

Diovan AMLO[®]

(valsartana + besilato de anlodipino)

Novartis Biociências SA

comprimidos revestidos

80 mg ou 160 mg de valsartana + 5 mg de
besilato de anlodipino

DIOVAN AMLO®

valsartana + besilato de anlodipino

APRESENTAÇÕES

Diovan Amlo® 80 mg ou 160 mg de valsartana + 5 mg de besilato de anlodipino – 28 comprimidos revestidos de valsartana + 28 comprimidos de besilato de anlodipino (blíster calendário).

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 80 mg ou 160 mg de valsartana.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto (somente no comprimido de 160 mg).

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

Excipientes: celulose microcristalina, hidrogeno fosfato de cálcio anidro, estearato de magnésio, amido glicolato de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Diovan Amlo® é indicado para o tratamento da hipertensão arterial nos casos em que o paciente não é adequadamente controlado com um único agente anti-hipertensivo.

Tratamento da hipertensão arterial associada a quadros de isquemia miocárdica, devido tanto à obstrução fixa (angina estável) como ao vasoespasmo/vasoconstrição (Angina de *Prinzmetal* ou angina variante) da vasculatura coronária, já que o besilato de anlodipino é medicamento de primeira linha. O besilato de anlodipino pode ser usado em situações clínicas sugestivas, mas não confirmadas, de possível componente vasoespástico/vasoconstritor.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**anlodipino****Uso em Pacientes com Doença Arterial Coronária (DAC)**

Os efeitos de anlodipino em morbidade e mortalidade cardiovascular, a progressão de arteriosclerose coronária e arteriosclerose carótida foram estudadas em um estudo clínico, o qual incluiu pacientes com infarto prévio do miocárdio (45%), angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT) na linha de base (42%) e história de angina (69%). A gravidade da DAC variou de 1 vaso doente (45%) a 3 ou mais vasos doentes (21%). Os pacientes com hipertensão não controlada (pressão arterial diastólica > 95 mmHg) foram excluídos do estudo. Um comitê de avaliação de desfecho avaliou, de modo cego, os principais eventos cardiovasculares. Embora não tenha existido nenhum efeito demonstrável da velocidade de progressão das lesões na artéria coronária, o anlodipino impediu a progressão do espessamento da carótida íntima-média. Foi observada uma redução significativa (- 31%) em pacientes tratados com anlodipino no desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, derrame, angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT), revascularização cirúrgica do miocárdio, hospitalização para angina instável e piora da insuficiência cardíaca congestiva. Uma redução significativa (- 42%) no processo de revascularização (ACPT e revascularização cirúrgica do miocárdio) foi também observada em pacientes tratados com anlodipino. Foi observado um número de hospitalizações (- 33%) menor para angina instável em pacientes tratados com anlodipino quando comparado ao grupo placebo.

Uso em pacientes com Insuficiência cardíaca

Estudos hemodinâmicos e estudos clínicos controlados baseados na resposta ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes II-IV-NYHA demonstraram que o anlodipino não levou a uma deterioração clínica quando avaliada pela 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 de acompanhamento de longo prazo, placebo-controlado com anlodipino (PRAISE-2) em pacientes com insuficiência cardíaca III-IV-NYHA, 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 anlodipino 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 comparado com o placebo.

- valsartana

Hipertensão

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

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

A retirada abrupta de valsartana não tem sido associada com hipertensão de rebote ou outro efeito clínico adverso.

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

Insuficiência cardíaca

Hemodinâmica e neuro-hormônios

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

Morbidade e mortalidade

O Val-HeFT foi um estudo multinacional, randomizado e controlado onde se comparou a valsartana ao placebo na morbidade e mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca classe II (62%), III (36%) e IV (2%) da NYHA recebendo terapêutica usual e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 40% e diâmetro diastólico interno do ventrículo esquerdo (DDIVE) > 2,9 cm/m². Foram incluídos 5.010 pacientes no estudo em 16 países, que foram randomizados para receber a valsartana ou placebo em adição a todas as outras terapêuticas apropriadas incluindo os inibidores da ECA (93%), os diuréticos (86%), a digoxina (67%) e os betabloqueadores (36%). A duração média do acompanhamento foi de aproximadamente dois anos. A dose média diária de valsartana no estudo Val-HeFT foi de 254 mg. O estudo teve 2 desfechos primários: mortalidade por todas as causas (tempo até o óbito) e a morbidade da insuficiência cardíaca (tempo até o primeiro evento mórbido) definido como morte, morte súbita com ressuscitação, hospitalização por insuficiência cardíaca, ou administração intravenosa de drogas inotrópicas ou vasodilatadoras por quatro horas ou mais sem hospitalização. Mortalidade por todas as causas foi similar nos grupos tratados com a valsartana e com placebo. A morbidade foi significativamente reduzida em 13,2% com a valsartana comparado ao placebo. O principal benefício foi uma redução de 27,5% no risco para o tempo até a primeira hospitalização por insuficiência cardíaca. Os maiores benefícios foram nos pacientes que não estavam recebendo um inibidor da ECA ou um betabloqueador. Entretanto, reduções de risco favorecendo o placebo foram observadas para aqueles pacientes tratados com a tripla combinação de um betabloqueador, um inibidor da ECA e a valsartana. Estudos adicionais como o VALIANT (vide “Pós-infarto do miocárdio”), nos quais a mortalidade não foi aumentada nesses pacientes, reduziram as preocupações em relação à tripla combinação.

Capacidade e tolerância ao exercício

Os efeitos da valsartana em adição à terapêutica usual da insuficiência cardíaca na tolerância ao exercício usando o Protocolo Modificado de *Naughton* foram medidos em pacientes com insuficiência cardíaca da classe II – IV da NYHA com disfunção ventricular esquerda (FEVE $\leq 40\%$). O aumento do tempo de exercício em relação à fase inicial foi observado para todos os grupos do tratamento. Aumentos médios maiores em relação à fase inicial no tempo de exercício foram observados para o grupo valsartana comparado ao grupo placebo, embora não tenha atingido significância estatística. As melhoras mais importantes foram observadas no subgrupo dos pacientes que não estavam recebendo terapêutica com inibidor da ECA, nos quais as variações médias no tempo de exercício foram 2 vezes maiores para o grupo valsartana comparado ao grupo placebo. Os efeitos da valsartana comparados aos do enalapril na capacidade ao exercício utilizando o teste da caminhada de seis minutos foram determinados nos pacientes com insuficiência cardíaca classe II e III da NYHA e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 45\%$ que estavam recebendo terapêutica com inibidor da ECA por pelo menos 3 meses antes do início do estudo. A valsartana 80 mg a 160 mg uma vez ao dia foi tão eficaz quanto enalapril 5 mg a 10 mg duas vezes ao dia, com referência à capacidade ao exercício, conforme avaliado pelo teste da caminhada de seis minutos nos pacientes estabilizados previamente com inibidores da ECA e diretamente substituídos para valsartana ou enalapril.

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

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

Pós-infarto do miocárdio

O estudo de valsartana no infarto agudo do miocárdio (VALIANT) foi randomizado, controlado, multinacional e duplo-cego em 14.703 pacientes com infarto do miocárdio agudo e sinais, sintomas ou evidência radiológica de insuficiência cardíaca congestiva e/ou evidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (manifestado como uma fração de ejeção $\leq 40\%$ por ventriculografia por radionuclídeos ou $\leq 35\%$ por ecocardiografia ou angiografia ventricular de contraste). Os pacientes foram randomizados dentro de 12 horas a 10 dias após o início dos sintomas de infarto do miocárdio em um dos três grupos de tratamento: a valsartana (titulada a partir de 20 mg duas vezes ao dia para a maior dose tolerada até um máximo de 160 mg duas vezes ao dia), o inibidor de ECA captopril (titulado a partir de 6,25 mg três vezes ao dia para a maior dose tolerada até um máximo de 50 mg três vezes ao dia) ou a combinação de valsartana mais captopril. No grupo de combinação, a dose de valsartana foi titulada a partir de 20 mg duas vezes ao dia para a maior dose tolerada até um máximo de 80 mg duas vezes ao dia; a dose de captopril foi a mesma para monoterapia. A duração média do tratamento foi de dois anos. A dose diária média de valsartana no grupo de monoterapia foi de 217 mg. A terapêutica basal incluiu ácido acetilsalicílico (91%), betabloqueadores (70%), inibidores da ECA (40%), trombolíticos (35%) e estatinas (34%). A população estudada foi de 69% de homens, 94% de caucasianos e 53% com 65 anos de idade ou mais velhos. O desfecho primário foi o tempo para a mortalidade por todas as causas.

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

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

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

Referências bibliográficas

1. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial comparing valsartan 20 mg, 80 mg, 160 mg and 320 mg to placebo in patients with essential hypertension followed by an open-label extension of 52 weeks duration. Clinical Trial Summary and Clinical Trial Report Protocol 31. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 11 Aug 95. [1]
2. Multinational, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled, between patient trial to determine the antihypertensive effect and to assess the tolerability of valsartan 80 mg once daily in patients with uncomplicated essential arterial hypertension treated for eight weeks Clinical Trial Summary and Report Protocol 51. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 24 Jun 95. [2]
3. Randomised, double-blind, placebo-controlled, optional titration, parallel group trial comparing valsartan to lisinopril and placebo in patients with essential hypertension Clinical Trial Summary and Clinical Trial Report Protocol 50. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 23 Jun 95. [3]
4. Multicentre, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled, between patient trial comparing the efficacy and tolerability of valsartan 160 mg, valsartan 80 mg, valsartan 40 mg to placebo and lisinopril 10 mg all given once daily in elderly patients with essential arterial hypertension. Clinical Trial Summary and Report Protocol 23. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 10 Jul 95. [4]
5. A double-blind, placebo-controlled, fixed dose, parallel trial in patients with mild to moderate hypertension Clinical Trial Summary and Report Protocol 10. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 14 Apr 94. [5]
6. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed dose, parallel design trial of 10 weeks duration in caucasian patients with mild to moderate hypertension followed by an open-label extension of 98 weeks duration Clinical Trial Summary and Report Protocol 11. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 30 Nov 94. [6]
7. Double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel design trial of twelve to fourteen weeks duration to determine the effect of food on the antihypertensive response of CGP 48 933 80 mg in patients with mild of moderate essential hypertension Clinical Trial Summary and Report Pooled Protocol 17. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 13 Dec 94. [7]
8. Integrated Summary of Efficacy (ISE) for valsartan. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 03 Nov 95. [8]
9. CGP 48 933 Valsartan. 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 Corp. Summit, USA. 14 Jul 95. [9]
10. Randomised, double-blind, parallel group trial comparing tolerability of titrated doses of valsartan to titrated doses of lisinopril both given once daily in elderly patients with essential arterial hypertension treated for 52 weeks. Clinical Trial Summary and Clinical Trial Report Protocol 28 (Interim Report). Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 20 Jul 95. [16]
11. CGP 48 933 - Valsartan. Summary of Clinical Pharmacology. Ciba Pharmaceuticals, Horsham, UK. 23 Oct 95. [32]
12. Integrated Summary of Safety for valsartan. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 10 Nov 95. [34]
13. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose, parallel design trial of ten weeks duration in caucasian patients with mild to moderate hypertension followed by an open-label extension of 98 weeks duration. Clinical Trial Report Protocol 11E (first year extension). Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 20 Jan 95.
14. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose, parallel design trial of ten weeks duration in caucasian patients with mild to moderate hypertension followed by an open-label extension of 98 weeks duration. Clinical Trial Report Protocol 11E (second year extension). Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 15 Nov 95. [49]
15. A multicountry, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to assess the effect of valsartan on morbidity and mortality, signs and symptoms, and quality of life in patients with stable, chronic congestive heart failure (NYHA Class II-IV). Study Report Protocol 107, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; 06-Apr-01. [77]
16. Diovan, (Valsartan) 40 mg, 80 mg and 160 mg film-coated tablets, Congestive Heart Failure. Expert Report on the clinical documentation, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 20-Apr-01. [78]
17. A double-blind, placebo-controlled, dose response trial to determine the acute and chronic central hemodynamic effects of valsartan in patients with symptomatic congestive heart failure. Study Report Protocol 104; Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA; 06-Oct-89 [79]
18. A multicenter, double-blind, randomized, placebo- and active-controlled, between patient trial to assess the cardiac hemodynamic effects of valsartan 40 mg, 80 mg and 160 mg, all twice daily, in patients with chronic, stable, congestive heart failure (NYHA Class II-IV) treated for four weeks. Study Report Protocol 103; Ciba-Geigy AG, Basel, Switzerland, 20-May-97 [80]

19. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial to assess the effect of valsartan on exercise capacity, quality of life, and signs and symptoms, in patients with stable, chronic, congestive heart failure (NYHA Class II-IV). Study Report Protocol 106, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA; 12-Mar-01 [81]
20. A twelve week, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled study to assess the efficacy and safety of valsartan compared to enalapril on exercise capacity in patients with stable, moderate, chronic heart failure (NYHA class II-III). Study Report Protocol 110; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; 20-Dec-00. [82]
21. A multinational, multicenter, double-blind, randomized, active controlled, parallel group study design comparing the efficacy and safety of long-term treatment with valsartan, captopril and their combination in high-risk patients after myocardial infarction. Study Report Protocol 108. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA; 17-Oct-03 [84]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- valsartana

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: bloqueadores do receptor de angiotensina II simples. Código ATC: C09C A03.

O hormônio ativo do SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona) é a angiotensina II, formada a partir da angiotensina I pela enzima conversora da angiotensina (ECA). A angiotensina II se liga a receptores específicos localizados na membrana das células de vários tecidos, exercendo diversos efeitos fisiológicos, inclusive em particular no envolvimento direto e indireto na regulação da pressão arterial. Como um potente vasoconstritor, a angiotensina II exerce uma resposta pressora direta. Além disso, promove retenção de sódio e estimulação da secreção de aldosterona. A valsartana é um potente e específico antagonista dos receptores de angiotensina II (Ang II) ativo por via oral. Ela atua seletivamente no receptor subtipo AT₁, responsável pelas conhecidas ações da angiotensina II. Os níveis plasmáticos aumentados de Ang II seguindo-se ao bloqueio do receptor AT₁ com a valsartana pode estimular o receptor AT₂ não-bloqueado, o que parece contrabalançar o efeito do receptor AT₁. A valsartana não apresenta atividade agonista parcial sobre os receptores AT₁ e tem afinidade muito maior (cerca de 20.000 vezes) para com receptores AT₁ do que para com receptores AT₂.

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

Farmacocinética

Absorção

Após a administração oral da valsartana sozinha, o pico de concentração plasmática é atingido em 2 – 4 horas. A biodisponibilidade absoluta média é de 23%. Quando administrado com alimentos, a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) da valsartana sofre redução de 48%, embora cerca de 8 horas após a administração, as concentrações plasmáticas da valsartana sejam similares em pacientes que ingeriram o produto em jejum ou com alimentos. Entretanto, a redução da AUC, não se acompanha de redução clinicamente significativa nos efeitos terapêuticos, podendo o medicamento ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume de distribuição no steady-state (estado de equilíbrio) é cerca de 17 litros, indicando que a valsartana não é extensivamente distribuída nos tecidos. A valsartana tem alta taxa de ligação a proteínas séricas (94 – 97%), principalmente à albumina sérica.

Biotransformação

A valsartana não é extensivamente biotransformada, na medida em que, apenas cerca de 20% da dose é recuperada como metabólitos. Um metabólito hidroxilado foi identificado em baixas concentrações no plasma (menos que 10% da AUC da valsartana). Este metabólito é farmacologicamente inativo.

Eliminação

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

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

Populações especiais de pacientes

Pacientes idosos

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

Pacientes com insuficiência renal

Como esperado para um composto no qual o *clearance* (depuração) renal de apenas 30% do *clearance* (depuração) plasmático total, não existe correlação entre a função renal e a exposição sistêmica à valsartana. Portanto, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Nenhum estudo se realizou em pacientes sob diálise. No entanto, a valsartana possui alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas, sendo improvável sua remoção por diálise.

Pacientes com insuficiência hepática

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

Dados de segurança pré-clínicos

Em uma variedade de estudos de segurança pré-clínicos, conduzidos em diversas espécies de animais, não houve achados que pudessem excluir o uso de doses terapêuticas de valsartana em humanos. Nos estudos de segurança pré-clínicos, altas doses de valsartana (200 a 600 mg/kg peso corporal) causaram, em ratos, uma redução nos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina e hematócrito) e evidência de alterações na hemodinâmica renal (ureia plasmática levemente aumentada e hiperplasia tubular renal e basofilia nos 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 mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um paciente de 60 kg). Em macacos saguis, em doses similares, as alterações foram semelhantes, embora mais graves, particularmente nos rins, onde as alterações evoluíram para nefropatia que incluiu aumento de ureia e creatinina. 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. Em estudos de desenvolvimento embrionário (seguimento II) em camundongos, ratos e coelhos, foi observada fetotoxicidade em associação com toxicidade materna em ratos com doses de valsartana ≥ 200 mg/kg/dia e em coelhos com doses ≥ 10 mg/kg/dia. Em um estudo de desenvolvimento de toxicidade peri e pós-natal (seguimento III), a prole das ratas que recebeu 600 mg/kg durante o último trimestre e durante a lactação mostrou uma taxa de sobrevivência levemente reduzida e um ligeiro atraso no desenvolvimento (vide “Gravidez e lactação”). Os principais achados de segurança pré-clínicos são atribuídos à ação farmacológica do composto, e não demonstraram ter qualquer relevância clínica. Não houve evidências de mutagenicidade, clastogenicidade, desempenho reprodutivo anormal em ratos ou de carcinogenicidade em camundongos e ratos.

- anlodipino

Farmacodinâmica

O anlodipino inibe a entrada transmembrana de íons de cálcio no músculo liso cardíaco e vascular. O mecanismo da ação anti-hipertensivo do anlodipino é devido ao efeito relaxante direto no músculo liso vascular, causando reduções na resistência vascular periférica e na pressão sanguínea. Dados experimentais sugerem que o anlodipino se liga tanto aos locais de ligação de di-hidropiridinas quanto de não di-hidropiridinas.

Os processos contráteis dos músculos cardíacos e da camada muscular lisa vascular são dependentes dos movimentos dos íons de cálcio extracelular para dentro das células, através de canais iônicos específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a pacientes hipertensos, o anlodipino produz vasodilatação resultando em redução da pressão sanguínea na posição supina ou em pé. Estas reduções da pressão sanguínea não são acompanhadas por uma alteração significativa na frequência cardíaca ou nos níveis de catecolaminas plasmáticas em dose crônica.

Concentrações plasmáticas se correlacionam com os efeitos tanto em pacientes jovens como em idosos.

Em pacientes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de anlodipino resultaram em redução da resistência vascular renal e em aumento da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efetivo sem alterar a fração de filtração ou proteinúria.

Assim como outros bloqueadores de canal de cálcio, medidas hemodinâmicas de função cardíaca em repouso e durante exercício físico (ou marca-passo) em pacientes com função ventricular normal tratados com anlodipino têm geralmente demonstrado pequeno aumento no índice cardíaco sem influência significativa na dP/dt ou na pressão ou volume diastólico final do ventrículo esquerdo. Em estudos hemodinâmicos, o anlodipino não tem sido associado com um efeito negativo inotrópico quando administrado dentro da faixa de dose terapêutica para animais intactos e humanos, mesmo quando coadministrado com betabloqueadores em humanos.

O anlodipino não muda a função nodal sinoatrial ou condução atrioventricular em animais intactos ou humanos. Em estudos clínicos em que o anlodipino foi administrado em combinação com betabloqueadores em pacientes com hipertensão ou angina, nenhum efeito adverso em parâmetros eletrocardiográficos foi observado.

O anlodipino demonstrou efeitos clínicos benéficos em pacientes com angina crônica estável, angina vasoespástica e doença arterial coronária angiograficamente documentada.

Farmacocinética

Absorção

Após administração oral de doses terapêuticas de anlodipino sozinho os picos de concentração plasmática são atingidos em 6 - 12 horas. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%. A biodisponibilidade do anlodipino não é alterada pela ingestão de alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição é de aproximadamente 21 L/kg. Estudos *in vitro* com anlodipino demonstraram que aproximadamente 97,5 % do fármaco circulante está ligado à proteínas plasmáticas.

Biotransformação / Metabolismo

O anlodipino é extensivamente metabolizado no fígado (aproximadamente 90%) em metabólitos inativos.

Eliminação

A eliminação do anlodipino do plasma é bifásica com uma meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são alcançados após administração contínua por 7 - 8 dias. 10% do anlodipino inalterado e 60% dos metabólitos do anlodipino são excretados na urina.

Linearidade/ não linearidade

O anlodipino exibe uma farmacocinética linear entre a dose terapêutica de 5 mg a 10 mg.

Populações especiais

Idosos

O tempo para alcançar o pico de concentração plasmática de anlodipino é similar para indivíduos jovens e idosos. Em pacientes idosos o clearance (depuração) do anlodipino tende a estar diminuído resultando em aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia vida de eliminação plasmática.

Insuficiência renal

A farmacocinética do anlodipino não é significativamente influenciada pela insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática têm o clearance (depuração) de anlodipino diminuído com resultante aumento de AUC em aproximadamente 40 – 60%.

Dados de segurança pré-clínicos

O perfil de segurança do anlodipino foi bem estabelecido clinicamente e pré-clinicamente.

Não foram observados achados relevantes em estudos de carcinogenicidade e mutagenicidade.

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses de até 10 mg/kg/dia (8 vezes a dose máxima recomendada para humanos de 10 mg em uma base de mg/m^2 , baseada no peso do paciente de 50 kg).

Não foram encontradas evidências de teratogenicidade ou toxicidade embriofetal quando ratas e coelhas grávidas foram tratadas oralmente com maleato de anlodipino em doses de até 10 mg/kg/dia durante os respectivos períodos de organogênese. No entanto, o tamanho da ninhada foi significativamente reduzido (para aproximadamente 50%) e o número de morte intrauterina foi aumentado significativamente (aproximadamente 5 vezes). O anlodipino demonstrou prolongar o período de gestação e a duração do parto em ratas nesta dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Diovan Amlo[®] está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à valsartana e/ou ao besilato de anlodipino ou a qualquer componente da formulação e também nas seguintes situações:

- Gravidez e lactação (vide “Gravidez e lactação”).
- Pacientes com hipersensibilidade às di-hidropiridinas.
- 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 tipo2 (vide “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

- valsartana

Pacientes com depleção de sódio e/ou 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 a valsartana. A depleção de sódio e/ou a hipovolemia devem ser corrigidas antes do início do tratamento com a valsartana, por exemplo, pela redução da dose do diurético.

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

Pacientes com estenose arterial renal

A administração de valsartana por curto prazo a 12 pacientes com hipertensão renovascular secundária à estenose de artéria renal unilateral, não induziu qualquer mudança significativa na hemodinâmica renal, na creatinina sérica ou na ureia nitrogenada sanguínea (UNS). No entanto, como os medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) podem aumentar a ureia sanguínea e a creatinina sérica em pacientes com estenose de artéria renal unilateral ou bilateral, recomenda-se a monitoração desses pacientes como medida de segurança.

Pacientes com insuficiência renal

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

O uso de BRAs– incluindo valsartana – ou inibidores da ECA juntamente com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide “Interações Medicamentosas”).

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. A valsartana é eliminada principalmente como composto inalterado na bile, e pacientes com distúrbios biliares obstrutivos mostraram clearance (depuração) mais baixo de valsartana (vide “Características farmacológicas”). Deve-se tomar cuidado especial ao se administrar a valsartana a pacientes com distúrbios biliares obstrutivos.

Pacientes com insuficiência cardíaca/Pós-infarto do miocárdio

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

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

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

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

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

Angioedema

Angioedema, incluindo inchaço da laringe e glote, causando obstrução das vias aéreas e/ou inchaço da face, lábios, faringe e/ou língua em pacientes tratados com valsartana têm sido relatados. Alguns desses pacientes apresentaram previamente, angioedema com outras drogas, incluindo inibidores da ECA. Diovan Amlol[®] deve ser imediatamente descontinuado em pacientes que desenvolverem angioedema e Diovan Amlol[®] não deve ser administrado novamente.

Duplo Bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA)

É necessária precaução na coadministração de BRAs, incluindo valsartana, com outros agentes inibidores do SRA como IECAs ou alisquireno (vide “Interações medicamentosas”).

Gravidez e lactação**Mulheres em idade fértil**

Assim como qualquer medicamento que também atue diretamente sobre o SRAA, Diovan Amlol[®] não deve ser utilizado por mulheres que planejam engravidar. Profissionais de saúde que prescrevam quaisquer agentes que atuem no SRAA, devem aconselhar as mulheres em idade fértil sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez.

Gravidez

Assim como qualquer medicamento que também atue diretamente sobre o SRAA, Diovan Amlol[®] não deve ser utilizado durante a gravidez (vide “Contraindicações”). Devido ao mecanismo de ação dos antagonistas de angiotensina II, o risco para o feto não deve ser excluído. Em exposição in útero, a inibidores da enzima conversora de angiotensina ECA (uma classe específica de medicamentos que agem no SRAA), administrados a gestantes durante o segundo e terceiro trimestres da gestação, houve relatos de lesões e morte de fetos em desenvolvimento. Além disso, nos dados retrospectivos, o uso de inibidores da ECA no primeiro trimestre foi associado a um risco potencial de anomalias congênitas. Houve relatos de aborto espontâneo, oligodrâmnio e disfunção renal em recém-nascidos quando mulheres grávidas tomaram inadvertidamente a valsartana. Se for detectada gravidez durante a terapia, Diovan Amlol[®] deve ser descontinuado assim que possível (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Lactação

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

Fertilidade

Não há informações sobre os efeitos de Diovan Amlol[®] na fertilidade humana. Estudos em ratos não demonstraram nenhum efeito da valsartana sobre a fertilidade (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

- anlodipino

Pacientes com insuficiência hepática

O anlodipino é extensivamente metabolizado pelo fígado. Deve-se ter cuidado especial quando anlodipino é administrado a pacientes com insuficiência hepática (vide “Características farmacológicas”).

Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Em geral, bloqueadores do canal de cálcio, incluindo o anlodipino, devem ser utilizados com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave (classe funcional III – IV da NYHA).

Pacientes com infarto agudo do miocárdio

Piora da angina e infarto agudo do miocárdio podem se desenvolver após o início ou o aumento da dose de anlodipino, particularmente em pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva severa.

Pacientes com estenose aórtica e da válvula mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Assim como todos os outros vasodilatadores, é necessário cuidado especial quando se utiliza o anlodipino em pacientes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Gravidez e lactação**Gravidez**

Não há estudos clínicos adequados com anlodipino em mulheres grávidas. Estudos com anlodipino em animais mostraram toxicidade reprodutiva em doses 8 vezes maiores que a dose máxima recomendada para humanos de 10 mg (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). O risco potencial para humanos é desconhecido. Se for detectada gravidez durante o tratamento, anlodipino deve ser descontinuado assim que possível.

Esse medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não se sabe se o anlodipino é excretado no leite materno. Portanto, não é aconselhado o uso de anlodipino em mulheres que estejam amamentando.

Fertilidade

Não há informações sobre os efeitos do anlodipino na fertilidade humana. Estudos em ratos não demonstraram efeitos de anlodipino na fertilidade (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

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 eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS****- valsartana**

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 recomendada a monitoração da pressão arterial, função renal e eletrólitos em pacientes em tratamento com valsartana e outros inibidores do SRA (vide “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 “Advertências e precauções”).

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

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

Agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) incluindo inibidor seletivo da ciclo-oxigenase 2 (inibidor da COX 2): Quando os antagonistas de angiotensina II são administrados simultaneamente com os AINEs, pode ocorrer atenuação do efeito anti-hipertensivo. Além disso, em pacientes que são idosos, volume depletados (incluindo aqueles sobre terapia diurética) ou apresentam comprometimento da função renal, o uso concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs pode aumentar o risco de piora da função renal. Portanto, recomenda-se o monitoramento da função renal quando se inicia ou modifica o tratamento em pacientes sobre tratamento com valsartana e que estão tomando AINEs simultaneamente.

Lítio: foram relatados aumentos reversíveis nas concentrações plasmáticas de lítio e da toxicidade durante a administração concomitante de lítio e inibidores da ECA ou antagonistas do receptor de angiotensina II, incluindo a valsartana. Portanto, recomenda-se monitoração cuidadosa dos níveis plasmáticos de lítio durante o uso concomitante. Se um diurético também for usado, o risco de toxicidade por lítio pode presumidamente ser aumentado ainda mais com valsartana.

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

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

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

- anlodipino

Sinvastatina: A coadministração de múltiplas doses de 10 mg de anlodipino com 80 mg de sinvastatina resultou em um aumento de 77% da exposição à sinvastatina, comparado com a sinvastatina isoladamente. É recomendado limitar a dose de sinvastatina em 20 mg diários para pacientes utilizando o anlodipino.

Inibidores da CYP3A4: A coadministração de uma dose diária de 180 mg de diltiazem com 5 mg de anlodipino em pacientes idosos hipertensivos resultou em um aumento de 1,6 vezes da exposição sistêmica do anlodipino. Inibidores potentes da CYP3A4 (por ex.: cetoconazol, itraconazol, ritonavir) podem aumentar as concentrações plasmáticas de anlodipino a uma extensão maior que o diltiazem. Portanto, cautela deve ser exercida quando anlodipino é coadministrado com inibidores da CYP3A4.

Indutores da CYP3A4: Não há informações disponíveis sobre os efeitos quantitativos dos indutores da CYP3A4 no anlodipino. Pacientes devem ser monitorados para adequar os efeitos clínicos quando o anlodipino for coadministrado com indutores da CYP3A4.

Na monoterapia, o anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, digoxina, varfarina, atorvastatina, sildenafil, Maalox® (hidróxido de alumínio gel, hidróxido de magnésio e simeticona), cimetidina, anti-inflamatórios não-esteroidais, antibióticos e hipoglicemiantes orais.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de 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.

O comprimido revestido de valsartana 80 mg é vermelho claro, com formato de amêndoa.

O comprimido revestido de valsartana 160 mg é laranja acinzentado, com formato de amêndoa.

O comprimido de anlodipino é branco ou quase branco, ovaloide e com sulco de partição de um 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

Posologia

A dose de Diovan Aml[®] recomendada para o tratamento da hipertensão é de 80 mg de valsartana + 5 mg de besilato de anlodipino uma vez ao dia, independentemente de idade, raça ou sexo. Nos pacientes que não apresentarem controle adequado da pressão arterial com a dose diária recomendada, esta pode ser aumentada para Diovan Aml[®] 160 mg de valsartana + 5 mg de besilato de anlodipino uma vez ao dia.

No tratamento da hipertensão associada à angina, a dose inicial usual é de besilato de anlodipino 5 mg + valsartana 80 mg uma vez ao dia. Doses maiores de anlodipino poderão ser necessárias dependendo da resposta individual do paciente.

Populações especiais

- valsartana

Insuficiência hepática

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

A segurança e a eficácia de Diovan Aml[®] não estão estabelecidas para o uso em crianças.

- anlodipino

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

O anlodipino deve ser utilizado com cautela em paciente com insuficiência hepática (vide “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas”).

Idosos

Não é necessário ajuste da dose inicial em pacientes idosos (vide “Características farmacológicas”).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- valsartana

Em estudos clínicos controlados com pacientes com hipertensão, a incidência geral de reações adversas foi comparável ao placebo e é consistente com a farmacologia da valsartana. A incidência de reações adversas não está relacionada com a dose ou duração do tratamento e também pareceu não estar associada ao sexo, idade ou etnia.

Os relatos de reações adversas dos estudos clínicos, da experiência pós-comercialização e dos achados laboratoriais estão listados abaixo de acordo com a classificação dos sistemas de órgãos.

As reações adversas estão classificadas por frequência, sendo as mais frequentes listadas no início, utilizando-se o seguinte critério: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muito rara ($<1/10.000$), incluindo relatos isolados. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão classificadas em ordem decrescente de gravidade.

Todas as reações adversas relatadas em experiência pós-comercialização e em achados laboratoriais possuem a frequência descrita como “desconhecida” uma vez que não é possível aplicar a frequência de reações adversas.

Tabela 1 – Reações adversas em hipertensão

Distúrbios dos sistemas linfático e sanguíneo

Desconhecido Diminuição de hemoglobina, diminuição de hematócrito, neutropenia, trombocitopenia

Distúrbios do sistema imunológico

Desconhecido Hipersensibilidade incluindo doença do soro

Distúrbios nutricionais e metabólicos

Desconhecido Aumento do potássio sérico

Distúrbios do labirinto e ouvido

Incomum Vertigem

Distúrbios vasculares

Desconhecido Vasculite

Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório

Incomum Tosse

Distúrbios gastrintestinais

Incomum Dor abdominal

Distúrbios hepatobiliares

Desconhecido Alteração dos valores de função hepática incluindo aumento da bilirrubina sérica

Distúrbios do tecido subcutâneo e pele

Desconhecido Angioedema, erupção cutânea e prurido

Distúrbios do tecido conjuntivo e músculoesquelético

Desconhecido Mialgia

Distúrbios urinários e renais

Desconhecido Insuficiência e disfunção renal, elevação da creatinina sérica

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Incomum Fadiga

Os seguintes eventos também foram observados durante os estudos clínicos com pacientes hipertensos, desconsiderando sua associação causal com o medicamento em 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, infecções virais.

- anlodipino

Os eventos adversos relatados com a monoterapia de anlodipino, independente da sua associação casual com outro medicamento estudado, estão listados na tabela 2, abaixo.

Como os estudos clínicos conduzidos com anlodipino foram realizados sob as mais diversas condições, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos ensaios clínicos de um outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

As reações adversas (Tabela 2) estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas por frequência, com as mais frequentes primeiro.

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são classificadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria da frequência correspondente também é dada para cada reação adversa, segundo a seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 2 Porcentagem de pacientes com reações adversas

Reações adversas	Categoria de frequência
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Leucopenia	Muito rara
Trombocitopenia	Muito rara
Distúrbios do sistema imunológico	
Reações alérgicas	Muito rara
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Hiperglicemia	Muito rara
Distúrbios psiquiátricos	
Insônia	Incomum
Alterações do humor incluindo ansiedade	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	
Tontura	Comum

Dor de cabeça	Comum
Sonolência	Comum
Tremor	Incomum
Hipoestesia	Incomum
Disgeusia	Incomum
Parestesia	Incomum
Síncope	Incomum
Hipertonia	Muito rara
Neuropatia periférica	Muito rara
Distúrbios nos olhos	
Diplopia	Incomum
Comprometimento visual	Incomum
Distúrbios nos ouvidos e labirinto	
Zumbido	Incomum
Distúrbios cardíacos	
Palpitações	Comum
Arritmia	Muito rara
Fibrilação atrial	Muito rara
Bradicardia	Muito rara
Taquicardia ventricular	Muito rara
Infarto do miocárdio	Muito rara
Distúrbios vasculares	
Rubor	Comum
Hipotensão	Incomum
Vasculite	Muito rara
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal	
Dispneia	Incomum
Rinite	Incomum
Tosse	Muito rara
Distúrbios gastrointestinais	
Dor abdominal	Comum
Náusea	Comum
Vômitos	Incomum
Dispepsia	Incomum
Boca seca	Incomum
Constipação	Incomum
Diarreia	Incomum
Pancreatite	Muito rara
Gastrite	Muito rara
Hiperplasia gengival	Muito rara
Distúrbios hepatobiliares	
Hepatite	Muito rara
Icterícia	Muito rara
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Alopecia	Incomum
Hiper-hidrose	Incomum
Prurido	Incomum
Erupção cutânea (rash)	Incomum
Púrpura	Incomum
Descoloração da pele	Incomum
Fotossensibilidade	Incomum
Angioedema	Muito rara
Urticária	Muito rara
Eritema multiforme	Muito rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Muito rara
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	

Dor nas costas	Incomum
Espasmos musculares	Incomum
Mialgia	Incomum
Artralgia	Incomum
Distúrbios renais e urinários	
Distúrbios da micção	Incomum
Noctúria	Incomum
Polaciúria	Incomum
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	
Ginecomastia	Incomum
Disfunção erétil	Incomum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Edema	Comum
Fadiga	Comum
Astenia	Incomum
Dor	Incomum
Mal-estar	Incomum
Dor no peito	Incomum
Laboratoriais	
Redução do peso	Incomum
Aumento do peso	Incomum
Aumento das enzimas hepáticas (a maioria compatível com colestase)	Muito rara

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

valsartana

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

É improvável que a valsartana seja removida por hemodiálise.

anlodipino

Superdose com anlodipino pode resultar em excessiva vasodilatação periférica e possível taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica acentuada e potencialmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal. Uma hipotensão clinicamente significativa devido à superdose do anlodipino requer medida de suporte cardiovascular ativa, incluindo monitoração frequente 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 contraindicado.

Se a ingestão for recente, indução de vômito e lavagem gástrica podem ser consideradas.

A administração de carvão ativado a voluntários sadios imediatamente ou até duas horas após a administração de anlodipino demonstrou uma diminuição significativa na absorção do anlodipino.

O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos dos bloqueadores do canal de cálcio. É improvável que o anlodipino seja removido por diálise.

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

MS – 1.0068.0943

Farm. Resp.: Virginia da Silva Giraldi – CRF-SP 15.779

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

valsartana:

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Schaffhausen, Suíça ou Novartis Farmacéutica S.A., Barberà del Valles, Barcelona, Espanha

besilato de anlodipino:

Fabricado por: Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Eslovênia.

Embalado por: Novartis Biociências S.A. - Taboão da Serra, SP.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 10.07.13 valsartana + CSI 11.01.12 anlodipino
2013-PSB/GLC-0617-s
VPS1

Histórico de alteração para a bula

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA	Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2013	08/08/2013	NA

Diovan AMLO[®]/comprimidos revestidos 80 mg ou 160 mg de valsartana + 5 mg de besilato de anlodipino