

DIOVAN[®]

valsartana

Formas farmacêuticas e apresentações

Comprimidos revestidos sulcados de 40 mg. Embalagens com 14 e 28 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 80 mg, 160 mg e 320 mg. Embalagens com 14 e 28 comprimidos.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido revestido contém: 40 mg, 80 mg, 160 mg ou 320 mg de valsartana.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto (nos comprimidos de 40 mg, 160 mg e 320 mg) e óxido de ferro marrom (nos comprimidos de 320 mg).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: DIOVAN é utilizado para os tratamentos de pressão alta, insuficiência cardíaca e pós-infarto do miocárdio em pacientes recebendo terapêutica usual.

Cuidados de armazenamento: Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: A data de validade está impressa no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: Informe imediatamente ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Cuidados de administração: DIOVAN deve ser ingerido de preferência pela manhã com o auxílio de um líquido, com ou sem alimentos. Se você se esquecer de tomar uma dose, retorne ao seu esquema de tratamento. Não tome a dose dobrada (dois

comprimidos de uma única vez). Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: DIOVAN pode causar reações indesejáveis (veja “Reações Adversas” em INFORMAÇÕES TÉCNICAS). Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento, especialmente medicamentos para pressão alta, principalmente diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio, lítio, antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), ritonavir e agentes bloqueadores de RAAS..

Contra-indicações e precauções: Este medicamento é contra-indicado a pacientes alérgicos a valsartana ou a qualquer outro componente da formulação. Seu uso é também contra-indicado durante a gravidez e a amamentação. Informe ao seu médico se tiver doença dos rins ou do fígado ou qualquer outra doença.

Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas: O paciente deve estar atento sobre suas reações quando dirigir veículos e/ou operar máquinas ou realizar outras tarefas que exijam atenção, pois, como muitos outros medicamentos usados no tratamento da pressão alta, DIOVAN pode afetar a capacidade de concentração.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: bloqueadores do receptor da angiotensina II simples.

Código ATC: C09C A03.

O hormônio ativo do SRAA é a angiotensina II, formada a partir da angiotensina I pela ECA. A angiotensina II se liga a receptores específicos localizados na membrana das células de vários tecidos, exercendo diversos efeitos fisiológicos, inclusive em particular no envolvimento direto e indireto na regulação da pressão arterial. Como um potente vasoconstritor, a angiotensina II exerce uma resposta pressora direta. Além disso, promove retenção de sódio e estimulação da secreção de aldosterona.

DIOVAN (valsartana) é um potente e específico antagonista dos receptores de angiotensina II (Ang II) ativo por via oral. Ele atua seletivamente no receptor subtipo AT₁, responsável pelas conhecidas ações da angiotensina II. Os níveis plasmáticos aumentados de Ang II seguindo-se ao bloqueio do receptor AT₁ com valsartana pode estimular o receptor AT₂ não-bloqueado, o que parece contrabalançar o efeito do receptor AT₁. A valsartana não apresenta atividade agonista parcial sobre os receptores AT₁ e tem afinidade muito maior (cerca de 20.000 vezes) para com receptores AT₁ do que para com receptores AT₂.

A valsartana não inibe a ECA, também conhecida como cininase II, que converte Ang I em Ang II e degrada a bradicinina. Uma vez que não existe efeito sobre a ECA e nenhuma potencialização da bradicinina ou substância P, é improvável que os antagonistas de angiotensina II estejam associados à tosse. Em estudos clínicos em que a valsartana foi comparada aos inibidores da ECA, a incidência de tosse seca foi significativamente menor ($P < 0,05$) em pacientes tratados com valsartana do que naqueles tratados com inibidores da ECA (2,6% *versus* 7,9%, respectivamente). Em um estudo clínico em pacientes com história de tosse seca durante terapêutica com inibidores da ECA, 19,5% dos pacientes que recebiam valsartana e 19,0% desses que recebiam um diurético tiazídico apresentaram episódios de tosse, comparados a 68,5% daqueles tratados com inibidores da ECA ($P < 0,05$). A valsartana não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais ou canais de íons, importantes na regulação cardiovascular.

Hipertensão

A administração de DIOVAN em pacientes com hipertensão ocasiona redução da pressão arterial sem alterar a frequência cardíaca.

Na maioria dos pacientes, após a administração de uma dose oral única, o início da atividade anti-hipertensiva ocorre dentro de duas horas e o pico de redução da pressão arterial é atingido em 4 – 6 horas. O efeito anti-hipertensivo persiste por 24 horas após a administração. Durante administrações repetidas, a redução máxima da pressão arterial com qualquer dose é geralmente atingida em 2 – 4 semanas e se mantém durante a terapêutica a longo prazo. Em associação com hidroclorotiazida, obtém-se uma redução adicional significativa na pressão arterial.

A retirada abrupta de DIOVAN não foi associada com hipertensão de rebote ou outro efeito clínico adverso.

Em estudos de doses múltiplas em pacientes hipertensos, valsartana não demonstrou efeitos significativos sobre as dosagens do colesterol total, dos triglicérides em jejum, da glicemia de jejum ou do ácido úrico.

Insuficiência cardíaca

Hemodinâmica e neuro-hormônios.

A hemodinâmica e os neuro-hormônios plasmáticos foram medidos em pacientes com insuficiência cardíaca classe II – IV da NYHA (*New York Heart Association*) com pressão capilar pulmonar ≥ 15 mmHg em 2 estudos de tratamento crônico de curta duração. Em um estudo, que incluiu pacientes cronicamente tratados com inibidores da ECA, doses únicas e múltiplas de valsartana administradas em combinação com inibidores da ECA melhoraram a hemodinâmica, incluindo a pressão capilar pulmonar (PCP), a pressão diastólica da artéria pulmonar (PDAP) e a pressão arterial sistólica (PAS). Foi observada uma redução nos níveis da aldosterona plasmática (AP) e da noradrenalina plasmática (NP) após 28 dias de tratamento. No segundo estudo, que incluiu somente pacientes não tratados com inibidores da ECA por pelo menos 6 meses antes da inclusão, a valsartana melhorou significativamente a PCP, a resistência vascular sistêmica (RVS), o débito cardíaco (DC) e a PAS após 28 dias de tratamento. No estudo a longo prazo Val-HeFT, a noradrenalina plasmática e o peptídeo cerebral natriurético (PCN) foram significativamente reduzidos em relação a fase inicial no grupo valsartana quando comparado ao placebo.

Morbidade e mortalidade.

O Val-HeFT foi um estudo multinacional, randomizado e controlado onde se comparou valsartana ao placebo na morbidade e mortalidade de pacientes com insuficiência

cardíaca classe II (62%), III (36%) e IV (2%) da NYHA recebendo terapêutica usual e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 40% e diâmetro diastólico interno do ventrículo esquerdo (DDIVE) > 2.9 cm/m². Foram incluídos 5.010 pacientes no estudo em 16 países, que foram randomizados para receber DIOVAN ou placebo em adição à todas as outras terapêuticas apropriadas incluindo os inibidores da ECA (93%), os diuréticos (86%), a digoxina (67%) e os betabloqueadores (36%). A duração média do acompanhamento foi de aproximadamente dois anos. A dose média diária de DIOVAN no estudo Val-HeFT foi de 254 mg. O estudo teve 2 desfechos primários: mortalidade por todas as causas (tempo até o óbito) e a morbidade da insuficiência cardíaca (tempo até o primeiro evento mórbido) definido como morte, morte súbita com ressuscitação, hospitalização por insuficiência cardíaca, ou administração intravenosa de drogas inotrópicas ou vasodilatadoras por quatro horas ou mais sem hospitalização. Mortalidade por todas as causas foi similar nos grupos tratados com valsartana e com placebo. A morbidade foi significativamente reduzida em 13,2% com a valsartana comparado ao placebo. O principal benefício foi uma redução de 27,5% no risco para o tempo até a primeira hospitalização por insuficiência cardíaca. Os maiores benefícios foram nos pacientes que não estavam recebendo um inibidor da ECA ou um betabloqueador. Entretanto, reduções de risco favorecendo o placebo foram observadas para aqueles pacientes tratados com a tripla combinação de um betabloqueador, um inibidor da ECA e um bloqueador do receptor de angiotensina II, valsartana. Estudos adicionais como o VALIANT (vide “**Pós-infarto do miocárdio**”), nos quais a mortalidade não foi aumentada nesses pacientes, reduziram as preocupações em relação à tripla combinação.

Capacidade e tolerância ao exercício.

Os efeitos da valsartana em adição à terapêutica usual da insuficiência cardíaca na tolerância ao exercício usando o Protocolo Modificado de Naughton foram medidos em pacientes com insuficiência cardíaca da classe II – IV da NYHA com disfunção ventricular esquerda (FEVE < 40%). O aumento do tempo de exercício em relação à fase inicial foi observado para todos os grupos do tratamento. Aumentos médios maiores em relação à fase inicial no tempo de exercício foram observados para o grupo valsartana comparado ao grupo placebo, embora não tenha atingido significância estatística. As melhoras mais importantes foram observadas no subgrupo dos pacientes que não estavam recebendo terapêutica com inibidor da ECA, nos quais as variações médias no tempo de exercício foram 2 vezes maiores para o grupo valsartana comparado ao grupo placebo. Os efeitos da valsartana comparados aos do

enalapril na capacidade ao exercício utilizando o teste da caminhada de seis minutos foram determinados nos pacientes com insuficiência cardíaca classe II e III da NYHA e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 45% que estavam recebendo terapêutica com inibidor da ECA por pelo menos 3 meses antes do início do estudo. A valsartana 80 mg a 160 mg uma vez ao dia foi tão eficaz quanto enalapril 5 mg a 10 mg duas vezes ao dia, com referência à capacidade ao exercício, conforme avaliado pelo teste da caminhada dos seis minutos nos pacientes estabilizados previamente com inibidores da ECA e diretamente substituídos para valsartana ou enalapril.

Classe da NYHA, sinais e sintomas, qualidade de vida e fração de ejeção.

No estudo clínico Val-HeFT, os pacientes tratados com valsartana demonstraram uma melhora significativa na classe da NYHA e nos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, incluindo dispnéia, fadiga, edema e estertores (percebidos na ausculta do tórax) em comparação ao placebo. Os pacientes tratados com valsartana tiveram uma melhor qualidade de vida como demonstrado pelas mudanças na pontuação do questionário “Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life” em relação ao placebo. A fração de ejeção em pacientes tratados com valsartana aumentou significativamente e o DDIVE foi reduzido significativamente no desfecho em relação à fase inicial quando comparado ao placebo.

Pós-infarto do miocárdio

O estudo de valsartana no infarto agudo do miocárdio (VALIANT) foi randomizado, controlado, multinacional e duplo-cego em 14.703 pacientes com infarto do miocárdio agudo e sinais, sintomas ou evidência radiológica de insuficiência cardíaca congestiva e/ou evidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (manifestado como uma fração de ejeção \leq 40% por ventriculografia por radionuclídeos ou \leq 35% por ecocardiografia ou angiografia ventricular de contraste). Os pacientes foram randomizados dentro de 12 horas a 10 dias após o início dos sintomas de infarto do miocárdio em um dos três grupos de tratamento: valsartana (titulada a partir de 20 mg duas vezes ao dia para a maior dose tolerada até um máximo de 160 mg duas vezes ao dia), o inibidor de ECA captopril (titulado a partir de 6,25 mg três vezes ao dia para a maior dose tolerada até um máximo de 50 mg três vezes ao dia) ou a combinação de valsartana mais captopril. No grupo de combinação, a dose de valsartana foi titulada a partir de 20 mg duas vezes ao dia para a maior dose tolerada até um máximo de 80 mg duas vezes ao dia; a dose de captopril foi a mesma para monoterapia. A duração média do tratamento foi de dois anos. A dose diária média de

DIOVAN no grupo de monoterapia foi de 217 mg. A terapêutica basal incluiu ácido acetilsalicílico (91%), betabloqueadores (70%), inibidores da ECA (40%), trombolíticos (35%) e estatinas (34%). A população estudada foi de 69% de homens, 94% de caucasianos e 53% com 65 anos de idade ou mais velhos. O desfecho primário foi o tempo para a mortalidade por todas as causas.

A valsartana foi pelo menos tão efetiva quanto o captopril na redução da mortalidade por todas as causas pós-infarto do miocárdio. A mortalidade por todas as causas foi similar nos grupos de valsartana (19,9 %), captopril (19,5%) e valsartana + captopril (19,3%). A valsartana foi também efetiva na prolongação do tempo para redução da mortalidade cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recorrente, parada cardíaca ressuscitada e em acidente vascular cerebral não-fatal (desfecho composto secundário).

Uma vez que este foi um estudo com um controle ativo (captopril), uma análise adicional da mortalidade por todas as causas foi realizada para estimar o quanto a valsartana desempenhou *versus* placebo. Usando os resultados das referências prévias dos estudos do infarto do miocárdio – SAVE, AIRE e TRACE – o efeito estimado da valsartana preservou 99,6% do efeito do captopril (97,5 % CI = 60 – 139%). Combinar valsartana com captopril não adicionou mais benefícios sobre o captopril isolado. Não houve diferença na mortalidade por todas as causas com base na idade, sexo, raça, terapêuticas basais ou doença de base.

Não houve diferença na mortalidade por todas as causas ou mortalidade cardiovascular ou morbidade quando betabloqueadores foram administrados juntos com a combinação de valsartana + captopril, valsartana isolada ou captopril isolado. Independentemente do tratamento da droga estudada, a mortalidade foi maior no grupo de pacientes não tratados com um betabloqueador, sugerindo que o conhecido benefício do betabloqueador nesta população foi mantido neste estudo. Além disto, os benefícios do tratamento da combinação de valsartana + captopril, monoterapia de valsartana e monoterapia de captopril foram mantidos em pacientes tratados com betabloqueadores.

Farmacocinética

A absorção de valsartana após administração oral é rápida, embora a quantidade absorvida varie amplamente. A biodisponibilidade absoluta média para DIOVAN é de 23%. Valsartana apresenta um decaimento cinético multiexponencial ($t_{1/2}$ alfa < 1h e $t_{1/2}$ beta cerca de 9 h).

A farmacocinética de valsartana é linear no intervalo de dose testada. Não ocorrem alterações na cinética de valsartana em administrações repetidas e há pouco acúmulo quando administrado uma vez ao dia. As concentrações plasmáticas observadas foram similares em homens e mulheres.

A valsartana tem alta taxa de ligação às proteínas séricas (94 – 97%), principalmente a albumina sérica. O volume de distribuição no *steady-state* (estado de equilíbrio) é baixo (cerca de 17 litros). O *clearance* (depuração) plasmático é relativamente lento (cerca de 2 L/h) quando comparado a circulação sanguínea hepática (cerca de 30 L/h). Do total da dose absorvida, 70% são excretados nas fezes e 30% na urina, principalmente como composto inalterado.

Quando DIOVAN é administrado com alimentos, a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) de valsartana sofre redução de 48%, embora cerca de 8 horas após a administração, as concentrações plasmáticas de valsartana sejam similares em pacientes que ingeriram o produto em jejum ou com alimentos. Entretanto, esta redução da AUC, não se acompanha de redução clinicamente significativa nos efeitos terapêuticos, podendo o DIOVAN ser administrado com ou sem alimentos.

O tempo médio para o pico de concentração e a meia-vida de eliminação da valsartana em pacientes com insuficiência cardíaca é similar ao observado em pacientes saudáveis. Os valores AUC e C_{max} da valsartana aumentam linearmente e são praticamente proporcionais com o aumento da dose dentro da faixa clínica (40 a 160 mg duas vezes ao dia). O fator de acumulação médio é aproximadamente 1,7. A depuração aparente da valsartana após uma administração oral é aproximadamente 4,5 L/h. A idade não afeta a depuração aparente em pacientes com insuficiência cardíaca.

Populações especiais de pacientes

Pacientes idosos

Maior exposição sistêmica à valsartana foi observada em indivíduos idosos comparados com indivíduos jovens; entretanto, isso não apresentou nenhum significado clínico.

Pacientes com insuficiência renal

Como esperado para um composto no qual o *clearance* (depuração) renal contribui com apenas 30% do *clearance* (depuração) plasmático total, não existe correlação entre a função renal e a exposição sistêmica à valsartana. Portanto, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Nenhum estudo foi realizado em

pacientes sob diálise. No entanto, valsartana possui alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, sendo improvável sua remoção por diálise.

Pacientes com insuficiência hepática

Cerca de 70% da dose absorvida são excretados na bile, principalmente como composto inalterado. Valsartana não sofre biotransformação extensa e, como esperado, a exposição sistêmica à valsartana não se relaciona com o grau de disfunção hepática. Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática de origem não biliar e sem colestase. Observou-se que a AUC da valsartana é aproximadamente o dobro em pacientes com cirrose biliar ou obstrução biliar. (vide “**Precauções e Advertências**”).

Dados de segurança pré-clínicos

Em diversos estudos pré-clínicos de segurança realizados com várias espécies de animais, não houve evidência de toxicidade sistêmica ou em órgãos-alvo, excluindo-se toxicidade fetal em coelhos. Proles de ratos descendentes de ratas que receberam 600 mg/kg durante o último trimestre de gravidez e durante a lactação mostraram índice de sobrevivência levemente reduzido, bem como leve retardo no desenvolvimento (vide “**Gravidez e lactação**”). Os principais achados pré-clínicos de segurança são atribuídos à ação farmacológica do fármaco e não demonstraram qualquer significado clínico.

Não houve evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade em camundongos e ratos.

Indicações

- Tratamento da hipertensão arterial.
- Tratamento de insuficiência cardíaca (classes II a IV da NYHA) em pacientes recebendo tratamento padrão tais como diuréticos, digitálicos e também inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou betabloqueadores, mas não ambos; a presença de todas estas terapêuticas padronizadas não é obrigatória.

DIOVAN melhora a morbidade nesses pacientes, principalmente através da redução da hospitalização por insuficiência cardíaca. DIOVAN retarda também a progressão da insuficiência cardíaca, melhora a classe funcional da NYHA, a fração de ejeção, os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca e melhora a qualidade de vida *versus* o placebo (vide “**Farmacodinâmica**”).

- DIOVAN é indicado para melhorar a sobrevida após infarto do miocárdio em pacientes clinicamente estáveis com sinais, sintomas ou evidência radiológica de

insuficiência ventricular esquerda e/ou com disfunção sistólica ventricular esquerda (vide “**Farmacodinâmica**”).

Contra-indicações

Hipersensibilidade a valsartana ou a qualquer dos excipientes da formulação DIOVAN (vide “**Composição**”).

Gravidez (vide “**Gravidez e lactação**”).

Precauções e advertências

Depleção de sódio e volume

Em pacientes com depleção grave de sódio e/ou hipovolemia, como nos que estejam recebendo altas doses de diuréticos, pode ocorrer, em casos raros, hipotensão sintomática após o início da terapêutica com DIOVAN. A depleção de sódio e/ou a hipovolemia devem ser corrigidas antes do início do tratamento com DIOVAN, por exemplo, pela redução da dose do diurético.

Se ocorrer hipotensão, manter o paciente em posição supina e, se necessário, administrar infusão venosa de solução salina fisiológica. O tratamento com DIOVAN pode ser continuado, uma vez que a pressão arterial esteja estabilizada.

Estenose arterial renal

A administração de DIOVAN por curto prazo a doze pacientes com hipertensão renovascular, secundária a estenose de artéria renal unilateral, não induziu qualquer alteração significativa na hemodinâmica renal, na creatinina sérica ou na uréia nitrogenada sangüínea (UNS). No entanto, como os medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) podem aumentar a uréia sangüínea e a creatinina sérica em pacientes com estenose de artéria renal unilateral ou bilateral, recomenda-se a monitorização de ambos parâmetros desses pacientes como medida de segurança.

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal. No entanto, não existem dados disponíveis em casos graves [*clearance* (depuração) de creatinina < 10 mL/min], recomenda-se cautela.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. A valsartana é eliminada principalmente como composto inalterado na bile, e pacientes com distúrbios biliares obstrutivos mostraram *clearance* (depuração) mais baixo de

valsartana (vide “**Farmacocinética**”). Deve-se tomar cuidado especial ao se administrar valsartana a pacientes com distúrbios biliares obstrutivos.

Insuficiência cardíaca/Pós-infarto do miocárdio

Pacientes com insuficiência cardíaca ou em tratamento do pós-infarto do miocárdio que utilizam DIOVAN normalmente apresentam alguma redução na pressão arterial, mas a descontinuação da terapêutica devida a uma hipotensão sintomática persistente não é usualmente necessária quando a posologia correta é seguida.

Cuidados devem ser tomados ao iniciar o tratamento em pacientes com insuficiência cardíaca ou pós-infarto do miocárdio (vide “**Posologia**”).

Como consequência da inibição do SRAA, alterações na função renal podem ser antecipadas em indivíduos suscetíveis. Nos pacientes com insuficiência cardíaca grave, cuja função renal pode depender da atividade SRAA, o tratamento com inibidores ECA ou com antagonistas do receptor da angiotensina foi associado à oligúria e/ou azotemia e (raramente) com insuficiência renal aguda e/ou morte. A avaliação dos pacientes com insuficiência cardíaca ou pós-infarto do miocárdio deve sempre incluir a avaliação da função renal.

Em pacientes com insuficiência cardíaca, cuidados devem ser tomados com a tripla combinação de um inibidor da ECA, de um betabloqueador e valsartana.

Para pacientes com infarto do miocárdio recente, a combinação de captopril e valsartana não demonstrou nenhum benefício clínico adicional, porém demonstraram um aumento no risco dos efeitos adversos comparado à monoterapia. Portanto, esta combinação não é recomendada para pacientes com infarto do miocárdio recente, ao contrário da monoterapia com DIOVAN que é indicado para melhorar a sobrevida após infarto do miocárdio em pacientes clinicamente estáveis (vide “**Indicações**”).

Gravidez e lactação

Devido ao mecanismo de ação dos antagonistas de angiotensina II, o risco para o feto não deve ser excluído. Em exposição *in útero* a inibidores da ECA (uma classe específica de medicamentos que agem no SRAA), durante o segundo e terceiro trimestres da gestação, houve relatos de lesões e morte de fetos em desenvolvimento. Além disso, nos dados retrospectivos, o uso de inibidores da ECA no primeiro trimestre foi associado a um risco potencial de anomalias congênitas. Houve relatos de aborto espontâneo, oligodrâmnio e disfunção renal em recém-nascidos quando mulheres grávidas tomaram inadvertidamente a valsartana. Como qualquer droga que atua diretamente sobre SRAA, DIOVAN não deve ser usado durante a gravidez (veja

“Contra-indicações”) ou em mulheres que planejam engravidar. Os médicos que prescrevem qualquer agente que atue no SRAA devem aconselhar as mulheres com potencial de engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez.

Esse medicamento pertence à categoria de risco na gravidez D, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não se sabe se a valsartana é excretada no leite humano. A valsartana foi excretada no leite de ratas lactantes. Portanto, não se recomenda o uso de DIOVAN em lactantes.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Assim como outros agentes anti-hipertensivos, recomenda-se cautela ao se operar máquinas e/ou dirigir veículos.

Interações medicamentosas

Não foram observadas interações de significância clínica. Entre os fármacos com os quais se realizaram estudos clínicos incluem-se: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina e glibenclamida.

Como DIOVAN não sofre extensa metabolização hepática, interações do tipo droga-droga, clinicamente relevantes em termos de indução metabólica ou inibição do sistema do citocromo P450, não são esperadas com a valsartana. Embora valsartana possua alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, estudos *in vitro* não mostraram qualquer interação nesse nível com uma série de moléculas que também têm alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, como diclofenaco, furosemida e varfarina.

O uso concomitante com diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triantereno, amilorida), suplementos à base de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio pode acarretar aumento do potássio sérico e, em pacientes com insuficiência cardíaca, aumento de creatinina sérica. Se o uso simultâneo desses compostos for considerado necessário, recomenda-se cuidado.

O uso concomitante de valsartana com:

- lítio: pode levar a uma intoxicação por lítio.
- antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs): pode reduzir a eficácia anti-hipertensiva
- ritonavir: aumento da exposição da valsartana
- agentes que bloqueiam o SRAA: pode levar a hipercalemia

Reações adversas

Hipertensão

Estudos placebo-controlados que envolveram 2316 pacientes com hipertensão tratados com DIOVAN, o medicamento em estudo mostrou uma incidência total de reações adversas nesses pacientes comparável ao placebo.

Um estudo de extensão aberto de 6 meses envolvendo 642 pacientes com hipertensão tratados com valsartana 320 mg mostrou uma incidência geral de reações adversas comparáveis às observadas nos estudo placebo-controlados.

A tabela seguinte de reações adversas baseia-se em dez estudos placebo-controlados nos quais os pacientes foram tratados com diversas doses de valsartana (10 mg a 320 mg) por até 12 semanas. Dos 2316 pacientes, 1281 e 660 receberam 80 mg ou 160 mg, respectivamente. Não parece existir uma relação entre incidência e dose ou duração do tratamento para qualquer das reações adversas; conseqüentemente as reações adversas que ocorreram com todas as doses de valsartana foram agrupadas. A incidência das reações adversas não está associada ao sexo, idade ou raça. Todas as reações adversas com incidência maior ou igual a 1%, no grupo tratado com DIOVAN em estudos clínicos placebo-controlados, estão incluídas na tabela 1, independentemente da sua associação causal com a droga em estudo. Também estão incluídas as reações adversas à droga de relatos pós-comercialização em pacientes hipertensos.

As freqüências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$)

Infecções e Infestações

Comum: Infecções virais

Incomum: Infecção do trato respiratório superior, faringite, sinusite

Muito raro: Rinite

Distúrbios dos sistemas linfático e sanguíneo

Comum: Neutropenia

Muito raro: **Trombocitopenia**

Distúrbios do sistema imunológico

Muito raro: Hipersensibilidade incluindo doença sérica

Distúrbios nutricionais e metabólicos

Incomum: Hipercalemia[#]

Distúrbios psiquiátricos

Incomum: Insônia, diminuição da libido

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: Tontura postural

Incomum: **Síncope**

Raro: Tontura^{##}

Muito raro: Dor de cabeça^{##}

Distúrbios do labirinto e ouvido

Incomum: Vertigem

Distúrbios cardíacosIncomum: **Insuficiência cardíaca*****Distúrbios vasculares**Comum: Hipotensão ortostática[#]Incomum: Hipotensão^{*##}

Muito raro: Vasculite

Distúrbios do mediastino, torácicos e respiratórios

Incomum: Tosse

Distúrbios gastrointestinais

Incomum: diarreia, dor abdominal

Muito raro: Náusea^{##}**Distúrbios do tecido subcutâneo e pele**Muito raro: edema angioneurótico^{**}, erupção cutânea, prurido**Distúrbios do tecido conectivo e músculo-esquelético**

Incomum: Dor nas costas

Muito raro: Artralgia, *mialgia***Distúrbios urinários e renais**Muito raro: Disfunção renal^{*##}, insuficiência renal aguda^{**}, insuficiência renal^{**}**Distúrbios gerais e condições do local de administração**

Incomum: Fadiga, astenia, edema

*relatado na indicação de pós-infarto do miocárdio; #relatado na indicação de insuficiência cardíaca

**relatado como incomum na indicação de pós-infarto do miocárdio; ##relatado mais frequentemente na indicação de insuficiência cardíaca (comum: tontura, disfunção renal, hipotensão; incomum: dor de cabeça, náusea)

Insuficiência cardíaca

As reações adversas do medicamento relatadas em estudos duplo-cegos de insuficiência cardíaca de curta duração, incluindo os primeiros 4 meses do Estudo de insuficiência cardíaca com valsartana (VAL-HeFT), os eventos adversos relacionados ao medicamento foram observados com uma incidência maior que 1% e mais frequentes em pacientes tratados com valsartana do que com placebo são mostrados na Tabela 1 acima. Todos os pacientes receberam a terapêutica padrão para insuficiência cardíaca, frequentemente como medicações múltiplas, as quais podiam incluir diuréticos, digitálicos, betabloqueadores ou inibidores da ECA.

Dos dados a longo prazo do estudo VAL-HeFT, não pareceu haver nenhum evento adverso significativo, ainda não identificado durante a exposição a curto prazo.

Pós-infarto do miocárdio

No estudo duplo-cego, randomizado, controlado ativamente e de grupos paralelos VALIANT, comparando a eficácia e a segurança do tratamento a longo prazo com valsartana, captopril e suas combinações em pacientes de alto risco pós-infarto do miocárdio, o perfil de segurança da valsartana foi consistente com a farmacologia do medicamento e doenças de base com fatores de risco cardiovasculares e com o curso clínico de pacientes tratados no cenário do pós-infarto do miocárdio.

Eventos adversos sérios (EASs) foram principalmente cardiovasculares e geralmente relacionados à doença de base como refletido no desfecho primário de eficácia de

mortalidade por todas as causas. Os eventos adversos sérios não fatais com suspeita de relação com o medicamento estudado observados com uma incidência de $\geq 0,1\%$ estão incluídos na Tabela 1 acima.

A porcentagem de descontinuações permanentes devido aos eventos adversos foi 5,8% em pacientes tratados com valsartana e 7,7% naqueles tratados com captopril.

Dados laboratoriais

Em raros casos, a valsartana pode ser associada com a redução do nível de hemoglobina e do hematócrito. Em estudos clínicos controlados, constatou-se redução significativa ($> 20\%$) do hematócrito em 0,8% e da hemoglobina em 0,4% dos pacientes tratados com DIOVAN. Em comparação, observou-se redução do hematócrito ou da hemoglobina em 0,1% dos pacientes tratados com placebo.

Verificou-se neutropenia em 1,9% dos pacientes tratados com valsartana e em 1,6% dos pacientes tratados com um inibidor da ECA.

Em estudos clínicos controlados com pacientes hipertensos, observaram-se elevações significativas da concentração de creatinina sérica, potássio e bilirrubina total no soro, em 0,8%; 4,4% e 6% dos pacientes tratados com valsartana *versus* 1,6%; 6,4% e 12,9% dos pacientes tratados com um inibidor da ECA, respectivamente.

Em pacientes com insuficiência cardíaca observou-se um aumento maior que 50% na creatina sérica em 3,9% dos pacientes tratados com DIOVAN comparado a 0,9% dos pacientes tratados com placebo. Nestes pacientes, um aumento maior que 20% no potássio sérico foi observado em 10% dos pacientes tratados com DIOVAN comparados a 5,1% dos pacientes tratados com placebo.

Em pacientes no pós-infarto do miocárdio, a duplicação de creatinina sérica foi observada em 4,2% dos pacientes tratados com valsartana, 4,8% dos pacientes tratados com valsartana + captopril e 3,4% dos pacientes tratados com captopril.

Não é necessário uma monitorização de parâmetros laboratoriais para pacientes somente hipertensos recebendo terapia com valsartana.

Ocasionais elevações dos valores da função hepática foram relatados em pacientes hipertensos tratados com valsartana.

Nos estudos de insuficiência cardíaca, aumentos maiores que 50% de uréia nitrogenada sangüínea (UNS) foram observados em 16,6% dos pacientes tratados com valsartana comparado a 6,3% dos pacientes tratados com placebo.

Cuidados de conservação

Mantenha o produto dentro da sua embalagem original. Conservar em temperatura

ambiente entre 15°C e 30°C e proteger da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Posologia

Hipertensão

A dose inicial recomendada de DIOVAN é de 80 mg ou 160 mg uma vez ao dia, independente da raça, idade ou sexo. O efeito anti-hipertensivo manifesta-se efetivamente dentro de 2 semanas e o efeito máximo após 4 semanas. Nos pacientes que não apresentarem controle adequado da pressão arterial, a dose diária pode ser aumentada para 320 mg, ou um diurético pode ser associado.

DIOVAN pode ser administrado concomitantemente com outros agentes anti-hipertensivos.

Insuficiência cardíaca

A dose diária recomendada para o início de tratamento é de 40 mg de DIOVAN duas vezes ao dia. A titulação para 80 mg e 160 mg duas vezes ao dia deve ser feita para a maior dose conforme tolerado pelo paciente. Deve-se considerar a redução da dose dos diuréticos concomitantes. A dose máxima diária administrada nos estudos clínicos é de 320 mg em doses fracionadas.

A avaliação dos pacientes com insuficiência cardíaca deve sempre incluir a avaliação da função renal.

Pós-infarto do miocárdio

A terapêutica pode ser iniciada 12 horas após um infarto do miocárdio. Após uma dose inicial de 20 mg duas vezes ao dia, a terapêutica com valsartana deve ser titulada para 40 mg, 80 mg e 160 mg duas vezes ao dia durante as próximas semanas. A dose inicial é oferecida por comprimidos de 40 mg divisíveis.

A dose-alvo máxima é 160 mg duas vezes ao dia. Em geral, é recomendado que os pacientes atinjam um nível de dose de 80 mg duas vezes ao dia por duas semanas após o início do tratamento e que o atingimento da dose-alvo máxima ocorra em três meses com base na tolerabilidade do paciente à valsartana durante a titulação. Se hipotensão sintomática ou disfunção renal ocorrer, a dose deve ser reduzida.

A valsartana pode ser usada em pacientes tratados com outras terapêuticas do pós-infarto do miocárdio, por exemplo, trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueadores ou estatinas.

A avaliação em pacientes com pós-infarto do miocárdio deve sempre incluir uma avaliação da função renal.

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada somente devem tomar doses acima de 80 mg duas vezes ao dia se o benefício clínico for superior ao risco associado com a exposição aumentada a valsartana.

OBSERVAÇÃO para todas as indicações: nenhum ajuste de dose é requerido para pacientes com a disfunção renal ou para pacientes com insuficiência hepática de origem não biliar e sem colestase.

A segurança e a eficácia do DIOVAN não foi estabelecida em crianças e adolescentes (menores que 18 anos).

Superdose

A superdose com DIOVAN pode resultar em acentuada hipotensão que pode levar a uma depressão do nível de consciência, colapso circulatório e ou choque. Se a ingestão foi recente, deve-se induzir o vômito. Caso a ingestão tenha ocorrido há mais tempo, o tratamento usual seria a infusão intravenosa de solução salina fisiológica.

A valsartana não pode ser removida por hemodiálise.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0065

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira
CRF-SP nº 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

Fabricado por: Novartis Pharma AG, Stein, Suíça.

Importado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3
Taboão da Serra - SP
CNPJ nº 56.994.502/0098-62
Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.



BPI 19.10.06 + MS 01.09.08

2006-PSB/GLC-0032-s