

Valsartana + hidroclorotiazida

- Comprimido revestido - 80 mg + 12,5 mg**
- Comprimido revestido - 160 mg + 12,5 mg**
- Comprimido revestido - 160 mg + 25 mg**
- Comprimido revestido - 320 mg + 12,5 mg**
- Comprimido revestido - 320 mg + 25 mg**

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

valsartana + hidroclorotiazida
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

valsartana + hidroclorotiazida

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 80 mg + 12,5 mg: embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos 160 mg + 12,5 mg: embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos 160 mg + 25 mg: embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos 320 mg + 12,5 mg: embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos 320 mg + 25 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de valsartana + hidroclorotiazida 80 mg + 12,5 mg contém:

valsartana.....80 mg

hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, talco, hipromelose, dióxido de titânio e macrogol.

Cada comprimido revestido de valsartana + hidroclorotiazida 160 mg + 12,5 mg contém:

valsartana.....160 mg

hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, talco, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de valsartana + hidroclorotiazida 160 mg + 25 mg contém:

valsartana.....160 mg

hidroclorotiazida.....25 mg

Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, talco, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de valsartana + hidroclorotiazida 320 mg + 12,5 mg contém:

valsartana.....320 mg

hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, talco, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de valsartana + hidroclorotiazida 320 mg +25 mg contém:

valsartana.....320 mg

hidroclorotiazida.....25 mg

Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, talco, hipromelose, dióxido de titânio e macrogol.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A valsartana + hidroclorotiazida 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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.

Referências bibliográficas

1. Integrated Summary of Efficacy for Valsartan/HCTZ (CGP 63170). Ciba-Geigy Corporation, Summit, USA. 25-Feb-97. Volume 02, page 001. [1]
2. A multiple dose, randomized, double-blind, placebo controlled, multifactorial, parallel trial comparing the combination therapy of valsartan (80 mg or 160 mg), and hydrochlorothiazide (12.5 mg or 25 mg) valsartan monotherapy (80 mg or 160 mg), hydrochlorothiazide monotherapy (12.5 mg or 25 mg) and placebo in hypertensive patients age 18-80 years. Clinical Trial Report Protocol 301. Ciba-Geigy Corporation, Summit, 23-Aug-96. Volume 22, page 001. [2]
3. A double-blind, randomized, active controlled, parallel design trial comparing the efficacy of the combination of hydrochlorothiazide 12.5 mg or 25 mg plus valsartan 80 mg once daily to valsartan 160 mg once daily in hypertensive patients inadequately controlled with valsartan 80 mg once daily. Clinical Trial Report Protocol 19. Ciba-Geigy Ltd., Basel, Switzerland, 02-Nov-95. (incl. Amendment No. 1, 02-Nov-95). Volume 20, page 185. [3]
4. A double-blind, randomized, active-controlled, parallel group trial comparing the combinations of valsartan 160 mg plus hydrochlorothiazide 12.5 mg and valsartan 160 mg plus hydrochlorothiazide 25 mg to valsartan 160 mg in patients with mild to moderate hypertension not adequately controlled with valsartan 160 mg. Clinical Study Report Protocol CVAH631 0201. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 07 Jun 01. [36]
5. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of valsartan (320 mg) and hydrochlorothiazide (12.5 and 25 mg) combined and alone, valsartan 160 mg and valsartan 160 mg / hydrochlorothiazide 12.5 mg in hypertensive patients - Clinical Study Report Protocol CVAH631C2301. 12 Apr 05. [38]
6. Integrated Summary of Safety for Valsartan/HCTZ (CGP 63170). Ciba-Geigy Corporation, Summit, USA. 25-Feb-97 (dados em arquivo). [25]
7. Expert Report on the Clinical Documentation Diovan[®], oral capsules 80 mg and 160 mg (valsartan CGP 48933). Ciba-Geigy Ltd., Basel, Switzerland. 14-May-96 (dados em arquivo). [27]
8. A double-blind, randomized, multi-center active-controlled, parallel-group study comparing the combination of valsartan 320 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg and valsartan 320 mg/hydrochlorothiazide 25 mg to valsartan 320 mg in mild to moderate hypertensive patients not adequately controlled with valsartan 320 mg - Clinical Study Report (2302) CVAH631C2302. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 23 Sep 05 (dados em arquivo). [43]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: combinação de antagonista de angiotensina II (valsartana) com diurético (hidroclorotiazida). Código ATC: C09D A03.

Farmacodinâmica

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.

O sítio de ação dos diuréticos tiazídicos é, principalmente, o túbulo contorcido 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 contorcido 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.

Câncer de pele não-melanoma (CPNM)

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, foi observada associação dose-dependente cumulativa entre HCTZ e CPNM. Um estudo incluiu uma população composta por 71.533 casos de carcinoma basocelular (CBC) e de 8.629 casos de carcinoma de célula escamosa (CCE) pareados a 1.430.833 e 172.462 controles populacionais, respectivamente. O uso elevado de HCTZ (≥ 50.000 mg cumulativo) foi associado a um odds ratio (OR) ajustado de 1,29 (IC 95%: 1,23-1,35) para CBC e 3,98 (IC95%: 3,68-4,31) para CCE. Uma relação dose-resposta cumulativa clara foi observada tanto para o CBC como para o CCE. Outro estudo mostrou uma possível associação entre câncer de lábio (CCE) e exposição à HCTZ: 633 casos de câncer de lábio foram pareados com 63.067 controles de população, usando uma estratégia de amostragem de risco. Uma clara relação dose-resposta cumulativa foi demonstrada com um OR ajustado 2,1 (IC 95%: 1,7-2,6) aumentando para OR 3,9 (3,0-4,9) para alta utilização (~ 25.000 mg) e OR 7,7 (5,7-10,5) para a maior dose cumulativa (~ 100.000 mg). Por exemplo: Uma dose cumulativa de 100.000 mg corresponde a mais de 10 anos de uso diário com uma dose diária definida de 25 mg (vide item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” E “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Farmacocinética

- valsartana

Absorção

Após a administração oral de valsartana isoladamente, o pico da concentração plasmática de valsartana foi alcançado em 2 a 4 horas. A biodisponibilidade absoluta média para a valsartana é de 23%. Quando administrado com as refeições, a área sob a curva de concentração plasmática (ASC) 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 ASC, entretanto, não se acompanha de redução clinicamente significativa nos efeitos terapêuticos e a valsartana pode, portanto, ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

O estado de equilíbrio do volume de distribuição da valsartana, após administração intravenosa é de aproximadamente 17 litros, indicando que a valsartana não é distribuída extensivamente nos tecidos. A valsartana apresenta alta taxa de ligação às proteínas séricas (94 a 97%), principalmente à albumina sérica.

Biotransformação/metabolismo

A valsartana não é biotransformada em grande extensão, uma vez que somente aproximadamente 20% da dose é recuperada como metabólitos. Um hidróxi metabólito foi identificado no plasma em concentrações baixas (menos que 10% de valsartana na ASC). Este metabólito é farmacologicamente inativo.

Eliminação

A valsartana apresenta um decaimento cinético multiexponencial ($t_{1/2 \alpha} < 1$ h e $t_{1/2 \beta}$ cerca de 9 h). A valsartana é primariamente eliminada nas fezes (aproximadamente 83% da dose) e na urina (aproximadamente 13% da dose), principalmente como fármaco inalterado. Após a administração intravenosa, o *clearance* (depuração) plasmático da valsartana é de aproximadamente 2 L/h e o *clearance* (depuração) renal é de 0,62 L/h (aproximadamente 30% do *clearance* – depuração - total). A meia-vida da valsartana é de 6 horas.

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

- hidroclorotiazida

Absorção

A absorção da hidroclorotiazida, após dose oral, é rápida ($t_{\text{máx}}$ em torno de 2 horas). O aumento da ASC (área sob a curva) na média é linear e proporcional à dose na faixa terapêutica. 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 desses efeitos é pequena e tem pouca importância clínica. A biodisponibilidade absoluta da hidroclorotiazida é de 70% após administração oral.

Distribuição

As cinéticas de distribuição e de eliminação têm sido geralmente descritas como uma função de decaimento biexponencial. O volume aparente de distribuição é de 4 a 8 L/kg. A hidroclorotiazida circulante se liga às proteínas plasmáticas (40 a 70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrócitos aproximadamente 3 vezes mais do que o nível plasmático.

Biotransformação

A hidroclorotiazida é eliminada predominantemente como fármaco inalterado.

Eliminação

A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma meia-vida média de 6 a 15 horas na fase final de eliminação. Não houve nenhuma alteração na cinética da hidroclorotiazida em doses repetidas e a acumulação é mínima quando administrado uma vez ao dia. Mais de 95% da dose absorvida é excretada como componente inalterado na urina.

- valsartana + hidroclorotiazida

A disponibilidade sistêmica da hidroclorotiazida é reduzida em cerca de 30% quando o medicamento é coadministrado com valsartana. A cinética da valsartana não é acentuadamente afetada pela coadministração 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 geriátricos (com 65 anos ou mais)

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 dose em pacientes com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) entre 30 a 70 mL/min.

Não existem dados disponíveis sobre o uso de valsartana + hidroclorotiazida em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) ou em pacientes sob diálise. A valsartana possui alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, e não é removida por diálise, enquanto que o *clearance* (depuração) da hidroclorotiazida pode ser obtido pela diálise.

Na presença de insuficiência renal, o pico médio das concentrações plasmáticas e valores de ASC de hidroclorotiazida são aumentados e a taxa de excreção urinária é reduzida. Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, a meia-vida de eliminação é quase dobrada. O *clearance* (depuração) renal de hidroclorotiazida também é reduzido em grande escala quando comparado com o *clearance* (depuração) renal de 300 mL/min de pacientes com função renal normal. Portanto, valsartana + hidroclorotiazida deverá ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min).

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 item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

No entanto, valsartana + hidroclorotiazida deverá ser utilizado com cautela especial em pacientes com distúrbios biliares obstrutivos e insuficiência hepática grave (vide item ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES).

Dados de segurança pré-clínicos

Valsartana e hidroclorotiazida

Em diversos estudos pré-clínicos de segurança, realizados com várias espécies de animais, não houve achado que exclua o uso de doses terapêuticas de valsartana e hidroclorotiazida em humanos. 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 dose). Em macacos saguis (doses de 30:9,375 a 400:125 mg/kg), as alterações foram similares, porém, mais acentuadas, particularmente com a maior dose, e principalmente nos rins, onde as alterações evoluíram para uma nefropatia com ureia e creatinina elevadas. Macacos saguis também tiveram alterações na mucosa gastrointestinal em 30:9,373 a 400:125 mg/kg.

Observou-se, também, em ratos e macacos saguis, 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 macacos saguis. Para doses terapêuticas de 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 sinérgicamente, 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. A combinação valsartana: hidroclorotiazida não foi testada para mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade, uma vez que não há evidência para qualquer interação entre estes dois componentes.

Valsartana

Dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para humanos, baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, genotoxicidade, potencial carcinogênico e efeitos na fertilidade.

Segurança farmacológica e toxicidade de longo prazo: Em diversos estudos de segurança pré-clínicos conduzidos em diversas espécies animais, não houve achados que excluíssem o uso de doses terapêuticas de valsartana em humanos. Em estudos de segurança pré-clínicos, altas doses de valsartana (200 a 600 mg/kg/dia de peso corpóreo) causaram uma redução dos parâmetros de células vermelhas (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito) em ratos e evidência de alterações na hemodinâmica renal (nitrogênio na ureia levemente aumentado no sangue e hiperplasia tubular renal e basofilia em machos). Estas doses em ratos (200 e 600 mg/kg/dia) são aproximadamente 6 e 18 vezes a dose máxima recomendada para humanos em uma base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia em um paciente de 60 kg). Nos macacos saguis, em doses comparáveis, as alterações foram parecidas embora mais graves, particularmente no rim, onde as alterações evoluíram para nefropatia incluindo aumento no sangue de nitrogênio na ureia e creatinina. A hipertrofia das células justaglomerulares renais também foi observada em ambas as espécies. Todas as alterações foram consideradas como sendo causadas pela ação farmacológica da valsartana, que produz hipotensão prolongada, particularmente em macacos saguis. Para doses terapêuticas de valsartana em humanos, a hipertrofia das células justaglomerulares renais não parece ter nenhuma relevância.

Toxicidade reprodutiva: a valsartana não apresentou reações adversas sobre o desempenho reprodutivo de ratos machos ou fêmeas em doses orais de até 200 mg/kg/dia, aproximadamente 6 vezes a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um paciente de 60 kg).

Mutagenicidade: A valsartana foi isenta de potencial mutagênico em estudos de genotoxicidade, ao nível do gene ou cromossomo, quando investigada em vários padrões *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidade: Não houve evidência de carcinogenicidade quando a valsartana foi administrada na dieta a camundongos e ratos por 2 anos em doses de até 160 e 200 mg/kg/dia, respectivamente.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida foi testada para mutagenicidade, clastogenicidade, performance reprodutiva e carcinogenicidade, com resultados negativos.

De acordo com os dados experimentais disponíveis, a hidroclorotiazida não revelou evidências de atividade carcinogênica em ratos e camundongos (tumores hepatocelulares em camundongos foram observados apenas em machos expostos a alta dosagem, a incidência não excedeu os níveis historicamente encontrados em controles).

O potencial mutagênico foi avaliado em uma série de sistemas de teste *in vitro* e *in vivo*. Embora alguns resultados positivos tenham sido obtidos *in vitro*, todos os estudos *in vivo* forneceram resultados negativos.

A hidroclorotiazida melhorou a formação de dímeros de pirimidina induzida por UVA *in vitro* e na pele de camundongos após tratamento oral. Conclui-se, portanto, que não há potencial mutagênico relevante *in vivo*, embora a hidroclorotiazida possa potencializar os efeitos genotóxicos da luz UVA.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida a valsartana, hidroclorotiazida, outros derivados das sulfonamidas ou a qualquer um dos excipientes de valsartana + hidroclorotiazida.

Gravidez (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Por causa da hidroclorotiazida, valsartana + hidroclorotiazida é contraindicado para pacientes com anúria. Pacientes com cirrose biliar e colestase.

Uso concomitante de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA's) – incluindo valsartana – ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2 (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez D, portanto este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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.

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hipocalemia ou exacerbar a hipocalemia preexistente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com cautela em pacientes com condições que envolvam perda de potássio elevada, por exemplo nefropatia depletores de sal e insuficiência pré-renal (cardiogênica) da função renal. Se a hipocalemia for acompanhada por sinais clínicos (por ex.: fraqueza muscular, parestesia ou alterações no ECG), a valsartana + hidroclorotiazida deverá ser descontinuado. A correção da hipocalemia e qualquer hipomagnesemia coexistente é recomendada antes de iniciar com os tiazídicos. As concentrações séricas do potássio e magnésio devem ser verificadas periodicamente. Todos os pacientes recebendo diuréticos tiazídicos devem ser monitorados para desequilíbrios dos eletrólitos, particularmente o potássio.

Diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorêmica ou exacerbar a hiponatremia preexistente. A hiponatremia acompanhada de sintomas neurológicos (náusea, desorientação progressiva, apatia) foi observada em casos isolados. O monitoramento regular das concentrações séricas de sódio é recomendado.

Pacientes com depleção de sódio e/ou hipovolemia

Em pacientes com depleção grave de sódio e/ou hipovolemia, como os que estejam recebendo altas doses de diuréticos, pode ocorrer, em casos raros, hipotensão sintomática após o início da terapia com valsartana + hidroclorotiazida.

A valsartana + hidroclorotiazida deverá ser utilizada apenas após a correção de qualquer depleção preexistente de sódio e/ou hipovolemia, caso contrário o tratamento deverá ser iniciado sob supervisão médica.

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

Pacientes com estenose arterial renal

A valsartana + hidroclorotiazida deve ser utilizada com cautela para tratar a hipertensão em pacientes com estenose de artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose em rim único, uma vez que a ureia e a creatinina séricas podem aumentar nestes pacientes.

Pacientes com insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (TFG \geq 30 mL/min). Devido ao componente hidroclorotiazida, utilizar valsartana + hidroclorotiazida com cautela em insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min). Os diuréticos tiazídicos podem precipitar a azotemia em pacientes com doença crônica dos rins. Eles são ineficientes como monoterapia em insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min), mas podem ser úteis quando utilizados com cautela em combinação com diuréticos de alça até mesmo nos pacientes com TFG < 30 mL/min (vide item POSOLOGIA E CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética). O uso de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) – incluindo valsartana – ou inibidores da ECA juntamente com alisquireno deve ser evitado em pacientes com disfunção renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada não é necessário ajuste de dose.

A valsartana + hidroclorotiazida deverá ser utilizada com cautela especial em pacientes com distúrbios biliares obstrutivos e em pacientes com insuficiência hepática grave (vide itens POSOLOGIA E CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética).

Angioedema

Angioedema, incluindo inchaço da laringe e glote, causando a obstrução da via aérea e/ou inchaço da face, lábios, faringe e/ou língua foi reportado em pacientes tratados com valsartana; alguns destes pacientes apresentaram angioedema previamente com outros medicamentos incluindo inibidores da ECA. A valsartana + hidroclorotiazida deverá ser descontinuada imediatamente em pacientes que desenvolverem angioedema, e valsartana + hidroclorotiazida não deverá ser administrada novamente.

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 e dos triglicérides.

Como outros diuréticos, a hidroclorotiazida pode elevar os níveis séricos de ácido úrico devido ao *clearance* (depuração) reduzido de ácido úrico e pode causar ou exacerbar a hiperuricemia e precipitar a gota em pacientes susceptíveis.

Os diuréticos tiazídicos diminuem a excreção urinária de cálcio e podem causar leve elevação de cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos do metabolismo de cálcio. Uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar as concentrações séricas de cálcio, esta deve ser utilizada com cautela em pacientes com hipercalcemia. Hipercalcemia marcada não responsiva à retirada de tiazídicos ou \geq 12 mg/dL pode ser evidência de um processo hipercalcêmico subjacente independente de tiazídicos.

Alterações patológicas na glândula da paratireoide de pacientes com hipercalcemia e hipofosfatemia foram observadas em alguns pacientes sob terapia prolongada com tiazídicos. Se ocorrer hipercalcemia, esclarecimentos diagnósticos serão necessários.

Geral

Reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida são mais prováveis em pacientes com alergia e asma.

Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, foi associada com uma reação idiossincrática resultando em miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado transitório. Os sintomas incluem início agudo da redução da acuidade visual ou dor ocular e tipicamente ocorrem dentro de horas a semanas após o início da terapia. Se não tratado, o glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar à perda permanente da visão.

O tratamento primário é descontinuar a hidroclorotiazida o mais rápido possível. Tratamento médico ou cirúrgico imediatos podem precisar ser considerados se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Fatores de risco para desenvolver o glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir histórico de alergia a sulfonamida ou a penicilina.

Pacientes com insuficiência cardíaca/ pós infarto do miocárdio

Em pacientes nos quais a função renal pode depender da atividade do sistema da renina-angiotensina-aldosterona (por ex.: pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonista dos receptores de angiotensina foi associado com oligúria e/ou azotemia progressiva, e em casos raros com falência renal aguda e/ou morte. Na avaliação de pacientes com falência renal ou pós infarto do miocárdio deve ser sempre incluída a avaliação da função renal.

Duplo Bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA)

É necessário precaução na coadministração de BRAs, incluindo valsartana, com outros agentes inibidores da SRA como IECAs ou alisquireno (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Câncer de pele não-melanoma

Um risco aumentado de câncer de pele não-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma de células escamosas (CCE)] com o aumento da dose cumulativa de exposição à hidroclorotiazida em dois estudos epidemiológicos baseados no registro de câncer nacional dinamarquês. O risco de CPNM parece aumentar com o uso a longo prazo (vide item CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Ações fotossensibilizadoras da hidroclorotiazida podem atuar como um possível mecanismo para CPNM.

Paciente que tomam hidroclorotiazida devem ser informados do risco de CPNM e aconselhados a verificar regularmente a sua pele quanto a novas lesões e a notificar imediatamente qualquer lesão cutânea suspeita. Possíveis medidas preventivas, como exposição limitada à luz solar e proteção adequada quando exposto à luz solar, deve ser aconselhada aos pacientes, a fim de minimizar o risco de câncer de pele. Lesões cutâneas suspeitas devem ser prontamente examinadas, potencialmente incluindo exame histológico de biópsias. A utilização de hidroclorotiazida também pode ter de ser reconsiderada em pacientes que já tiveram CPNM (vide item REAÇÕES ADVERSAS).

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo

Gravidez

Resumo do risco

Assim como para qualquer medicamento que age diretamente no SRAA, a valsartana + hidroclorotiazida não deverá ser utilizada em mulheres grávidas (vide item CONTRAINDICAÇÕES). Devido ao mecanismo de ação dos antagonistas de angiotensina II, o risco para o feto não deve ser excluído. Em exposição do útero aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (uma classe específica de medicamentos que agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona – SRAA), administrados às 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. Houve relatos de aborto espontâneo, oligodrâmnio e disfunção renal no recém-nascido quando a mulher grávida tomou a valsartana inadvertidamente.

A exposição intrauterina a diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, está associada com icterícia ou trombocitopenia fetal ou neonatal, e pode estar associada com outras reações adversas que ocorreram em adultos.

Se ocorrer gravidez durante o tratamento, valsartana + hidroclorotiazida deve ser descontinuada assim que possível (vide item CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica).

Risco materno e/ou embrionário/fetal associado a doença

A hipertensão na gravidez aumenta o risco materno de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, parto prematuro e complicações do parto (por exemplo, necessidade de cesariana e hemorragia pós-parto). A hipertensão aumenta o risco fetal de restrição de crescimento intrauterino e morte intrauterina.

Risco fetal/neonatal

Oligodrâmnio em gestantes que usam medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina no segundo e terceiro trimestre da gravidez pode resultar em: redução na função renal fetal levando a aúria e insuficiência renal, hipoplasia pulmonar fetal, deformação esquelética, incluindo hipoplasia craniana, hipotensão e morte.

Em caso de exposição acidental à terapia BRA, deve ser considerada uma monitorização fetal apropriada.

Os bebês cujas mães fizeram terapia BRA devem ser cuidadosamente observados quanto à hipotensão.

Dados em animais

Valsartana

Em estudos de desenvolvimento embrionário em camundongos, ratos e coelhos. Observou fetotoxicidade em associação a toxicidade materna em ratos com doses de valsartana de 600 mg/Kg/dia aproximadamente 18 vezes a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um paciente de 60 kg) e em coelhos com doses de 10 mg/kg/dia aproximadamente 0,6 vezes a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um paciente de 60 kg). Não houve evidência de toxicidade materna e fetotoxicidade em camundongos até um nível de dose de 600 mg/kg/dia aproximadamente 9 vezes a dose humana máxima recomendada em mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e paciente de 60 kg).

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida não foi teratogênica e não apresentou efeitos na fertilidade e concepção. Nenhum potencial teratogênico foi revelado em 3 espécies animais testadas. Não houve fetotoxicidade relacionada à dose nos níveis de dose 0, 100, 300 e 1000 mg/kg em ratos. Uma diminuição no ganho de peso em filhotes de ratos lactentes foi atribuída à alta dose e efeitos diuréticos da hidroclorotiazida, com efeitos subsequentes sobre a produção de leite.

Lactação

Resumo do risco

Não se sabe se a valsartana é transferida para o leite humano. A valsartana foi transferida para o 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.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Assim como qualquer medicamento que atue diretamente no SRAA, a valsartana + hidroclorotiazida não deve ser usado em mulheres que planejam engravidar. Os profissionais da saúde que prescrevem qualquer agente que atue no SRAA devem aconselhar as mulheres em idade fértil sobre o risco potencial desses agentes durante a gravidez.

Infertilidade

Não há nenhuma informação sobre os efeitos de valsartana ou hidroclorotiazida na fertilidade humana. Estudos em ratos não demonstraram efeito de valsartana ou hidroclorotiazida na fertilidade (vide item CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica).

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.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Valsartana + hidroclorotiazida

As seguintes interações medicamentosas podem ocorrer devido aos dois componentes (valsartana e/ou hidroclorotiazida) de valsartana + hidroclorotiazida:

Lítio

Foram relatados aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio e inibidores da ECA, antagonistas do receptor de angiotensina II ou tiazidas. Uma vez que o *clearance* (depuração) renal do lítio é reduzido pelas tiazidas, o risco de toxicidade por lítio pode, presumivelmente,

ser aumentado ainda mais com valsartana + hidroclorotiazida. Portanto, recomenda-se monitoração cuidadosa das concentrações séricas de lítio durante o uso concomitante.

Valsartana

As seguintes potenciais interações medicamentosas podem ocorrer devido ao componente valsartana de valsartana + hidroclorotiazida:

Duplo bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA) com BRAs, IECAs ou alisquireno

O uso concomitante de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), incluindo valsartana, com outros medicamentos que agem no SRA é associado com o aumento da incidência de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal em comparação com a monoterapia. É recomendado o monitoramento da pressão arterial, função renal e eletrólitos em pacientes em tratamento com valsartana + hidroclorotiazida e outros inibidores do SRA (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

O uso concomitante de BRAs, incluindo valsartana, ou IECAs com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

O uso concomitante de BRAs incluindo valsartana, ou IECAs com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes tipo 2 (vide item CONTRAINDICAÇÕES).

Potássio

O uso concomitante de valsartana + hidroclorotiazida com suplementos de potássio, diuréticos poupadores 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.

Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (Inibidores da COX-2)

Quando antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com AINEs, a atenuação dos efeitos anti-hipertensivos pode ocorrer. Além do mais, em pacientes idosos com hipovolemia (incluindo aqueles sob terapia diurética) ou que tenham a função renal comprometida, o uso concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs pode levar a um aumento do risco de piora da função renal. Portanto, o monitoramento da função renal é recomendado no início ou na alteração do tratamento dos pacientes tomando valsartana que estejam tomando AINEs concomitantemente.

Transportadores

Os resultados de um estudo *in vitro* com tecido de fígado humano indicaram que a valsartana é um substrato do transportador de captação hepático OATP1B1 e do transportador de efluxo hepático MRP2. A coadministração de inibidores dos transportadores de captação (por exemplo, rifampicina, ciclosporina) ou dos transportadores de efluxo (por exemplo, ritonavir) podem aumentar a exposição sistêmica à valsartana.

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.

Hidroclorotiazida

As seguintes interações medicamentosas potenciais podem ocorrer em função do componente tiazídico de valsartana + hidroclorotiazida:

Outros medicamentos anti-hipertensivos

Os diuréticos tiazídicos potencializam a ação dos anti-hipertensivos e de outros medicamentos anti-hipertensivos (por ex.: guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e inibidores diretos da renina (IDR)).

Relaxantes musculoesqueléticos

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, potencializam a ação de relaxantes musculoesqueléticos tais como derivados do curare.

Medicamentos que afetam os níveis séricos de potássio

O efeito hipocalêmico dos diuréticos pode ser aumentado pela administração concomitante de diuréticos depletors de potássio, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados do ácido salicílico ou antiarrítmicos (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Medicamentos que afetam os níveis séricos de sódio

O efeito hiponatêmico dos diuréticos pode ser intensificado pela administração concomitante de medicamentos como antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos, etc. Recomenda-se cautela para a administração a longo prazo destes medicamentos (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Agentes antidiabéticos

Os diuréticos tiazídicos podem alterar a tolerância à glicose. Pode ser necessário ajustar a dose de insulina e/ou de antidiabéticos orais.

Glicosídeos digitálicos

A hipocalemia ou a hipomagnesemia induzidas por diuréticos tiazídicos podem ocorrer como efeito indesejado, o que favorece a incidência de arritmia cardíaca induzida por digitálicos (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

AINES e Inibidores seletivos da COX-2

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

Alopurinol

A coadministração de diuréticos tiazídicos (incluindo a hidroclorotiazida) pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Amantadina

A coadministração de diuréticos tiazídicos (incluindo a hidroclorotiazida) pode aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina.

Agentes antineoplásicos (por ex.: ciclofosfamida, metotrexato)

A coadministração de diuréticos tiazídicos pode reduzir a excreção renal de agente citotóxicos e elevar seus efeitos mielossupressores.

Agentes anticolinérgicos

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. No entanto, os medicamentos procinéticos, como a cisaprida, podem reduzir a biodisponibilidade dos diuréticos do tipo tiazídicos.

Resinas de trocas iônicas

A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é reduzida pela colestiramina ou colestipol. No entanto, o escalonamento da dose de hidroclorotiazida e resina provavelmente minimizariam a interação, desde que a hidroclorotiazida tenha sido administrada no mínimo 4 horas antes ou de 4 a 6 horas depois da administração de resinas.

Vitamina D

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

Ciclosporina

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

Sais de cálcio

A administração concomitante de diuréticos do tipo tiazídicos pode levar a hipercalcemia devido ao aumento da reabsorção tubular de cálcio.

Diazóxido

Diuréticos tiazídicos podem aumentar o efeito hiperglicêmico do diazóxido.

Metildopa

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

Álcool, barbitúricos ou narcóticos

A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com álcool, barbitúricos ou narcóticos pode potencializar a hipotensão ortostática.

Aminas pressoras

A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas pressoras, como a noradrenalina. A significância clínica deste efeito é incerto e insuficiente para excluir seu uso.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30 °C). Proteger da umidade.

Desde que respeitando os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Valsartana + hidroclorotiazida 80 mg + 12,5 mg: Comprimido revestido de coloração branca a quase branca, oval, biconvexo, com arestas chanfradas, gravado com “1071” em um dos lados e liso do outro lado.

Valsartana + hidroclorotiazida 160 mg + 12,5 mg: Comprimido revestido de coloração rosa, oval, biconvexo, com arestas chanfradas, gravado com “1072” em um dos lados e liso do outro lado.

Valsartana + hidroclorotiazida 160 mg + 25 mg: Comprimido revestido de coloração amarela, oval, biconvexo, com arestas chanfradas e sulcado em ambos os lados.

Valsartana + hidroclorotiazida 320 mg + 12,5 mg: Comprimido revestido de coloração rosa, oval, biconvexo, com arestas chanfradas, gravado com “1074” em um dos lados e liso do outro lado.

Valsartana + hidroclorotiazida 320 mg + 25 mg: Comprimido revestido de coloração branca a quase branca, oval, biconvexo, com arestas chanfradas, sulcado em um dos lados e liso do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de valsartana + hidroclorotiazida 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.

Insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (Taxa de Filtração Glomerular (TFG) \geq 30 mL/min). Devido ao componente hidroclorotiazida, valsartana + hidroclorotiazida é contraindicada em pacientes com anúria (vide item “CONTRAINDICAÇÕES”) e deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (TFG $<$ 30 mL/min) (vide itens ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética). Diuréticos tiazídicos são ineficientes como

monoterapia na insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min), mas podem ser úteis nestes pacientes quando utilizados com a devida cautela e em combinação com um diurético de alça, mesmo em pacientes com TFG < 30 mL/min.

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Devido ao componente hidroclorotiazida, valsartana + hidroclorotiazida deve ser utilizada com cautela especial em pacientes com insuficiência hepática grave.

Devido ao componente valsartana, valsartana + hidroclorotiazida deve ser utilizada com cautela especial em pacientes com distúrbios biliares obstrutivos (vide tem ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

A segurança e a eficácia de valsartana + hidroclorotiazida não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose (vide item CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas reportadas em estudos clínicos e em achados laboratoriais ocorrendo mais frequentemente com valsartana e hidroclorotiazida *versus* placebo e relatos individuais pós-comercialização estão apresentados abaixo de acordo com o sistema de classe de órgãos. As reações adversas conhecidas por ocorrerem com cada componente individualmente, mas que não foram vistas em estudos clínicos, podem ocorrer durante o tratamento de valsartana + hidroclorotiazida.

Reações adversas ao medicamento estão listadas por frequência, a mais frequente primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito comum (> 1/10); comum (> 1/100, < 1/10); incomum (> 1/1.000, < 1/100); rara (> 1/10.000, < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Frequência das reações adversas ao medicamento com valsartana/ hidroclorotiazida

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Desconhecida	Neutropenia
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Incomum	Desidratação
Desconhecida	Hipocalemia, hiponatremia
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito rara	Tontura
Incomum	Parestesia
Desconhecida	Síncope
Distúrbios dos olhos	
Incomum	Visão borrada
Distúrbios do ouvido e do labirinto	
Incomum	Zumbido
Distúrbios vasculares	
Incomum	Hipotensão
Distúrbios respiratórios torácicos e mediastínicos	
Incomum	Tosse
Desconhecida	Edema pulmonar não cardiogênico
Distúrbios gastrointestinais	
Muito rara	Diarreia
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Incomum	Mialgia
Muito rara	Artralgia

Distúrbios renais e urinários	
Desconhecida	Comprometimento renal
Distúrbios gerais e do local de administração	
Incomum	Fadiga
Laboratoriais	
Desconhecida	Ácido úrico no sangue aumentado, bilirrubina no sangue e creatinina no sangue aumentadas, ureia sanguínea aumentada.

Os eventos a seguir também foram observados durante os estudos clínicos em pacientes hipertensos independente da relação causal com o medicamento do estudo: dor abdominal, dor no abdômen superior, ansiedade, artrite, astenia, dor nas costas, bronquite, bronquite aguda, dor no peito, tontura postural, dispepsia, dispneia, boca seca, epistaxe, disfunção erétil, gastroenterite, dor de cabeça, hiper-hidrose, hipoestesia, gripe, insônia, estiramento do ligamento, espasmo muscular, tensão muscular, congestão nasal, nasofaringite, náusea, dor no pescoço, edema, edema periférico, otite média, dor nas extremidades, palpitações, dor faringolaríngea, polaciúria, pirexia, sinusite, congestão sinusal, sonolência, taquicardia, infecções do trato respiratório superior, infecções do trato urinário, vertigem, infecções virais, distúrbios visuais.

Informações adicionais sobre os componentes individualmente

As reações adversas previamente reportadas com os componentes individualmente, também podem ter efeitos indesejáveis com valsartana + hidroclorotiazida, mesmo que não tenham sido observadas nos estudos clínicos ou durante o período pós-comercialização.

- valsartana

Tabela 2 Frequência das reações adversas ao medicamento com valsartana

Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Desconhecida	Hemoglobina diminuída, hematócrito diminuído, trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Desconhecida	Hipersensibilidade incluindo doença do soro
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Desconhecida	Potássio no sangue aumentado
Distúrbios do ouvido e do labirinto	
Incomum	Vertigem
Distúrbios vasculares	
Desconhecida	Vasculite
Distúrbios gastrointestinais	
Incomum	Dor abdominal
Distúrbios hepatobiliares	
Desconhecida	Testes da função hepática anormais
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Desconhecida	Angioedema, <i>rash</i> , dermatite bolhosa, prurido
Distúrbios renais e urinários	
Desconhecida	Falência renal

Os eventos a seguir também foram observados durante os estudos clínicos em pacientes hipertensos independentemente de sua relação causal com o medicamento do estudo: artralgia, astenia, dor nas costas, diarreia,

tontura, dor de cabeça, insônia, diminuição da libido, náusea, edema, faringite, rinite, sinusite, infecção do trato respiratório superior, infecção viral.

- hidroclorotiazida

Tabela 3 Frequência das reações adversas com hidroclorotiazida

Neoplasma benigno, maligno e não específico (inclui cistos e pólipos)	
Desconhecida	Câncer de pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas) (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Rara	Trombocitopenia, algumas vezes com púrpura.
Muito rara	Leucopenia, agranulocitose, falência da medula óssea e anemia hemolítica.
Desconhecida	Anemia aplástica
Distúrbios do sistema imunológico	
Muito rara	Vasculite necrosante, reações de hipersensibilidade – desconforto respiratório, incluindo pneumonite e edema pulmonar.
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Muito comum	Principalmente em altas doses, aumento dos lipídeos no sangue.
Comum	Hipomagnesemia, hiperuricemia e apetite diminuído.
Rara	Hipercalcemia, hiperglicemia, glicosúria e piora do estado metabólico diabético.
Muito rara	Alcalose hipoclorêmica
Distúrbios psiquiátricos	
Rara	Distúrbios do sono
Distúrbios do sistema nervoso	
Rara	Dor de cabeça, tontura, depressão e parestesia.
Distúrbios oculares	
Rara	Comprometimento visual, particularmente nas primeiras semanas de tratamento.
Desconhecida	Glaucoma de ângulo fechado
Distúrbios cardíacos	
Rara	Arritmias
Distúrbios vasculares	
Comum	Hipotensão ortostática, que pode ser agravada pelo álcool, anestésicos ou sedativos
Distúrbios gastrintestinais	
Comum	Náusea e vômitos leves
Rara	Desconforto abdominal, constipação e diarreia
Muito rara	Pancreatite
Distúrbios hepatobiliares	
Rara	Colestase ou icterícia
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Comum	Urticária e outras formas de <i>rash</i>
Rara	Reações de fotossensibilidade
Muito rara	Necrólise epidérmica tóxica, reações parecidas com lúpus eritematoso cutâneo, reativação do lúpus

	eritematoso cutâneo.
Desconhecida	Eritema multiforme
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Desconhecida	Espasmo muscular
Distúrbios renais e urinários	
Desconhecida	Falência renal aguda, distúrbios renais
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Comum	Disfunção erétil
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Desconhecida	Pirexia, astenia

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. 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* (de puração) da hidroclorotiazida será atingido pela diálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0053

Farmacêutica Responsável: Dra. Ana Carolina P. Forti – CRF-SP nº 47.244

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Indrad – Índia

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Av. Tamboré, 1180 – Módulos A3, A4, A5 e A6

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada em 10/02/2022.

SAC: 0800.7708818



BU - 12

Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
13/05/2022	Versão atual	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/01/2022	0229427/22-7	AFE - Alteração - medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora- endereço matriz	10/02/2022	- Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 80mg + 12,5mg: embalagens 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos.
02/07/2021	2568642/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Características farmacológicas - Advertências e Precauções - Reações adversas	VPS	Comprimidos revestidos 80mg + 12,5mg: embalagens 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos.

25/04/2019	0375646/19-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Reações Adversas	VPS	Comprimidos revestidos 80mg + 12,5mg: embalagens 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos.
05/11/2018	1055737/18-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Características farmacológicas - Advertências e Precauções - Reações Adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos 80mg + 12,5mg: embalagens 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos.
14/08/2018	0801461/18-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/06/2018	0514385/18-3 0514402/18-7	Alteração na AFE/AE - Responsável técnico	27/06/2018	- Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 80mg + 12,5mg: embalagens 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg +

									25mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos.
11/05/2018	0379442/18-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/03/2018	0160848/18-7 / 0160855/18-0	Alteração na AFE/AE - Responsável técnico	02/03/2018	- Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 80mg + 12,5mg: embalagens 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos.
15/09/2016	2286415/16-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/06/2016	1994720/16-8 / 1995004/16-7	Alteração na AFE/AE - Responsável técnico	28/06/2016	- Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 80mg + 12,5mg: embalagens 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos.

									comprimidos.
14/04/2016	1556820/16-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Identificação do medicamento -Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 80mg + 12,5mg: embalagens 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos.
11/05/2015	0413140/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos 80mg + 12,5mg: embalagens com 14, 28 e 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 12,5mg: embalagens com 14, 28 e 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 25mg: embalagens com 28 e 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos.
11/11/2014	1012465/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Composição e dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 80mg + 12,5mg: embalagens com 14, 28 e 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 160mg + 12,5mg: embalagens com 14, 28 e 30 comprimidos.

									<p>30 comprimidos.</p> <p>Comprimidos revestidos 160mg + 25mg: embalagens com 28 e 30 comprimidos.</p> <p>Comprimidos revestidos 320mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos.</p> <p>Comprimidos revestidos 320mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos.</p>
06/03/2014	0162508/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Quais os males que este medicamento pode me causar? Reações Adversas	VP e VPS	<p>Comprimidos revestidos 80mg + 12,5mg: embalagens com 14, 28 e 30 comprimidos.</p> <p>Comprimidos revestidos 160mg + 12,5mg: embalagens com 14, 28 e 30 comprimidos.</p> <p>Comprimidos revestidos 160mg + 25mg: embalagens com 28 e 30 comprimidos.</p> <p>Comprimidos revestidos 320mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos.</p> <p>Comprimidos revestidos 320mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos.</p>
25/10/2013	0902678/13-9	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicado no bulário	VP e VPS	<p>Comprimidos revestidos 80mg + 12,5mg: embalagens com 14, 28 e 30 comprimidos.</p> <p>Comprimidos revestidos 160mg + 12,5mg: embalagens com 14, 28 e 30 comprimidos.</p> <p>Comprimidos revestidos 160mg + 25mg: embalagens com 28 e 30 comprimidos.</p> <p>Comprimidos revestidos 320mg + 12,5mg: embalagens com 30 comprimidos.</p>

										comprimidos. Comprimidos revestidos 320mg + 25mg: embalagens com 30 comprimidos.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---