

DIOVAN[®] HCT

valsartana + hidroclorotiazida

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido. Embalagens com 14 ou 28 comprimidos de 80/12,5 mg ou 160/12,5 mg. Embalagens com 28 comprimidos de 160/25 mg ou 320/12,5 mg ou 320/25 mg (dispostos em blíster calendário).

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 80 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida, 160 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida, 160 mg de valsartana e 25 mg de hidroclorotiazida, 320 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida ou 320 mg de valsartana e 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: dióxido de silício, crospovidona, hipromelose, estearato de magnésio, celulose microcristalina, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho (somente para os comprimidos de 80/12,5 mg, 160/12,5 mg, 160/25 mg e 320/12,5 mg), óxido de ferro amarelo (somente para os comprimidos de 80/12,5 mg, 160/25 mg e 320/25 mg), óxido de ferro preto (somente para os comprimidos de 160/25 mg e 320/12,5 mg).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: DIOVAN HCT tem como substâncias ativas a valsartana e a hidroclorotiazida, atuando no tratamento da hipertensão.

Cuidados de armazenamento: O produto deve ser conservado a temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da umidade.

Prazo de validade: O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: O uso deste medicamento deverá ser interrompido imediatamente após o diagnóstico de gravidez. O uso durante o 1º, 2º e 3º trimestres pode resultar em danos graves para o feto. Da mesma forma, não se deve fazer uso de DIOVAN HCT durante

a amamentação. Informe ao seu médico imediatamente, se houver forte suspeita ou confirmação de gravidez. Não interrompa o uso do medicamento sem antes consultar um médico. Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Cuidados de administração: É importante que você se lembre de que a pressão alta geralmente não apresenta sintomas, e que o medicamento que você está tomando serve para manter sua pressão dentro dos limites normais. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. DIOVAN HCT 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 (os dois comprimidos de uma única vez). Pacientes idosos (acima de 65 anos) também podem tomar DIOVAN HCT.

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

Reações adversas: Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. Assim como todos os medicamentos, DIOVAN HCT pode causar reações indesejáveis em algumas pessoas. Algumas dessas reações podem ser parecidas com sintomas causados pela sua condição médica específica; outras podem não ser reações adversas, e não serem relacionadas ao seu tratamento.

Algumas reações raras ou muito raras e que podem ser sérias: inflamação na garganta, febre ou tremores (sinais de distúrbios do sangue); olhos ou pele amarelados (icterícia); dormência ou formigamento nas mãos, pés ou lábios; sangramento ou manchas roxas na pele incomuns (sinais de trombocitopenia); visão borrada; batimento cardíaco irregular, dor abdominal com náusea, vômito ou febre (sinais de pancreatite); inflamação dos vasos com ou sem dor (sinal de vasculite necrotizante); erupção cutânea com bolhas; problemas respiratórios (sinais de pneumonite e edema pulmonar), reações alérgicas (inchaço na face, pálpebras, lábios), função renal prejudicada (insuficiência renal), ansiedade, sonolência e boca seca.

Se você experimentar qualquer uma dessas reações, informe o seu médico imediatamente.

Outras possíveis reações desagradáveis são: dor de cabeça; tontura ao se levantar partindo da posição sentada ou deitada; desmaio; distúrbio do estômago; cansaço ou fraqueza incomum (algumas vezes podem ser considerados como sinal de perda de potássio), perda do apetite; erupção cutânea ou coceira; aumento da sensibilidade da pele à luz do sol, dor muscular; dificuldade em atingir a ereção ou perda do interesse ao sexo, vômito, náusea;

diarreia; dor nas costas ou estômago; constipação; dor nas juntas; sintomas de gripe e resfriado, tosse seca; vertigem (sensação de rotação); erupção cutânea; distúrbio do sono.

Informe o seu médico se alguma dessas reações ocorrer com grave intensidade.

Se você observar a ocorrência de alguma reação não descrita acima, verifique com o seu médico.

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. Seu médico deve ser informado se você estiver tomando outros medicamentos, especialmente para pressão alta e, principalmente, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio.

Contraindicações e precauções: Informe ao seu médico se tiver doença dos rins ou do fígado. Este medicamento é contraindicado a pacientes sabidamente alérgicos ao produto. É, também, contraindicado durante a gravidez e a amamentação. O paciente deve estar atento sobre suas reações ao dirigir veículos, operar máquinas ou realizar outras tarefas que exijam atenção, pois, como muitos outros medicamentos usados no tratamento da pressão alta, DIOVAN HCT pode causar efeitos como tontura ou desmaio em alguns pacientes.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: combinação de antagonista de angiotensina II (valsartana) com diurético (hidroclorotiazida).

O hormônio ativo do SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona) é a angiotensina II, formada a partir da angiotensina I pela ECA (enzima conversora da angiotensina). A angiotensina II liga-se a receptores específicos localizados na membrana das células de

vários tecidos, exercendo diversos efeitos fisiológicos, direta e indiretamente, na regulação da pressão arterial. Por ser um potente vasoconstritor, a angiotensina II exerce uma resposta pressora direta e, além disso, promove retenção de sódio e estimula a secreção de aldosterona.

A valsartana é um antagonista dos receptores de angiotensina II (Ang II) potente e específico, ativo por via oral. Atua seletivamente no receptor subtipo AT₁, responsável pelas conhecidas ações da angiotensina II. Os níveis plasmáticos elevados da Ang II após bloqueio da AT₁ com valsartana podem estimular o receptor AT₂ não bloqueado, que aparentemente contrabalança o efeito do receptor AT₁. A valsartana não apresenta atividade agonista parcial sobre os receptores AT₁ e apresenta 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. Nenhuma potencialização de efeitos colaterais relacionados à bradicinina é esperada. Em estudos clínicos em que a valsartana foi comparada com 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% contra 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% dos que recebiam um diurético tiazídico apresentaram episódios de tosse, comparativamente 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.

A administração de valsartana a pacientes com hipertensão reduz a pressão arterial, sem afetar a frequência cardíaca.

Na maioria dos pacientes, após a administração de uma dose única oral, o início da atividade anti-hipertensiva ocorre dentro de 2 horas e o pico de redução da pressão arterial é atingido em 4 a 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 a 4 semanas e se mantém durante a terapia em longo prazo. Em associação com hidroclorotiazida, obtém-se uma redução adicional significativa na pressão arterial.

O sítio de ação dos diuréticos tiazídicos é, principalmente, o túbulo contornado distal dos rins. Está demonstrado que existe uma alta afinidade por receptores no córtex renal, sendo os mesmos o sítio de ligação principal para a ação dos diuréticos tiazídicos e a inibição do transporte de NaCl no túbulo contornado distal. O mecanismo de ação dos diuréticos tiazídicos é a promoção de uma inibição acentuada do transporte dos íons Na⁺ e Cl⁻, talvez

por competição pelo sítio de ligação para Cl^- , o que afeta os mecanismos de reabsorção de eletrólitos. Assim, obtém-se diretamente uma excreção aumentada de sódio e cloro em quantidades aproximadamente iguais. Indiretamente, a ação diurética reduz o volume plasmático, com conseqüente aumento da atividade da renina plasmática, aumento da secreção de aldosterona, levando ao aumento na perda urinária de potássio e redução do potássio sérico. A ligação renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II e, portanto, a administração concomitante de um antagonista de angiotensina II tende a reverter o quadro de perda urinária de potássio associada a esses diuréticos.

Farmacocinética

valsartana

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

A farmacocinética da valsartana é linear no intervalo de dosagem testada. Não ocorrem alterações na cinética da 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 apresenta alta taxa de ligação a proteínas séricas (94 a 97%), principalmente à albumina sérica. O volume de distribuição no *steady-state* (estado de equilíbrio) é baixo (cerca de 17 L). O *clearance* (depuração) plasmático é relativamente lento (cerca de 2 L/h), quando comparado com 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 administrado com as refeições, 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. A redução da AUC, entretanto, não se acompanha de redução clinicamente significativa nos efeitos terapêuticos.

hidroclorotiazida

A absorção da hidroclorotiazida, após dose oral, é rápida ($t_{\text{máx}}$ em torno de 2 horas), com absorção similar para as formas farmacêuticas suspensão e comprimidos. As cinéticas de distribuição e de eliminação são descritas, geralmente, por uma função de decaimento biexponencial, com uma meia-vida terminal de 6 a 15 horas.

O aumento da AUC (área sob a curva) na média é linear e proporcional à dose na faixa terapêutica. Não ocorrem alterações na cinética da hidroclorotiazida em administrações repetidas e o acúmulo é mínimo quando administrada em dose única diária.

A biodisponibilidade absoluta da hidroclorotiazida é de 60 a 80% após administração oral, sendo que mais de 95% da dose absorvida são excretados na urina como composto inalterado e cerca de 4% como composto hidrolisado (2-amino-4-cloro-*m*-benzenodisulfonamida).

Tem sido relatado que a administração concomitante com alimentos pode tanto diminuir como aumentar a disponibilidade sistêmica da hidroclorotiazida, comparando-se com a administração em jejum. A magnitude desse efeito é pequena e tem pouca importância clínica.

valsartana + hidroclorotiazida

A disponibilidade sistêmica da hidroclorotiazida é reduzida em cerca de 30% quando o medicamento é administrado com valsartana. A cinética da valsartana não é acentuadamente afetada pela administração concomitante com hidroclorotiazida. Essa interação observada não tem impacto no uso combinado de valsartana e hidroclorotiazida, uma vez que os estudos clínicos têm demonstrado claramente um efeito anti-hipertensivo maior do que o obtido com o medicamento isolado ou com placebo.

Populações de pacientes especiais

Pacientes idosos

Observou-se uma exposição sistêmica à valsartana um pouco maior em indivíduos idosos do que em indivíduos jovens; entretanto, isso demonstrou não ter qualquer significado clínico.

Dados limitados sugerem que o *clearance* (depuração) sistêmico da hidroclorotiazida está reduzido tanto em idosos saudáveis como em idosos hipertensos, comparando-se com voluntários jovens saudáveis.

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dosagem, em pacientes com *clearance* (depuração) de creatinina entre 30 a 70 mL/min.

Não existem dados disponíveis sobre o uso de DIOVAN HCT em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* (depuração) de creatinina < 30 mL/min) ou em pacientes sob diálise. No entanto, a valsartana possui alta taxa de ligação a proteínas séricas, sendo improvável sua remoção por diálise, enquanto que o *clearance* (depuração) da hidroclorotiazida pode ser aumentado pela diálise.

O *clearance* (depuração) renal da hidroclorotiazida dá-se por filtração passiva e secreção

ativa no túbulo renal. Como esperado para um composto excretado quase que exclusivamente pelos rins, a função renal determina efeito acentuado sobre a cinética da hidroclorotiazida (vide “**Contraindicações**”).

Pacientes com insuficiência hepática

Em um estudo farmacocinético realizado em pacientes portadores de distúrbios hepáticos leves (n = 6) a moderados (n = 5), a exposição à valsartana aumentou em aproximadamente duas vezes, quando comparada à de pessoas saudáveis. Não existem dados sobre o uso de valsartana em pacientes com distúrbios graves da função hepática (vide “**Precauções e Advertências**”).

Distúrbios hepáticos não afetam significativamente a farmacocinética da hidroclorotiazida, não sendo necessário qualquer ajuste de dosagem.

Dados de segurança pré-clínicos

Em diversos estudos pré-clínicos de segurança, realizados com várias espécies de animais, com valsartana, com hidroclorotiazida e com a associação dos dois, não houve evidência de toxicidade sistêmica ou em órgãos-alvo. Altas doses de valsartana:hidroclorotiazida (100:31,25 a 600:187,5 mg/kg de peso corpóreo) causaram, em ratos, redução nos parâmetros das células vermelhas do sangue (eritrócitos, hemoglobina e hematócrito) e demonstraram evidências de alterações na hemodinâmica renal (aumento moderado a grave da ureia plasmática, aumento do potássio e do magnésio plasmáticos, aumento leve do volume urinário dos eletrólitos, basofilia tubular de mínima a discreta e hipertrofia da arteríola aferente com a maior dosagem). Em marmotas (doses de 30:9,375 a 400:125 mg/kg), as alterações foram similares, porém, mais acentuadas, particularmente com a maior dosagem, e principalmente nos rins, onde as alterações evoluíram para uma nefropatia com ureia e creatinina elevadas.

Observou-se, também, em ambas as espécies, hipertrofia das células justaglomerulares renais. Considerou-se que todas as alterações foram causadas pela ação farmacológica da associação que é sinérgica (potencialização do efeito cerca de 10 vezes, quando comparado com o da valsartana isolada) e não por ação aditiva produtora de hipotensão prolongada, particularmente em marmotas. Para doses terapêuticas de DIOVAN HCT, em seres humanos, a hipertrofia das células justaglomerulares não parece ter qualquer relevância clínica. Os principais achados pré-clínicos de segurança são atribuídos à ação farmacológica dos compostos, que parecem agir sinergicamente, sem qualquer evidência de interação entre os mesmos compostos. Na prática clínica, a ação dos dois compostos é aditiva e os achados pré-clínicos não demonstram ter qualquer significado clínico.

Não foram realizados testes de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade com a combinação valsartana + hidroclorotiazida, uma vez que não existe evidência de qualquer tipo de interação entre os dois compostos. No entanto, ambos os compostos foram testados individualmente para mutagenicidade, clastogenicidade e carcinogenicidade, com resultados negativos.

INDICAÇÕES

DIOVAN HCT é indicado para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

Considerando que a monoterapia inicial é eficaz em apenas 40% a 50% dos casos, pode-se considerar o uso de associações de fármacos anti-hipertensivos como terapia alternativa para os casos nos quais o efeito anti-hipertensivo da terapia com apenas uma das duas drogas não for suficiente.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida a valsartana, hidroclorotiazida, outras sulfonamidas ou a qualquer um dos excipientes de DIOVAN HCT.

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

Pacientes com insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase.

Anúria e insuficiência renal grave (clearance (depuração) de creatinina < 30 mL/min).

Hipocalemia refratária, hiponatremia e hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Alterações dos eletrólitos séricos

O uso concomitante com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outros medicamentos que aumentem o nível sérico de potássio (heparina, etc.) deve ser realizada com cautela. Tem sido relatada a ocorrência de hipocalemia em pacientes sob tratamento com diuréticos tiazídicos. Portanto, recomenda-se monitorização frequente do potássio sérico.

O tratamento com diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, tem sido associado à hiponatremia e alcalose hipoclorêmica. As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, aumentam a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia.

Depleção de sódio e de 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 terapia com DIOVAN HCT. A depleção de sódio e/ou a hipovolemia devem ser corrigidas antes do início do tratamento com DIOVAN HCT.

Se ocorrer hipotensão, manter o paciente em posição supina e, se necessário, administrar infusão de solução salina fisiológica por via venosa. O tratamento com DIOVAN HCT pode ser reintroduzido assim que a pressão arterial estiver estabilizada.

Estenose arterial renal

O uso de DIOVAN HCT não está estabelecido em pacientes com estenose de artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose em rim único.

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal (clearance (depuração) de creatinina > 30 mL/min).

Insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, sem colestase, não é necessário ajuste de dosagem. Entretanto, DIOVAN HCT deve ser usado com cautela. Problemas hepáticos não alteram significativamente a farmacocinética da hidroclorotiazida.

Lúpus eritematoso sistêmico

Tem sido relatado que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou ativam o lúpus eritematoso sistêmico.

Outros distúrbios metabólicos

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glicose e podem elevar os níveis séricos do colesterol, triglicérides e ácido úrico.

Gravidez e lactação

Devido ao mecanismo de ação dos antagonistas de angiotensina II, o risco para o feto não deve ser excluído. Em exposição do útero a inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (uma classe específica de medicamentos que agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona – SRAA), administrados a gestantes durante o segundo e terceiro trimestres da gestação, houve lesões e morte de feto 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. A exposição intrauterina a diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, está associada com trombocitopenia fetal ou neonatal, e pode ser associada com outras reações adversas que ocorrem em adultos. Houve relatos de aborto espontâneo, oligodrâmnio e disfunção renal no recém-nascido quando a mulher grávida tomou a valsartana inadvertidamente. Como para qualquer medicamento que atue diretamente sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), DIOVAN HCT não deve ser usado durante a gravidez (veja “**Contraindicações**”) 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. Se ocorrer gravidez durante o tratamento, DIOVAN HCT deve

ser descontinuado assim que possível.

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito anti-hipertensivo de DIOVAN HCT pode ser aumentado se o mesmo for administrado concomitantemente a outros fármacos anti-hipertensivos.

O uso concomitante de DIOVAN HCT com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outros medicamentos que possam alterar os níveis de potássio (heparina, etc.) deve ser feito com cautela e os níveis de potássio devem ser frequentemente monitorados.

Tem sido relatado aumento reversível dos níveis séricos de lítio e toxicidade durante o uso de inibidores da ECA e de diuréticos tiazídicos. Não existe experiência com o uso de valsartana e lítio. Portanto, recomenda-se monitoração dos níveis séricos de lítio durante o uso concomitante.

Durante monoterapia com valsartana, não foram observadas interações de significância clínica com os seguintes fármacos: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, anlodipino e glibenclamida.

As seguintes interações medicamentosas potenciais podem ocorrer em função do componente tiazídico de DIOVAN HCT:

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, potencializam a ação de derivados do *curare*.

A administração concomitante de anti-inflamatórios não-esteroides (por exemplo, derivados do ácido salicílico, indometacina) pode enfraquecer a atividade diurética e anti-hipertensiva do componente tiazídico de DIOVAN HCT. A hipovolemia concomitante pode induzir insuficiência renal aguda.

O efeito hipocalêmico dos diuréticos pode ser aumentado por diuréticos depletadores de potássio, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G e derivados do ácido salicílico.

A hipocalcemia ou a hipomagnesemia induzidas por diuréticos tiazídicos podem ocorrer como efeito indesejado, o que favorece a incidência de arritmia cardíaca induzida por digitálicos.

Pode ser necessário o ajuste da dosagem de insulina e/ou de antidiabéticos orais.

A coadministração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol; pode aumentar o risco de efeitos adversos causados por amantadina; pode aumentar o efeito hiperglicêmico do diazóxido e pode reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos (por exemplo, ciclofosfamida e metotrexato) e potencializar seus efeitos mielossupressores.

A biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos pode ser aumentada por agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno), aparentemente em função do decréscimo da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico.

Tem sido relatado na literatura a ocorrência de anemia hemolítica quando do uso concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é diminuída pela colestiramina.

A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou sais de cálcio pode potencializar o aumento do cálcio sérico.

O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e complicações da gota.

Pacientes recebendo concomitantemente hidroclorotiazida com carbamazepina podem desenvolver hiponatremia. Esses pacientes devem ser alertados sobre a possibilidade de ocorrer reações de hiponatemia e devem ser monitorados de acordo.

REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de DIOVAN HCT foi avaliada em mais de 4.300 pacientes. As reações adversas foram, geralmente, de natureza transitória e de leve intensidade.

A tabela de reações adversas abaixo se baseia em três estudos controlados que envolveram 7.616 pacientes. Destes, 4.372 receberam valsartana em combinação com hidroclorotiazida. A incidência total de reações adversas ocorridas com DIOVAN HCT foi similar ao placebo. Todas as reações adversas que ocorreram no grupo tratado com DIOVAN HCT, com incidência igual ou superior a 1%, estão incluídas na tabela a seguir, independentemente de sua relação causal com a medicação do estudo.

Tabela 1

	valsartana/HCTZ (%) N = 4372 [†]	Placebo (%) N = 262
Cefaleia	3,7	14,5
Tontura	3,5	3,8
Nasofaringite [‡]	2,4	1,9
Fadiga	1,6	1,5

<i>Infecção do trato respiratório superior</i>	1,2	3,4
<i>Tosse</i>	1,2	0,8
<i>Diarreia</i>	1,1	1,1
<i>Artralgia</i>	1,0	1,1
<i>Dor nas costas</i>	1,2	2,7

† Inclui todas as associações de valsartana 80 mg, 160 mg e 320 mg com hidroclorotiazida 12,5 mg e 25 mg

‡ Nasofaringite incluindo faringite + rinite

HCTZ = hidroclorotiazida

Outras reações adversas, relatadas com frequência inferior a 1%, incluíram: dor abdominal, dor no abdome superior, ansiedade, artrite, astenia, bronquite, bronquite aguda, dor no peito, tontura postural, dispepsia, dispneia, boca seca, disfunção erétil, gastroenterite, hiperidrose, hipostasia, hipocalcemia, hipotensão, resfriado, insônia, espasmos musculares, tensão muscular, náusea, congestão nasal, dor no pescoço, edema, edema periférico, otite média, dor nas extremidades, palpitações, parestesia, dor faringolaríngea, poliúria, pirexia, congestão sinusal, sinusite, sonolência, torção ligamentar, síncope, taquicardia, tinnitus, infecção do trato urinário, vertigem, infecção viral, visão borrada e distúrbios da visão. Não se estabeleceu se essas reações adversas têm relação causal com a terapia.

Dados de pós-comercialização revelaram casos muito raros de edema angioneurótico, erupção cutânea, prurido e outras reações de hipersensibilidade alérgicas, incluindo doença do soro e vasculite. Também foram relatados casos muito raros de insuficiência renal e mialgia, e vários casos de edema pulmonar induzido por hidroclorotiazida com infiltração granulocítica e deposição de IgG nas membranas alveolares. Edema pulmonar não-cardiogênico pode ser uma reação idiossincrática rara mediada imunologicamente pela hidroclorotiazida.

Dados laboratoriais

Observou-se uma redução de mais de 20% no potássio sérico em 3,7% dos pacientes tratados com DIOVAN HCT, comparando-se com o placebo (3,1%) (vide **“Precauções e Advertências”**).

Nos estudos clínicos controlados, a elevação da creatinina e ureia nitrogenada sanguínea (UNS) ocorreu em 1,9% e 14,7% respectivamente dos pacientes que administram DIOVAN HCT e em 0,4% e 6,3% respectivamente em pacientes que administram placebo.

Foi observada neutropenia em 0,1% dos pacientes tratados com DIOVAN HCT versus 0,4% dos pacientes tratados com placebo.

valsartana

Outras reações adversas relatadas em estudos clínicos com valsartana em monoterapia, independentemente de sua relação causal com o medicamento do estudo foram:

Com frequência inferior a 1%: diminuição da libido, insuficiência renal aguda, aumento

ocasional nos valores da função hepática.

hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida tem sido muito prescrita ao longo dos anos, frequentemente em doses superiores à contida em DIOVAN HCT. As seguintes reações adversas têm sido relatadas em pacientes tratados com diuréticos tiazídicos, em monoterapia, inclusive hidroclorotiazida: **Distúrbios metabólicos e eletrolíticos (vide “Precauções e Advertências”)**.

Outras

Comuns: urticária e outras formas de erupção cutânea, diminuição do apetite, náusea leve e vômitos, hipotensão ortostática, que pode ser agravada pelo álcool, anestésicos ou sedativos e disfunção erétil.

Raras: reação de fotossensibilidade, desconforto abdominal, constipação, diarreia, colestase ou icterícia, arritmia, cefaleia, tonturas, doenças do sono, depressão, parestesia, distúrbios da visão, trombocitopenia, algumas vezes acompanhada de púrpura.

Muito raras: vasculite necrotizante, necrólise epidérmica tóxica, reações cutâneas semelhantes ao lúpus eritematoso, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, pancreatite, leucopenia, agranulocitose, depressão medular, anemia hemolítica, reação de hipersensibilidade, distúrbios respiratórios, inclusive pneumonite e edema pulmonar.

POSOLOGIA

A dose recomendada de DIOVAN HCT é de 1 comprimido uma vez ao dia. Quando clinicamente apropriado pode ser usado 80 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida ou 160 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida ou 320 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida. Quando necessário, 160 mg de valsartana e 25 mg de hidroclorotiazida ou 320 mg de valsartana e 25 mg de hidroclorotiazida pode ser usado. O efeito anti-hipertensivo máximo manifesta-se dentro de 2 a 4 semanas.

Não é necessário ajustar a dosagem em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (*clearance* (depuração) de creatinina > 30 mL/min). Nenhum ajuste de dosagem é necessário para pacientes com insuficiência hepática de origem não biliar leve a moderada e sem colestase (vide “**Precauções e Advertências**”).

A segurança e a eficácia de DIOVAN HCT em crianças não foram estabelecidas.

Pacientes idosos: não é necessário ajuste de dose (vide “**Farmacocinética**”).

SUPERDOSE

A superdose com a valsartana pode resultar em acentuada hipotensão que pode levar a uma depressão do nível de consciência, colapso do sistema circulatório e/ou choque. Se a ingestão foi recente, deve-se induzir vômito, do contrário, o tratamento usual seria a infusão

intravenosa de solução salina fisiológica.

A valsartana não pode ser removida por hemodiálise, por sua forte ligação com as proteínas plasmáticas; porém, o *clearance* (depuração) da hidroclorotiazida será aumentado pela diálise.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Mantenha o produto dentro da sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C) e proteger da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0097

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF- SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

Embalado por:

Novartis Biociências S.A., Taboão da Serra, Brasil: comprimidos revestidos de 80/12,5 mg, 160/12,5 mg e 160/25 mg.

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça: comprimidos revestidos de 320/12,5 mg e 320/25 mg.

Importado por: Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3
Taboão da Serra - SP
CNPJ: 56.994.502/0098-62 – Indústria Brasileira

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

BPI 26/01/09 + MS 17/09/07 (2008-PSB/GLC-0169-s)

