

DIOVAN® TRIPLO

valsartana + hidroclorotiazida + besilato de anlodipino

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de valsartana + hidroclorotiazida de 160/12,5 mg ou 160/25 mg. Comprimidos de besilato de anlodipino de 5 mg ou 10 mg. Embalagem contendo 28 comprimidos revestidos de valsartana + hidroclorotiazida e 28 comprimidos de besilato de anlodipino.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

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

Cada comprimido de anlodipino contém 5 mg ou 10 mg de anlodipino na forma de besilato de anlodipino.

Excipientes: celulose microcristalina, hidrogenofosfato de cálcio anidro, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como este medicamento funciona?

O DIOVAN TRIPLO contém um bloqueador de receptor de angiotensina II, um diurético e um bloqueador do canal de cálcio, que ajudam a controlar a pressão alta. A angiotensina II é uma substância do corpo que causa a constrição dos vasos, causando assim o aumento da pressão arterial. A valsartana no DIOVAN TRIPLO bloqueia o efeito da angiotensina II. Como resultado, os vasos sanguíneos relaxam e a pressão arterial diminui. Os diuréticos reduzem a quantidade de sal e água do corpo por meio do aumento do fluxo de urina. O uso prolongado ajuda a reduzir e controlar a pressão arterial. O anlodipino no DIOVAN TRIPLO bloqueia a passagem normal do cálcio para o interior dos músculos do coração e das artérias. O mecanismo de ação deste medicamento deve-se ao efeito relaxante direto sobre estes músculos com a dilatação das pequenas artérias (arteríolas) e, desta maneira, reduzindo a resistência ao trabalho do coração e a pressão arterial. O anlodipino também parece dilatar a artérias do coração, melhorando a oxigenação do coração e os sintomas de isquemia miocárdica (do coração).

O anlodipino interfere no movimento do cálcio para dentro das células cardíacas e da musculatura dos vasos sanguíneos. Como resultado dessa ação, o anlodipino relaxa os vasos sanguíneos que irrigam o coração e o resto do corpo, aumentando a quantidade de sangue e oxigênio para o coração, reduzindo a

sua carga de trabalho e, por relaxar os vasos sanguíneos, permite que o sangue passe através deles mais facilmente.

Por que este medicamento foi indicado?

O DIOVAN TRIPLLO é usado para tratar a pressão alta. A pressão alta aumenta a carga de trabalho do coração e das artérias. Se esta carga de trabalho continua por muito tempo, pode prejudicar os vasos do cérebro, coração e rins, e pode resultar num derrame, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal. A pressão alta aumenta o risco de ataques cardíacos. Diminuindo a sua pressão a níveis normais, há uma redução nos riscos de desenvolver essas doenças.

Quando não devo usar este medicamento?

Você pode tomar DIOVAN TRIPLLO somente após passar por uma consulta médica. O DIOVAN TRIPLLO pode não ser adequado para todos os pacientes. Siga corretamente as orientações do seu médico.

Não tome DIOVAN TRIPLLO:

- Se você teve qualquer reação alérgica ou não comum à valsartana ou à hidroclorotiazida ou às sulfonamidas relacionadas ou a qualquer outro componente deste produto listado no começo desta bula. Se você não tem certeza de quais drogas deve evitar, pergunte ao seu médico ou farmacêutico;
- Se você tem doenças graves do fígado ou rins;
- Se você tem níveis muito baixos de potássio ou sódio no sangue, ou se tiver níveis muito altos de cálcio no sangue apesar do tratamento;
- Se você tem gota;
- Se você estiver grávida;
- Se você teve qualquer reação alérgica ou não comum às diidropiridinas (classe de medicamentos a que pertence o anlodipino), ao anlodipino ou a qualquer outro componente deste produto listado no começo desta bula.
- Se você tem insuficiência hepática, o anlodipino deve ser administrado com cuidado.
- Insuficiência cardíaca: se você tem insuficiência cardíaca de origem não isquêmica (ou seja, não relacionada a fluxo de sangue reduzido), o anlodipino deve ser administrado com cuidado. Para indivíduos com insuficiência cardíaca, existe um aumento do número de casos de edema (acúmulo de líquido) pulmonar.

Tome cuidados especiais com DIOVAN TRIPLLO:

Assegure-se de informar ao seu médico se tem ou já teve:

- Doença do fígado ou rim;
- Diabetes (nível alto de açúcar no sangue);
- Febre, erupção cutânea e dor nas juntas que podem ser sinais de lupus eritematoso (ou histórico desta doença);
- Baixos níveis de potássio no sangue;
- Altos níveis de colesterol no sangue;

- Estiver sofrendo de vômitos ou diarreia, ou tomando altas doses de um diurético;
- Se você estiver amamentando

Se qualquer um desses casos se aplica a você, informe seu médico antes de tomar DIOVAN TRIPLLO.

Tomando DIOVAN TRIPLLO com alimentos ou bebidas:

Você pode tomar DIOVAN TRIPLLO com ou sem alimentos. Evite álcool até você conversar com seu médico. O álcool pode fazer sua pressão cair mais e/ou aumentar a possibilidade de tontura ou desmaios.

Idosos (com 65 anos ou mais):

Você também pode usar o DIOVAN TRIPLLO se tiver 65 anos ou mais.

Crianças e adolescentes (menores de 18 anos):

Não há experiência com DIOVAN TRIPLLO em crianças.

Não é recomendado o uso dos comprimidos de besilato de anlodipino em crianças.

Mulheres grávidas:

Não tome DIOVAN TRIPLLO se estiver grávida. O uso de medicamentos similares pode causar sérios danos ao feto. No entanto, é importante verificar com seu médico imediatamente se você estiver pensando que pode engravidar ou estiver planejando engravidar.

A segurança do anlodipino na gravidez não está estabelecida. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Mães que estão amamentando:

Também não é recomendável tomar DIOVAN TRIPLLO enquanto estiver amamentando. O componente diurético do DIOVAN TRIPLLO pode reduzir a quantidade de leite.

A segurança do anlodipino na amamentação não está estabelecida. Portanto, não utilize DIOVAN TRIPLLO durante a amamentação sem orientação médica.

Se você estiver amamentando, informe seu médico.

Dirigir e operar máquinas:

Assim como outros medicamentos usados para tratar a pressão alta. DIOVAN TRIPLLO pode causar efeitos como tontura ou desmaio em alguns pacientes. Então, antes de dirigir um veículo, usar alguma máquina ou realizar outras atividades que requeiram concentração, assegure-se de que você sabe como reage aos efeitos de DIOVAN TRIPLLO.

Tomando outros medicamentos com DIOVAN TRIPLLO:

Valsartana + Hidroclorotiazida

Informe ao seu médico ou farmacêutico se você está fazendo ou fez uso de algum outro medicamento recentemente. Lembre-se também daqueles que não foram receitados pelo seu médico. Pode ser que seja necessário mudar a dose, tomar outras precauções, ou em alguns casos parar de tomar um dos medicamentos. Isto se aplica tanto para os medicamentos receitados como para os não receitados, especialmente:

- Medicamentos usados para abaixar a pressão;
- Medicamentos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio;

- Lítio, um medicamento usado para tratar algumas condições psicológicas;
- Medicamentos usados para aliviar a dor ou inflamações, especialmente os agentes antiinflamatórios não-esteroidais;
- Medicamentos a base de cortisona, esteroidais;
- Digoxina (um medicamento para o coração);
- Insulina ou medicamentos antidiabéticos tomados por via oral;
- Colestiramina ou colestipol, resinas usadas principalmente para tratar altos níveis de lipídios no sangue;
- Vitamina D e sais de cálcio;
- Carbamazepina (um medicamento usado para tratar epilepsia, desordens bipolares, neuralgia e outras condições).

Anlodipino

O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, antiinflamatórios não-esteróides, antibióticos e hipoglicemiantes orais.

Foi demonstrado em estudos que o anlodipino não afeta a ligação da digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina às proteínas sanguíneas.

A cimetidina, suco de *grapefruit*, antiácidos contendo alumínio e magnésio e sildenafil não interferem com o anlodipino. Da mesma forma, o anlodipino não interfere na ação da atorvastatina, digoxina, etanol (álcool), varfarina e ciclosporina.

A interação com testes laboratoriais é desconhecida.

Utilize DIOVAN TRIPLLO apenas pela via de administração indicada, ou seja, somente pela via oral.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao médico se está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Como devo usar este medicamento?

O DIOVAN TRIPLLO está disponível em comprimidos revestidos em 5 concentrações:

DIOVAN TRIPLLO (160/12,5 mg + 5 mg): os comprimidos revestidos de valsartana + hidroclorotiazida (160/12,5 mg) contêm 160 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida. São comprimidos revestidos ovalóides, não divisíveis, medindo aproximadamente 15,2 mm x 6,2 mm e 4,4 mm de espessura e pesa aproximadamente 312 mg. Os comprimidos são coloridos de vermelho escuro e são gravados de um lado com HHH e do outro lado de CG. Os comprimidos de anlodipino 5 mg são de cor branca, arredondados, com linha divisória em um dos lados e plano no outro lado.

DIOVAN TRIPLLO (160/12,5 mg + 10 mg): os comprimidos revestidos de valsartana + hidroclorotiazida (160/12,5 mg) contêm 160 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida. São comprimidos revestidos ovalóides, não divisíveis, medindo aproximadamente 15,2 mm x 6,2 mm e 4,4 mm de espessura e pesa aproximadamente 312 mg. Os comprimidos são coloridos de vermelho escuro e são gravados de um

lado com HHH e do outro lado de CG. Os comprimidos de anlodipino 10 mg são de cor branca, arredondados, com linha divisória em um dos lados e plano no outro lado.

DIOVAN TRIPLLO (160/25 mg + 5 mg): os comprimidos revestidos de valsartana + hidroclorotiazida (160/25 mg) contêm 160 mg de valsartana e 25 mg de hidroclorotiazida. São comprimidos revestidos ovalóides, não divisíveis, medindo aproximadamente 14,2 mm x 5,7 mm e 4,5 mm de espessura e pesa aproximadamente 310 mg. Os comprimidos são coloridos de marrom alaranjado e são gravados de um lado com HXH e do outro lado de NVR. Os comprimidos de anlodipino 5 mg são de cor branca, arredondados, com linha divisória em um dos lados e plano no outro lado.

DIOVAN TRIPLLO (160/25 mg + 10 mg): os comprimidos revestidos de valsartana + hidroclorotiazida (160/25 mg) contêm 160 mg de valsartana e 25 mg de hidroclorotiazida. São comprimidos revestidos ovalóides, não divisíveis, medindo aproximadamente 14,2 mm x 5,7 mm e 4,5 mm de espessura e pesa aproximadamente 310 mg. Os comprimidos são coloridos de marrom alaranjado e são gravados de um lado com HXH e do outro lado de NVR. Os comprimidos de anlodipino 10 mg são de cor branca, arredondados, com linha divisória em um dos lados e plano no outro lado.

Pacientes que têm pressão alta freqüentemente não percebem nenhum sinal deste problema. Muitos podem se sentir normal. É muito importante que você tome seu medicamento exatamente conforme a orientação do seu médico e consulte seu médico mesmo que esteja se sentindo bem.

Siga corretamente as orientações do seu médico. Não exceda a dose recomendada.

O DIOVAN TRIPLLO é somente de uso oral.

Seu médico lhe dirá exatamente quantos comprimidos de DIOVAN TRIPLLO você terá que tomar. Dependendo da sua resposta ao tratamento, seu médico pode sugerir uma dose mais alta ou mais baixa.

A dose de inicial recomendada de DIOVAN TRIPLLO para o tratamento da hipertensão é de DIOVAN TRIPLLO (160/12,5 mg + 5 mg) uma vez ao dia. Nos pacientes que não apresentarem controle adequado da pressão arterial com a dose inicial diária recomendada, esta pode ser aumentada para DIOVAN TRIPLLO (160/12,5 mg + 10 mg) ou DIOVAN TRIPLLO (160/25 mg + 5 mg) ou DIOVAN TRIPLLO (160/25 mg + 10 mg), uma vez ao dia.

Os comprimidos de valsartana + hidroclorotiazida e de besilato de anlodipino devem ser engolidos inteiros, sem mastigar, com líquido. Não devem ser partidos para se tomar metade da dose.

Valsartana + hidroclorotiazida

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 TRIPLLO em crianças não foi estabelecida.

Anlodipino

Uso em Pacientes Idosos: não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos. As mesmas orientações dadas aos adultos jovens devem ser seguidas para os pacientes idosos.

Uso em Crianças: a eficácia e segurança do anlodipino não foram estabelecidas em crianças.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática: a administração de anlodipino deve ser feita com cuidado (vide “Advertências”).

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal: o anlodipino pode ser empregado em tais pacientes nas doses habituais. O anlodipino não é dialisável.

COMO USAR

Os comprimidos de DIOVAN TRIPL0 devem ser ingeridos com quantidade de líquido suficiente para deglutição, com ou sem alimentos.

Não mude a dose ou pare o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Você pode tomar DIOVAN TRIPL0 com ou sem alimentos. Engula os comprimidos com um copo de água.

Seu médico lhe dirá exatamente por quanto tempo você precisa tomar o medicamento.

Caso você esqueça de tomar DIOVAN TRIPL0 no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento em dobro para compensar doses esquecidas.

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

É importante que o médico acompanhe seu progresso em consultas regulares para assegurar-se de que o medicamento está funcionando adequadamente.

Pode ser necessário de tempos em tempos medir a quantidade de potássio ou outros minerais no seu sangue, especialmente se você estiver acima de 65 anos, ou tiver algum tipo de doença dos rins, fígado e coração, ou estiver tomando suplementos de potássio. Seu médico o aconselhará sobre isto.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Efeitos quando o tratamento com DIOVAN TRIPL0 é interrompido:

Parar o tratamento com DIOVAN TRIPL0 pode fazer com que sua doença piore. Não pare de tomar este medicamento a menos que seja orientado por seu médico.

Valsartana + hidroclorotiazida

Possíveis reações adversas:

Como qualquer medicamento, DIOVAN TRIPL0 pode causar reações indesejadas (reações adversas) em algumas pessoas além dos seus efeitos benéficos. Algumas dessas reações indesejadas podem ser similares aos sintomas causados pela sua condição médica específica; outras podem nem ser reações, não estando relacionadas ao tratamento.

Algumas reações raras ou muito raras podem ser sérias:

Dor de garganta; febre; ou frio (sinais de distúrbios do sangue); olhos ou pele amarelados (icterícia); falta de sensibilidade ou formigamento nas mãos; pés ou lábios; sangramento anormal ou contusões (sinais

de trombocitopenia); visão borrada; batimentos cardíacos irregulares; dor abdominal com náusea, vômitos ou febre (sinal de pancreatite); inflamação dos vasos com ou sem dor (sinal de vasculite necrótica); erupções cutâneas bolhosas; problemas de respiração (sinais de pneumonite e edema pulmonar); reações alérgicas (inchaço da face, pálpebras, lábios) e disfunção renal (distúrbio da função renal).

Se você tiver qualquer um desses sintomas, informe seu médico imediatamente.

Outras possíveis reações adversas são:

Dor de cabeça; tontura ou tontura ao ficar em pé quando levantar da posição deitada ou sentada; desmaio; desconforto estomacal; cansaço ou fraqueza anormal (algumas vezes sinais de perda de potássio); perda de apetite; erupção cutânea ou coceira; sensibilidade aumentada da pele à luz solar; dor muscular; dificuldade de ereção ou perda de interesse sexual; vômito; náusea; dor nas costas ou de estômago; constipação; dor nas juntas; sintomas de gripe ou resfriado; tosse seca; vertigem (sensação de rodar), erupção cutânea; distúrbios do sono.

Se qualquer um desses sintomas afetar gravemente você, informe seu médico.

Se você notar qualquer outro sintoma não listado acima, verifique com seu médico.

Anlodipino

O besilato de anlodipino pode causar dor de cabeça, inchaço, cansaço, sonolência, náusea, dor abdominal, vermelhidão (rubor), palpitações e tontura.

O besilato de anlodipino é bem tolerado. Em estudos clínicos envolvendo pacientes com hipertensão ou angina, os efeitos colaterais mais comumente observados foram:

Sistema nervoso autônomo: rubor (vermelhidão da face e do pescoço).

Geral: fadiga.

Cardiovascular, Geral: edema (inchaço).

Sistema nervoso central e periférico: tontura e dor de cabeça.

Gastrointestinal: dor abdominal e náusea.

Ritmo/Freqüência cardíaca: palpitações.

Psiquiátrico: sonolência.

Nestes estudos clínicos não foram observadas anormalidades nos testes laboratoriais relacionados ao anlodipino.

Os efeitos colaterais menos comumente observados com o uso do produto no mercado incluem:

Sistema nervoso autônomo: boca seca, sudorese (transpiração) aumentada.

Geral: astenia (fraqueza), dor nas costas, mal-estar, dor, aumento ou diminuição de peso.

Cardiovascular, geral: hipotensão (diminuição da pressão sanguínea), síncope (desmaio).

Sistema nervoso central e periférico: hipertonia (aumento do tônus muscular), hipoestesia (diminuição de várias formas de sensibilidade), parestesia (sensação anormal como ardor, formigamento, coceira e percebidos na pele e sem motivo aparente), neuropatia periférica (alterações degenerativas não-inflamatórias dos nervos), tremor.

Endócrino: ginecomastia (desenvolvimento excessivo das glândulas mamárias em homens).

Gastrointestinal: função intestinal alterada, dispepsia (incluindo gastrite – má digestão, incluindo inflamação no estômago), hiperplasia gengival (aumento anormal do número de células da gengiva), pancreatite (inflamação do pâncreas), vômito.

Metabólico/nutricional: hiperglicemia (aumento da taxa de glicose no sangue).

Músculo-esquelético: artralgia (dor articular), cãibra muscular, mialgia (dor muscular).

Hematológico: púrpura (extravasamento de sangue para fora dos capilares da pele ou mucosa formando manchas), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue; as plaquetas participam no processo de coagulação do sangue).

Psiquiátrico: impotência, insônia, mudanças no humor.

Respiratório: tosse, dispnéia (dificuldade em respirar), rinite.

Pele/anexos: alopecia (queda de cabelos), descoloração da pele, urticária (erupção cutânea, geralmente de origem alérgica, que causa coceira).

Sentidos especiais: alteração de paladar, ruído no ouvido.

Urinário: aumento na frequência urinária, distúrbios miccionais, noctúria (necessidade de urinar freqüentemente à noite).

Vascular (extracardíaco): vasculite (inflamação da parede de um vaso).

Visão: distúrbios visuais.

Células brancas do sangue/sistema reticuloendotelial: leucopenia (redução de leucócitos do sangue; os leucócitos são células que participam no processo de defesa imunológica do organismo).

Raramente foram observadas reações alérgicas, incluindo prurido (coceira), *rash* (erupções cutâneas), angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas geralmente de origem alérgica) e eritema multiforme (erupção aguda na pele de vesículas de aspectos variados).

Foram raramente relatados casos de hepatite, icterícia (deposição de pigmentos biliares na pele dando uma cor amarela intensa) e elevações da enzima hepática, a maioria compatível com colestase (parada ou dificuldade da excreção da bile). Alguns casos graves requerendo hospitalização foram relatados em associação ao uso do anlodipino. Em muitos casos, não se sabe se foram realmente devidos ao anlodipino.

O anlodipino, assim como outros medicamentos que agem bloqueando os canais de cálcio pode, raramente, apresentar efeitos colaterais que não são diferentes das que ocorrem com pacientes hipertensos ou com angina que não são tratados: infarto do miocárdio, arritmia, incluindo bradicardia (diminuição do ritmo cardíaco), taquicardia ventricular (aceleração do ritmo cardíaco), fibrilação atrial (as fibras do miocárdio contraem-se rápida e desordenadamente produzindo um movimento de tremulação da parede atrial) e dor torácica.

Terapia tripla (valsartana + hidroclorotiazida + anlodipino)

Comum: Edema

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para a comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?***Valsartana + Hidroclorotiazida***

Se você tiver tontura grave e/ou desmaios, cansaço anormal, fraqueza ou câimbras musculares, batimentos irregulares, dor de cabeça, sonolência ou náusea procurar auxílio médico imediato.

Anlodipino

Se você tomar uma dose excessiva de anlodipino, pode ocorrer uma grande vasodilatação periférica e possível taquicardia reflexa (batimento rápido do coração). Em função dessa vasodilatação poderá surgir hipotensão prolongada e acentuada, incluindo choque (queda importante da pressão) com resultado fatal. A administração de carvão ativado imediatamente ou até 2 horas depois com o objetivo de reduzir a absorção da anlodipino é uma medida inicial que pode ajudar significativamente. Dependendo do caso, o médico pode proceder a uma lavagem gástrica. A hipotensão devido à superdose de anlodipino requer medida ativa de suporte cardiovascular, incluindo monitoração freqüente das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, atenção para o volume de fluido circulante e eliminação urinária. O médico poderá administrar um vasoconstritor para recuperação do tônus vascular e pressão sangüínea. Outras medidas poderão ser tomadas pelo médico como a administração de gluconato de cálcio intravenoso para reversão dos efeitos bloqueadores do canal de cálcio. Uma vez que o anlodipino se liga às proteínas plasmáticas, a diálise não constitui um benefício.

Caso ocorra superdose do medicamento, procure auxílio médico imediatamente.

Onde e como devo guardar este medicamento?

- Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).
- Guarde seus comprimidos na sua embalagem original, até o uso total do medicamento.
- Não tome DIOVAN TRIPLo após a data de validade impressa no cartucho.
- Não use nenhuma embalagem de DIOVAN TRIPLo se estiver danificada ou que mostre algum sinal de adulteração.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Farmacodinâmica*****Valsartana + Hidroclorotiazida***

O hormônio ativo do SRAA é a angiotensina II, formada a partir da angiotensina I pela enzima conversora da angiotensina (ECA). 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 Angiotensina I 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 angiotensina I em angiotensina II e degrada a bradicinina. Nenhuma potencialização de efeitos colaterais relacionados a 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 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 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.

Anlodipino

O anlodipino é um inibidor do influxo do íon de cálcio (bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana do íon cálcio para o interior da musculatura lisa cardíaca e vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensiva deve-se ao efeito relaxante direto na musculatura vascular lisa. O mecanismo preciso pelo qual o anlodipino alivia a angina não está completamente definido, mas reduz o grau de isquemia total pelas duas seguintes ações:

- dilata as arteríolas periféricas e, desta maneira, reduz a resistência periférica total (pós-carga) contra o trabalho cardíaco. Uma vez que a frequência cardíaca permanece estável, esta redução de carga diminui o consumo de energia miocárdica e a necessidade de oxigênio.

- o mecanismo de ação também envolve, provavelmente, a dilatação das artérias coronárias principais e arteríolas coronárias, em regiões normais e isquêmicas. Esta dilatação aumenta a liberação de oxigênio no miocárdio em pacientes com espasmo coronariano arterial (angina de Prinzmetal ou angina variante) e abranda a vasoconstrição coronariana induzida pelo fumo.

Em pacientes com hipertensão, a dose única diária proporciona reduções clinicamente significantes na pressão sanguínea durante o intervalo de 24 horas, tanto nas posições supina quanto do indivíduo em pé. Devido ao lento início de ação, a hipotensão aguda não constitui uma característica da administração de anlodipino.

Em pacientes com angina, a administração de dose única diária de anlodipino aumenta o tempo total de exercício, tempo de início da angina e tempo para atingir 1 mm de depressão no segmento ST, além de diminuir a frequência de crises anginosas e o consumo de comprimidos de nitroglicerina.

Os estudos *in vitro* demonstraram que cerca de 97,5% do anlodipino circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

O anlodipino não foi associado a qualquer efeito metabólico adverso ou alteração nos lípidos plasmáticos, sendo adequada para uso em pacientes com asma, diabetes e gota.

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 < 1h 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 – 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 litros/h), quando comparado com a circulação sanguínea hepática (cerca de 30 litros/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 h), 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 – 15 horas.

O aumento de concentração média na área sob a curva é linear e dose-proporcional 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 – 80% após administração oral, com > 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 a droga é administrada 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 a 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 – 70 mL/min.

Não existem dados disponíveis sobre o uso de valsartana + hidroclorotiazida 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 “**Contra-indicações**”).

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.

Anlodipino

- Absorção

Após administração oral de doses terapêuticas, o anlodipino é bem absorvido com picos plasmáticos entre 6 e 12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%. O volume de distribuição é de aproximadamente 21 L/kg. A absorção não é alterada pela ingestão de alimentos.

- Metabolismo/Eliminação

A meia-vida de eliminação terminal plasmática é de cerca de 35 a 50 horas, o que é consistente com a dose única diária. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio (*steady-state*) são obtidos após 7-8 dias de doses consecutivas. O anlodipino é amplamente metabolizado no fígado em metabólitos inativos, com 10% do fármaco inalterado e 60% dos metabólitos excretados na urina.

Uso em Pacientes Idosos

O tempo para alcançar o pico de concentração plasmática do anlodipino é similar para indivíduos jovens e idosos. Em pacientes idosos, o *clearance* tende a estar diminuído, resultando em aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia-vida de eliminação plasmática. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia-vida de eliminação ocorreram conforme o esperado para pacientes com a idade do grupo estudado.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de segurança pré-clínicos

Valsartana + Hidroclorotiazida

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 uréia 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 uréia 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 do valsartana isolado) e não por ação aditiva produtora de hipotensão prolongada, particularmente em marmotas. Para doses terapêuticas da valsartana + hidroclorotiazida, 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.

Anlodipino

- Carcinogênese

Ratos e camundongos tratados com anlodipino na dieta por 2 anos, em concentrações calculadas para fornecer níveis de dose diária de 0,5; 1,25 e 2,5 mg/kg/dia, não demonstraram nenhuma evidência de carcinogenicidade. A dose mais alta (similar no caso de camundongos, e o dobro* no caso ratos, à dose clínica máxima recomendada de 10 mg na base de mg/m²) estava próxima à dose máxima tolerada por camundongos, mas não por ratos.

- Mutagênese

Estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados ao fármaco, mesmo em níveis de genes ou cromossomos.

- Distúrbios da Fertilidade

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas por 14 dias antes da reprodução) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para humanos - 10 mg - na base de mg/m²).

*baseada em um paciente com peso de 50 kg.

Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Estudos hemodinâmicos e estudos clínicos controlados baseados na resposta ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA II a IV, demonstraram que o anlodipino não levou a uma deterioração clínica quando avaliada em relação à tolerância ao exercício, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo placebo controlado (PRAISE) para avaliar pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV recebendo digoxina, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) demonstrou que o anlodipino não leva a um aumento no risco da mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas em pacientes com insuficiência cardíaca.

Em um estudo placebo-controlado com anlodipino, de acompanhamento de longo prazo (PRAISE-2), em pacientes com insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV, sem sintomas clínicos ou sinais sugestivos de doença isquêmica pré-existente, em doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, o anlodipino não teve qualquer efeito na mortalidade total ou cardiovascular. Nesta mesma população, o

fármaco foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir qualquer diferença significativa na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparada ao placebo.

INDICAÇÕES

DIOVAN TRIPLO é indicado para o tratamento da hipertensão em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com a valsartana associada à hidroclorotiazida ou com a valsartana associada ao besilato de anlodipino.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida a valsartana, hidroclorotiazida, anlodipino, dihidropiridinas ou a qualquer um dos excipientes de DIOVAN TRIPLO.

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)

Hipocalcemia refratária, hiponatremia e hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Modo de usar (vide “**Posologia**”).

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

Os comprimidos de besilato de anlodipino devem ser engolidos inteiros, sem mastigar, com líquido. Os comprimidos não devem ser fracionados para se tomar metade da dose.

A alimentação não interfere com a ação deste medicamento, podendo o mesmo ser ingerido juntamente com alimentos.

Administrar por via oral.

POSOLOGIA:

Pacientes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com a valsartana associada à hidroclorotiazida ou com a valsartana associada ao besilato de anlodipino, podem ter seu tratamento mudado para DIOVAN TRIPLO.

A dose de inicial recomendada de DIOVAN TRIPLO para o tratamento da hipertensão é de DIOVAN TRIPLO (160/12,5 mg + 5 mg) uma vez ao dia. Nos pacientes que não apresentarem controle adequado da pressão arterial com a dose inicial diária recomendada, esta pode ser aumentada para DIOVAN TRIPLO (160/12,5 mg + 10 mg) ou DIOVAN TRIPLO (160/25 mg + 5 mg) ou DIOVAN TRIPLO (160/25 mg + 10 mg), uma vez ao dia.

O efeito anti-hipertensivo máximo da valsartana + hidroclorotiazida manifesta-se dentro de 2 a 4 semanas.

Valsartana + hidroclorotiazida

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 da valsartana + hidroclorotiazida em crianças não foi estabelecida.

Anlodipino

Não é necessário ajuste de dose de anlodipino na administração concomitante com diuréticos tiazídicos, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Uso em Pacientes Idosos

O anlodipino utilizado em doses semelhantes em idosos e jovens é igualmente bem tolerado. Desta maneira, são recomendados os regimes posológicos habituais.

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia do anlodipino em crianças não foi estabelecida.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Assim como todos os antagonistas de cálcio, a meia-vida do anlodipino é prolongada em pacientes com insuficiência hepática e as recomendações posológicas neste caso não estão estabelecidas. Portanto, o fármaco deve ser administrado com cautela nestes pacientes (vide “Precauções e Advertências”).

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

O anlodipino pode ser empregado em tais pacientes nas doses habituais. Alterações nas concentrações plasmáticas do anlodipino não estão relacionadas ao grau de insuficiência renal. O anlodipino não é dialisável.

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar DIOVAN TRIPLLO no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Valsartana + hidroclorotiazida

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 freqüente do potássio sérico.

O tratamento com diuréticos tiazídicos tem sido associado à hiponatremia e alcalose hipoclorêmica. Os tiazídicos 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

valsartana + hidroclorotiazida. A depleção de sódio e/ou a hipovolemia devem ser corrigidas antes do início do tratamento com valsartana + hidroclorotiazida.

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

Estenose arterial renal

O uso de valsartana + hidroclorotiazida 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, valsartana + hidroclorotiazida deve ser usado com cautela. Problemas hepáticos não alteram significativamente a farmacocinética da hidroclorotiazida.

Lupus eritematoso sistêmico

Tem sido relatado que os diuréticos tiazídicos exacerbam ou ativam o lupus eritematoso sistêmico.

Outros distúrbios metabólicos

Os diuréticos tiazídicos 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), administrados a gestantes durante o segundo e terceiro trimestres da gestação, houve lesões e morte de feto em desenvolvimento. A exposição intra-uterina a diuréticos tiazídicos 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 droga que atue diretamente sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), valsartana + hidroclorotiazida não deve ser usado durante a gravidez ou lactação. Se ocorrer gravidez durante o tratamento, valsartana + hidroclorotiazida 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 valsartana + hidroclorotiazida 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. A experiência clínica com besilato de anlodipino indica que é improvável o comprometimento da habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Anlodipino

Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Em um estudo placebo-controlado de longo prazo com anlodipino (PRAISE-2) em pacientes com insuficiência cardíaca III-IV-NYHA de etiologia não isquêmica, o fármaco foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir nenhuma diferença significativa na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparado com o placebo (vide “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas”).

Insuficiência hepática

Assim como todos os antagonistas de cálcio, a meia-vida do anlodipino é prolongada em pacientes com insuficiência hepática e as recomendações posológicas neste caso não estão estabelecidas. Portanto, o fármaco deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

Gravidez e lactação

A segurança do anlodipino na gravidez humana ou lactação não está estabelecida. O anlodipino não demonstrou toxicidade em estudos reprodutivos em animais, a não ser atraso do parto e prolongamento do trabalho de parto em ratos, em níveis de dose cinquenta vezes superiores à dose máxima recomendada em humanos. Desta maneira, o uso na gravidez é recomendado apenas quando não existir alternativa mais segura e quando a doença por si só acarreta risco maior para a mãe e para o feto.

O besilato de anlodipino é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em idosos: as mesmas orientações dadas aos adultos jovens devem ser seguidas pelos os pacientes idosos (vide “Características Farmacológicas – Uso em Pacientes Idosos”).

Uso em crianças: a segurança e eficácia do anlodipino não foram estabelecidas para pacientes pediátricos.

Uso durante a gravidez e lactação: a segurança da anlodipino na gravidez ou lactação não está estabelecida. Desta maneira, o uso na gravidez é recomendado apenas quando não existir alternativa mais segura e quando a doença por si só acarreta risco maior para a mãe e para o feto (vide “Advertências”).

Uso na insuficiência hepática: a administração de anlodipino a esses pacientes deve ser feita com cuidado (vide “Advertências”).

Uso na insuficiência cardíaca: vide “Resultados de Eficácia – Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca”.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Valsartana + hidroclorotiazida

O uso concomitante de valsartana +hidroclorotiazida com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outras drogas que possam alterar os níveis de potássio (heparina, etc.) deve ser feito com cautela e os níveis de potássio devem

ser freqüentemente 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 TRIPLLO:

Os diuréticos tiazídicos potencializam a ação de derivados do curare.

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

O efeito hipocalêmico dos diuréticos pode ser aumentado por diuréticos depletos de potássio, corticosteróides, 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 co-administração de diuréticos tiazídicos 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 drogas citotóxicas (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 é diminuída pela colestiramina.

A administração de diuréticos tiazídicos 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 hidroclorotiazida concomitantemente com carbamazepina podem desenvolver hiponatremia. Estes pacientes devem, portanto, serem aconselhados sobre a possibilidade de reações hiponatrêmicas, e devem ser monitoradas adequadamente.

Anlodipino

O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, antiinflamatórios não-esteróides, antibióticos e hipoglicemiantes orais.

Dados *in vitro* de estudos com plasma humano indicam que o anlodipino não afeta a ligação às proteínas dos fármacos testados (digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina).

Estudos especiais: efeito de outros agentes sobre o anlodipino

Cimetidina: a co-administração de anlodipino com cimetidina não alterou a farmacocinética do anlodipino.

Suco de *grapefruit*: a co-administração de 240 mL de suco de *grapefruit* com uma dose única oral de 10 mg de anlodipino em 20 voluntários sadios não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino.

Alumínio/magnésio (**antiácido**): a co-administração de um antiácido à base de alumínio/magnésio com uma dose única de anlodipino não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino.

Sildenafil: uma dose única de 100 mg de sildenafil em indivíduos com hipertensão não produziu efeito nos parâmetros farmacocinéticos do anlodipino. Quando o anlodipino e a sildenafil foram usados em combinação, cada agente, independentemente, exerceu seu efeito próprio na diminuição da pressão sanguínea.

Estudos especiais: efeito do anlodipino sobre outros agentes

Atorvastatina: a co-administração de doses múltiplas de 10 mg de anlodipino e 80 mg de atorvastatina não resultou em qualquer mudança significativa nos parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio (*steady state*) da atorvastatina.

Digoxina: a co-administração de anlodipino e digoxina não alterou os níveis séricos ou o *clearance* renal de digoxina nos voluntários sadios.

Etanol (álcool): dose única e doses múltiplas de 10 mg de anlodipino não tiveram efeito significativo na farmacocinética do etanol.

Varfarina: a co-administração de anlodipino e varfarina não alterou o tempo de resposta de protombina da varfarina.

Ciclosporina: os estudos farmacocinéticos com ciclosporina demonstraram que o anlodipino não altera significativamente a farmacocinética da ciclosporina.

Interações medicamento/Testes laboratoriais: desconhecidas.

REAÇÕES ADVERSAS

Valsartana + hidroclorotiazida

A segurança da valsartana + hidroclorotiazida foi avaliada em mais de 2.831 pacientes. As reações adversas foram, geralmente, de natureza transitória e de leve intensidade.

A tabela de reações adversas abaixo baseia-se em três estudos controlados que envolveram 2.831 pacientes. Destes, 2.569 receberam valsartana em combinação com hidroclorotiazida. A incidência total de reações adversas ocorridas com valsartana + hidroclorotiazida foi similar à do placebo. Todas as reações adversas que ocorreram no grupo tratado com valsartana + hidroclorotiazida, 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 (%)	Placebo (%)
--	---------------------	-------------

	N = 2569 [†]	N = 262
Cefaléia	5,1	14,5
Tontura (exceto vertigem)	4,4	3,8
Nasofaringite [‡]	2,4	1,9
Fadiga	2,3	1,5
Infecção do trato respiratório superior	2,0	3,4
Tosse	1,7	0,8
Diarréia	1,4	1,1
Artralgia	1,3	1,1
Dor nas costas	1,3	2,7
Náusea	1,2	1,5
Dor faringolaríngea	1,2	0,4
Poliúria	1,0	0,8
Sinusite	1,1	2,3

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

[‡] Nasofaringite incluindo faringite + rinite

Outras reações adversas, relatadas com frequência inferior a 1%, incluíram: dor abdominal, dor no abdômen superior, visão alterada, ansiedade, artralgia, artrite, bronquite, bronquite aguda, dor no peito, tontura postural, dispepsia, dispnéia, boca seca, disfunção erétil, gastroenterite, hipersensibilidade, hiperidrose, hipostasia, hipocalcemia, hipotensão, impotência, resfriado, insônia, câibras nas pernas, frequência urinária, câimbra muscular, tensão muscular, mialgia, congestão nasal, dor no pescoço, edema periférico, otite média, dor nas extremidades, palpitações, parestesia, pirexia, erupções cutâneas, congestão sinusal, sonolência, torção e estiramento, síncope, taquicardia, tinitus, infecção do trato urinário, infecção viral, edema, astenia, visão borrada e vertigem. Não se estabeleceu se essas reações adversas têm relação causal com a terapia.

Dados de pós-comercialização revelaram casos muito raros de angioedema, 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. Também foram relatados 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 2,2% dos pacientes tratados com valsartana + hidroclorotiazida, comparando-se com o placebo (3,3%) (vide “**Precauções e Advertências**”).

Nos estudos clínicos, a elevação da creatinina uréica nitrogenada sanguínea (UNS) ocorreu em 2% e 13% respectivamente dos pacientes que administram valsartana + hidroclorotiazida e em 0,4% e 6% respectivamente em pacientes que administram placebo.

Foi observada neutropenia em 0,1% dos pacientes tratados com valsartana + hidroclorotiazida 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 superior a 1%: artralgia.

Com frequência inferior a 1%: edema, astenia, erupção cutânea, diminuição da libido, vertigem e insônia.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida tem sido muito prescrita ao longo dos anos, frequentemente em doses superiores à contida nos comprimidos de valsartana + hidroclorotiazida. 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, perda do apetite, náusea leve e vômitos, hipotensão postural, que pode ser agravada pelo álcool, anestésicos ou sedativos e impotência.

Raras: fotossensibilização, distensão abdominal, constipação, diarreia ou desconforto gastrointestinal, colestase intra-hepática ou icterícia, arritmias cardíacas, cefaléia, tonturas ou vertigens, distúrbios do sono, depressão, parestesia, distúrbios da visão e trombocitopenia, algumas vezes acompanhada de púrpura.

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

Anlodipino

O anlodipino é bem tolerado. Em estudos clínicos placebo-controlados envolvendo pacientes com hipertensão ou angina, os efeitos colaterais mais comumente observados foram:

Sistema nervoso autônomo: rubor.

Geral: fadiga.

Cardiovascular, geral: edema.

Sistema nervoso central e periférico: tontura e dor de cabeça.

Gastrointestinal: dor abdominal e náusea.

Ritmo/frequência cardíaca: palpitações.

Psiquiátrico: sonolência.

Nestes estudos clínicos não foram observados quaisquer tipos de anormalidades clinicamente significantes nos testes laboratoriais relacionados ao anlodipino.

Os efeitos colaterais menos comumente observados com a difusão do uso no mercado incluem:

Sistema nervoso autônomo: boca seca, sudorese aumentada.

Geral: astenia, dor nas costas, mal-estar, dor, aumento ou diminuição de peso.

Cardiovascular, geral: hipotensão, síncope.

Sistema nervoso central e periférico: hipertonia, hipoestesia/parestesia, neuropatia periférica, tremor.

Endócrino: ginecomastia.

Gastrointestinal: função intestinal alterada, dispepsia (incluindo gastrite), hiperplasia gengival, pancreatite, vômito.

Metabólico/nutricional: hiperglicemia.

Músculo-esquelético: artralgia, câibra muscular, mialgia.

Hematológico: púrpura, trombocitopenia.

Psiquiátrico: impotência, insônia, mudanças no humor.

Respiratório: tosse, dispnéia, rinite.

Pele/anexos: alopecia, descoloração da pele, urticária.

Sentidos especiais: alteração de paladar, ruído no ouvido.

Urinário: aumento na frequência urinária, distúrbios miccionais, noctúria.

Vascular (extracardíaco): vasculite.

Visão: distúrbios visuais.

Células brancas do sangue/sistema reticuloendotelial: leucopenia.

Raramente foram observadas reações alérgicas, incluindo prurido, *rash*, angioedema e eritema multiforme.

Foram raramente relatados casos de hepatite, icterícia e elevações da enzima hepática (a maioria compatível com colestase). Alguns casos graves requerendo hospitalização foram relatados em associação ao uso do anlodipino. Em muitos casos, a relação de causalidade é incerta.

Assim como outros bloqueadores do canal de cálcio, os seguintes eventos adversos foram raramente relatados e não podem ser distinguidos da história natural da doença de base: infarto do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação atrial) e dor torácica.

Terapia tripla (valsartana + hidroclorotiazida + anlodipino)

Comum: Edema

Incidência de edema periférico nas diversas dosagens

Total	V160/H12.5/A5	V160/H12.5/A10	V160/H25/A5
N=264	N=82	N=88	N=94
58 (22.0%)	7 (8.5%)	31 (35.2%)	20 (21.3%)

Incidência de edema periférico na dosagem V160/H25/A10:

V160/H25/A10
N = 139
24 (17,3%)

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para a comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

SUPERDOSE

Valsartana + hidroclorotiazida

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.

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.

Anlodipino

Os dados disponíveis com o anlodipino sugerem que uma grande superdose poderia resultar em excessiva vasodilatação periférica e possível taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica acentuada e provavelmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal. A administração de carvão ativado a voluntários sadios imediatamente ou até 2 horas após a administração de 10 mg de anlodipino demonstrou uma diminuição significativa na absorção do anlodipino. Em alguns casos, lavagem gástrica pode ser necessária. Uma hipotensão clinicamente significativa devido à superdose do anlodipino requer medida ativa de suporte cardiovascular, incluindo monitoração freqüente das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, atenção para o volume de fluido circulante e eliminação urinária. Um vasoconstritor pode ser útil na recuperação do tônus vascular e pressão sanguínea, desde que o uso do mesmo não seja contra-indicado. Gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos dos bloqueadores do canal de cálcio. Uma vez que o anlodipino é altamente ligado às proteínas plasmáticas, a diálise não constitui um benefício para o paciente.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.1061

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira

CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho



Valsartana/Hidroclorotiazida: Fabricado por: Novartis Pharma AG, Stein, Suíça.

Anlodipino: Fabricado por: Sandoz Private Ltd. na Strides Arcolab Ltd
(nº 36/37, Surragajakkanahalli, Village Indlawadi Cross, Anekal Taluk, Bangalore, Índia)
para Sandoz GmbH – Kundl, Áustria. Uma empresa do grupo Novartis.

Embalado e distribuído 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, Basiléia, Suíça.

BPI Diovan HCT 26.01.09 + MS 15.04.08 + MS 24.07.08

228-PSB/GLC-0169-s