSARTAN está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior con inhibidores de la ECA o ARA o con angioedema hereditario o idiopático (ver Contraindicaciones).

Los pacientes de raza negra tienen una susceptibilidad mayor a desarrollar angioedema (ver Reacciones Adversas).

Pacientes con estenosis renal arterial

DIUSARTAN puede aumentar los niveles de urea en sangre y los de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal. Se requiere precaución en pacientes con estenosis renal arterial y se recomienda la monitorización de la función renal.

Pacientes con clasificación funcional NYHA IV

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con DIUSARTAN en pacientes con clasificación funcional NYHA IV debido a la limitada experiencia clínica en estos pacientes.

Péptido natriurético de tipo B (BNP)

El BNP no es un biomarcador adecuado para la insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con DIUSARTAN debido a que es un sustrato de la neprilisina (ver Propiedades Farmacodinámicas).

Pacientes con insuficiencia hepática

En estos pacientes, podría aumentarse la exposición y no se ha establecido la seguridad. Se recomienda precaución cuando se utilice en estos pacientes (ver Posología y Propiedades Farmacocinéticas). DIUSARTAN está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis (clasificación Child-Pugh C) (ver Contraindicaciones).

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Las reacciones adversas que pueden ser notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Diusartan son hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal (ver Precauciones); así como también angioedema.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sistema de Clasificación de Órganos** | **Terminología** | **Categoría de**  **Frecuencia** |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia | Frecuentes |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad | Poco Frecuentes |
| Trastornos del metabolismo y de la  Nutrición | Hiperpotasemia | Muy Frecuentes |
| Hipopotasemia | Frecuentes |
| Hipoglucemia | Frecuentes |
| Trastornos del Sistema Nervioso | Mareo | Frecuentes |
| Cefalea | Frecuentes |
| Sincope | Frecuentes |
| Mareo postural | Frecuentes |
| Trastornos del Oído y del laberinto | Vértigo | Frecuentes |
| Trastornos Vasculares | Hipotensión | Muy Frecuentes |
| Hipotensión Ortostática | Frecuentes |
| Trastornos respiratorios, torácicos y  mediastínicos | Tos | Frecuentes |
| Trastornos Gastrointestinales | Diarrea | Frecuentes |
| Nausea | Frecuentes |
| Gastritis | Frecuentes |
| Trastornos de la piel y del tejido  subcutáneo | Prurito | Poco Frecuentes |
| Rash | Poco Frecuentes |
| Angioderma | Poco Frecuentes |
| Trastornos renales y urinarios | Insuficiencia renal | Frecuentes |

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

Interacciones que resultan en contraindicaciones

Inhibidores de la ECA

El uso concomitante de DIUSARTAN con inhibidores de la ECA está contraindicado dado que la inhibición concomitante de neprilisina (NEP) y ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. DIUSARTAN no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con inhibidores de la ECA. El tratamiento con inhibidores de la ECA no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de DIUSARTAN (ver Posología y Contraindicaciones).

Interacciones con Alimentos y Medicamentos:

Aliskireno

El uso concomitante de DIUSARTAN con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (eGFR <60 mL/min/1,73 m2) (ver Contraindicaciones). No se recomienda la combinación de DIUSARTAN con inhibidores directos de la renina como el aliskireno (ver Precauciones). La combinación de DIUSARTAN con aliskireno está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de acontecimientos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo fallo renal agudo) (ver Contraindicaciones y Precauciones).

Interacciones que resultan en la no recomendación de uso concomitante

DIUSARTAN contiene Valsartán y por lo tanto no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA (ver Precauciones).

Interacciones que requieren precaución

Sustratos de OATP1B1 y OATP1B3, p.ej.: estatinas

El Sacubitrilo inhibe los transportadores de OATP1B1 y OATP1B3.

DIUSARTAN puede por lo tanto aumentar la exposición sistémica de sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 como las estatinas. La administración de DIUSARTAN aumentó la Cmax de atorvastatina y sus metabolitos en hasta dos veces y el AUC en hasta 1,3 veces. Se debe tener precaución cuando se administre DIUSARTAN junto con estatinas. No se observa ninguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administra de forma conjunta Simvastatina y DIUSARTAN.

Inhibidores de la PDE5 incluyendo Sildenafilo

La adición de una dosis única de Sildenafilo a DIUSARTAN en estado estacionario en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción significativamente mayor de la presión arterial comparado con la administración de DIUSARTAN solo. Por ello, se debe tener precaución cuando se inicie Sildenafilo u otro inhibidor de la PDE-5 en pacientes tratados con DIUSARTAN.

Potasio

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (Triamtereno, Amilorida), antagonistas mineralocorticoides (p.ej.: Espironolactona, Eplerenona), suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros fármacos como la heparina), pueden dar lugar a aumentos del potasio sérico y aumentos de la creatinina sérica. Se recomienda la monitorización de potasio sérico si DIUSARTAN se administra junto con estos agentes (ver Precauciones).

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

El uso concomitante de DIUSARTAN y AINEs en pacientes de edad avanzada, pacientes con el volumen circulante disminuido (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos) o pacientes con la función renal comprometida, puede producir un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal. Por ello, se recomienda la monitorización de la función renal cuando se inicie o se modifique el tratamiento con DIUSARTAN en pacientes que tomen AINEs de manera concomitante (ver Precauciones).

Litio

Puede presentarse aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II. No se han estudiado las interacciones entre DIUSARTAN y litio. Por ello, no se recomienda esta combinación. Si es necesaria la combinación, se recomienda una estrecha monitorización de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad del litio puede aumentar aún más.

Furosemida

La administración concomitante de DIUSARTAN y Furosemida no tiene efecto en la farmacocinética de DIUSARTAN pero reduce la Cmax y la AUC de Furosemida en un 50 % y en un 28 %, respectivamente.

Nitratos, p.ej.: nitroglicerina

No hay interacciones medicamentosas entre DIUSARTAN y la nitroglicerina intravenosa en relación a la reducción de la presión sanguínea. La administración concomitante de nitroglicerina y DIUSARTAN se asocia con una diferencia de tratamiento de 5 bpm en el ritmo cardiaco comparado con la administración de solo nitroglicerina. Puede ocurrir un efecto similar en la frecuencia cardiaca cuando DIUSARTAN se co-administra con nitratos vía sublingual, oral o mediante parches transdérmicos. En general, no se requiere ajuste de dosis.

OATP y MRP2 transportadores

Los metabolitos activos de Sacubitrilo (LBQ657) y Valsartán son sustratos de OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OAT3; Valsartán es también un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de DIUSARTAN junto con inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (p. ej.: Rifampicina, Ciclosporina), OAT1 (ej. tenofovir, cidofovir) o de MRP2 (p. ej.: Ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica de LBQ657 o de Valsartán. Se debe tener especial precaución cuando se inicie o se finalice el tratamiento concomitante con dichos medicamentos.

Metformina

La administración concomitante de DIUSARTAN y Metformina reduce tanto la Cmax como la AUC de Metformina en un 23%. No se conoce la relevancia clínica de esto. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con DIUSARTAN en pacientes que estén tomando Metformina, se debe evaluar el estado clínico del paciente.

Interacciones no significativas

No se observan interacciones medicamentosas clínicamente significativas cuando se administra DIUSARTAN junto con Digoxina, Warfarina, Hidroclorotiazida, Amlodipino, Omeprazol, Carvedilol o combinaciones de levonorgestrel/etinilestradiol.

Interacciones con CYP 450

El potencial de interacciones basadas en el CYP 450 es bajo dado el limitado metabolismo de DIUSARTAN vía enzimas del CYP450. DIUSARTAN no induce o inhibe las enzimas del CYP450.

SOBREDOSIFICACIÓN:

El síntoma más común de sobredosis es la hipotensión debido al efecto de disminución de la presión arterial de DIUSARTAN. Se debe instaurar tratamiento sintomático.

Este medicamento es poco probable que se elimine mediante hemodiálisis debido a la alta unión a proteínas.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIÓN DE USO:

Embarazo

No se recomienda el uso de DIUSARTAN durante el primer trimestre de embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver Contraindicaciones).

Valsartán

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no es concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Dado que no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con ARAs, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial la continuación de la terapia con ARA, a las pacientes que planifiquen un embarazo se les debe cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se conozca el embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ARAs y, si es necesario, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con ARAs durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

En el caso de que la exposición a ARAs haya tenido lugar a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda la revisión por ultrasonidos de la función renal y craneal. Los bebés cuyas madres han tomado ARAs se deben observar atentamente para detectar hipotensión (ver Contraindicaciones).

Sacubitrilo

No hay datos de la utilización de Sacubitrilo en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si DIUSARTAN se excreta en la leche materna. Debido al potencial riesgo de reacciones adversas en recién nacidos/niños lactantes, no se recomienda durante la lactancia. Se debe decidir si abstenerse de la lactancia o interrumpir DIUSARTAN durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de DIUSARTAN para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de DIUSARTAN en la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DIUSARTAN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Al conducir o utilizar máquinas se debe tener en cuenta que ocasionalmente puede producir mareo o fatiga.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30 °C.

PRESENTACIONES:

Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

Caja conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

Estos medicamentos deben ser utilizados únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS