

**Diocomb SI<sup>TM</sup>**  
**(valsartana + sinvastatina)**

Novartis Biociências SA  
comprimidos revestidos

80 mg ou 160 mg de valsartana + 20 mg de  
sinvastatina

**DIOCOMB SI™**

valsartana + sinvastatina

**APRESENTAÇÕES**

Diocomb SI™ 80 mg ou 160 mg de valsartana + 20 mg de sinvastatina – 28 comprimidos revestidos de valsartana + 28 comprimidos revestidos de sinvastatina (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 férrico vermelho, óxido férrico amarelo e óxido férrico preto (somente para o comprimido de 160 mg).

Cada comprimido revestido contém 20 mg de sinvastatina.

*Excipientes:* lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, hidroxianisol butilato, hidroxitolueno butilato, talco, estearato de magnésio, hipromelose, hiprolase, dióxido de titânio, óxido férrico vermelho, óxido férrico amarelo e óxido férrico preto.

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

Diocomb SI™ é indicado para o tratamento da hipertensão arterial e/ou hiperlipidemia e/ou doença coronariana.

**valsartana**

- Tratamento da hipertensão arterial

**sinvastatina****Pacientes sob alto risco de doença coronariana ou com doença coronariana (DAC)**

Em pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia), isto é, pacientes com diabetes, histórico de acidente vascular cerebral (AVC) ou de outra doença vascular cerebral, de doença vascular periférica ou com doença coronariana, a sinvastatina é indicada para:

- Reduzir o risco de mortalidade total (por todas as causas) por meio da redução de mortes por doença coronariana;
- Reduzir o risco dos eventos vasculares relevantes (um composto de infarto do miocárdio não fatal, morte por doença coronariana, AVC ou procedimentos de revascularização);
- Reduzir o risco dos eventos coronarianos relevantes (um composto de infarto do miocárdio não fatal ou mortes por doença coronariana);
- Reduzir o risco de acidente vascular cerebral (AVC);
- Reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização do miocárdio (incluindo *bypass* ou angioplastia coronariana transluminal percutânea);
- Reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização periférica e outros, não coronarianos;
- Reduzir o risco de hospitalização por angina.

Em pacientes com diabetes, a sinvastatina reduz o risco de desenvolvimento de complicações periféricas macrovasculares (um composto de procedimentos de revascularização periférica, de amputações dos membros inferiores ou de úlceras das pernas).

Em pacientes hipercolesterolêmicos com doença coronariana, a sinvastatina retarda a progressão da aterosclerose coronariana, reduzindo inclusive o desenvolvimento de novas lesões e novas oclusões totais.

**Pacientes com hiperlipidemia**

- A sinvastatina é indicada como adjuvante à dieta para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B (apo B) e triglicérides e para aumentar os níveis de HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária, incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica (tipo IIa de *Fredrickson*) ou hiperlipidemia combinada (mista) (tipo IIb de *Fredrickson*), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz as razões LDL-colesterol/HDL-colesterol e colesterol total/HDL-colesterol.

- A sinvastatina é indicada para o tratamento de pacientes com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de *Fredrickson*).
- A sinvastatina é indicada para o tratamento de pacientes com disbetalipoproteinemia primária (hiperlipidemia tipo III de *Fredrickson*).
- A sinvastatina também é indicada como adjuvante à dieta e outras medidas não dietéticas para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **- 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 mantém-se durante a terapêutica em longo prazo. Em associação com hidroclorotiazida, obtém-se uma redução adicional significativa na pressão arterial.

A retirada abrupta da valsartana não causa 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 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/m<sup>2</sup>. Foram incluídos 5.010 pacientes no estudo em 16 países, que foram randomizados para receber 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 valsartana e com placebo. A morbidade foi significativamente reduzida em 13,2% com a valsartana comparada 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 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 maior 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 dos seis minutos nos pacientes estabilizados previamente com inibidores da ECA e diretamente substituídos para valsartana ou enalapril.

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

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

- Pós-infarto do miocárdio

O estudo de valsartana no infarto agudo do miocárdio (VALIANT) foi randomizado, controlado, multinacional e duplo-cego em 14.703 pacientes com infarto do miocárdio agudo e sinais, sintomas ou evidência radiológica de insuficiência cardíaca congestiva e/ou evidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (manifestado como uma fração de ejeção  $\leq 40\%$  por ventriculografia por radionuclídeos ou  $\leq 35\%$  por ecocardiografia ou angiografia ventricular de contraste). Os pacientes foram randomizados dentro de 12 horas a 10 dias após o início dos sintomas de infarto do miocárdio em um dos três grupos de tratamento: valsartana (titulada a partir de 20 mg duas vezes ao dia para a maior dose tolerada até um máximo de 160 mg duas vezes ao dia), o inibidor de ECA captopril (titulado a partir de 6,25 mg três vezes ao dia para a maior dose tolerada até um máximo de 50 mg três vezes ao dia) ou a combinação de valsartana mais captopril. No grupo de combinação, a dose de valsartana foi titulada a partir de 20 mg duas vezes ao dia para a maior dose tolerada até um máximo de 80 mg duas vezes ao dia; a dose de captopril foi à 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 valsartana com captopril não adicionou mais benefícios sobre o captopril isolado. Não houve diferença na mortalidade por todas as causas com base na idade, sexo, raça, terapêuticas basais ou doença de base.

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

#### - sinvastatina

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com Sinvastatina (4S), o efeito do tratamento com a sinvastatina na mortalidade por todas as causas foi avaliado em 4.444 pacientes com doença coronariana (DAC) e colesterol total no período basal entre 212 – 309 mg/dL (5,5 – 8,0 mmol/L) durante um período mediano de 5,4 anos. Nesse estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, a sinvastatina reduziu em 30% o risco de morte; em 42% o risco de morte por DAC; e em 37% o risco de infarto do miocárdio não-fatal comprovado no hospital. Além disso, a sinvastatina reduziu em 37% o risco de procedimentos para revascularização do miocárdio (*bypass* da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea). Em pacientes com *diabetes mellitus*, o risco de um evento coronariano importante foi reduzido em 55%. Além disso, a sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos vasculares cerebrais fatais e não fatais (AVC e ataques isquêmicos transitórios) em 28%.

No Estudo de Proteção do Coração – *Heart Protection Study* (HPS) – os efeitos do tratamento com a sinvastatina durante um período de acompanhamento de 5,3 anos, em média, foram avaliados em 20.536 pacientes com ou sem hiperlipidemia e alto risco de eventos coronarianos, em decorrência de diabetes, antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC) ou outra doença vascular cerebral, doença vascular periférica ou doença coronariana. No período basal, 33% apresentavam níveis de LDL inferiores a 116 mg/dL; 25%, entre 116 mg/dL e 135 mg/dL e 42%, superiores a 135 mg/dL.

Nesse estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, a sinvastatina 40 mg/dia comparado ao placebo reduziu o risco de mortalidade por todas as causas em 13%, em consequência da redução de mortes por doença coronariana (18%). A sinvastatina também diminuiu o risco de eventos coronarianos relevantes (um desfecho composto de IM não fatal ou mortes de origem coronariana) em 27%. A sinvastatina reduziu a necessidade de procedimentos de revascularização coronariana (incluindo *bypass* ou angioplastia coronariana transluminal percutânea) e procedimentos de revascularização periférica e outros procedimentos de revascularização não coronarianos, em 30% e 16%, respectivamente. A sinvastatina reduziu o risco de AVC em 25%. Além disso, a sinvastatina reduziu o risco de hospitalização por angina em 17%. Os riscos de eventos coronarianos e vasculares relevantes (um desfecho composto que incluiu os eventos coronarianos relevantes, AVC ou procedimentos de revascularização) foram reduzidos em cerca de 25% em pacientes com ou sem doença coronariana, incluindo pacientes com diabetes e pacientes com doença periférica ou vascular cerebral. Além disso, no subgrupo de pacientes com diabetes, a sinvastatina reduziu o risco do desenvolvimento de complicações macrovasculares, incluindo procedimentos de revascularização periférica (cirurgia ou angioplastia), amputação de membros inferiores ou úlceras nas pernas em 21%. As reduções de risco produzidas pela sinvastatina nos eventos relevantes, vasculares e coronarianos, foram evidentes e consistentes independentemente da idade e do sexo do paciente, dos níveis de LDC-C, HDL-C, TG, apolipoproteína A-I ou apolipoproteína B no período basal, da presença ou ausência de hipertensão, dos níveis de creatinina até o limite para inclusão de 2,3 mg/dL, da presença ou ausência de medicações cardiovasculares (aspirina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA] ou bloqueadores dos canais de cálcio) no período basal, de tabagismo, de ingestão de álcool ou de obesidade. Ao final de 5 anos, 32% dos pacientes no grupo placebo estavam tomando uma vastatina (fora do protocolo do estudo); portanto, as reduções de risco observadas subestimam o real efeito da sinvastatina.

Em estudo clínico multicêntrico, controlado com placebo, que utilizou angiografia coronariana quantitativa e envolveu 404 pacientes, a sinvastatina retardou a progressão da aterosclerose coronariana e reduziu o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais, ao passo que as lesões ateroscleróticas coronarianas pioraram de forma constante ao longo de um período de 4 anos em pacientes que receberam tratamento-padrão.

As análises de subgrupo de dois estudos que incluíram 147 pacientes com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de *Fredrickson*) demonstraram que 20 a 80 mg/dia de sinvastatina reduziu os níveis de triglicérides em 21% a 39% (placebo: 11% a 13%), de LDL-colesterol em 23% a 35% (placebo: + 1% a + 3%) e do colesterol não HDL, em 26% a 43% (placebo: + 1% a + 3%) e aumentou o HDL-C em 9% a 14% (placebo: 3%).

Em outra análise de subgrupo de sete pacientes com disbetalipoproteinemia (hiperlipidemia tipo III de *Fredrickson*), a dose de 80 mg/dia de sinvastatina reduziu os níveis de LDL-C, inclusive das lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) em 51% (placebo: 8%) e de VLDL-colesterol + IDL em 60% (placebo: 4%).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### - valsartana

##### Farmacodinâmica

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

O hormônio ativo do SRAA é a angiotensina II, formada a partir da angiotensina I pela ECA. A angiotensina II se liga a receptores específicos localizados na membrana das células de vários tecidos, exercendo diversos efeitos fisiológicos, inclusive em particular no envolvimento direto e indireto na regulação da pressão arterial. Como um potente

vasoconstritor, a angiotensina II exerce uma resposta pressora direta. Além disso, promove retenção de sódio e estimulação da secreção de aldosterona.

A valsartana é um potente e específico antagonista dos receptores de angiotensina II (Ang II) ativo por via oral. Ele atua seletivamente no receptor subtipo AT<sub>1</sub>, responsável pelas conhecidas ações da angiotensina II. Os níveis plasmáticos aumentados de Ang II seguindo-se ao bloqueio do receptor AT<sub>1</sub> com valsartana podem estimular o receptor AT<sub>2</sub> não-bloqueado, o que parece contrabalançar o efeito do receptor AT<sub>1</sub>. A valsartana não apresenta atividade agonista parcial sobre os receptores AT<sub>1</sub> e tem afinidade muito maior (cerca de 20.000 vezes) para com receptores AT<sub>1</sub> do que para com receptores AT<sub>2</sub>.

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 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 terapia com inibidores da ECA, 19,5% dos pacientes que recebiam valsartana e 19,0% desses que recebiam um diurético tiazídico apresentaram episódios de tosse, comparados a 68,5% daqueles tratados com inibidores da ECA ( $p < 0,05$ ). A valsartana não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais ou canais de íons, importantes na regulação cardiovascular.

## **Farmacocinética**

### **Absorção**

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

### **Distribuição**

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

### **Biotransformação**

A valsartana não é biotransformada em grande extensão uma vez que apenas cerca de 20% da dose é recuperada como metabolitos. Um metabólito hidróxi foi identificado no plasma em baixas concentrações (menos de 10% da AUC de valsartana). Este metabólito é farmacologicamente inativo.

### **Eliminação**

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

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

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  $C_{\text{máx}}$  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 (depuração) aparente em pacientes com insuficiência cardíaca.

## **Populações especiais de pacientes**

**Idosos**

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

**Insuficiência renal**

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

**Insuficiência hepática**

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

**Dados de segurança pré-clínicos**

Em diversos estudos pré-clínicos de segurança realizados com várias espécies de animais, não houve resultados que excluam o uso de doses terapêuticas de valsartana em humanos. Em estudos de segurança pré-clínicos, altas doses de valsartana (200 a 600 mg/kg de peso corporal) em ratos, causou uma redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito) e evidência de alterações na hemodinâmica renal (ureia plasmática ligeiramente aumentada, 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 humana máxima recomendada com base em  $\text{mg/m}^2$  (cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um paciente de 60 kg). Em macacos saguis em doses semelhantes, as alterações foram semelhantes, embora mais graves, particularmente nos rins onde as alterações evoluíram para nefropatia e incluíam aumento de 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 produziu hipotensão prolongada, particularmente nos macacos saguis. Para doses terapêuticas de valsartana em humanos, a hipertrofia das células justaglomerulares renais não parece ter qualquer relevância. Em estudos de desenvolvimento embrionário (segmento II) em camundongos, ratos e coelhos, foi observada toxicidade fetal em associação com toxicidade materna em ratos com doses de valsartana  $\geq 200 \text{ mg/kg/dia}$  e em coelhos com doses de  $\geq 10 \text{ mg/kg/dia}$ . Em estudo de toxicidade de desenvolvimento peri e pós-natal (segmento III), proles de ratos descendentes de ratas que receberam 600 mg/kg durante o último trimestre de gravidez e durante a lactação mostraram índice de sobrevivência levemente reduzido, bem como leve retardo no desenvolvimento (vide “Gravidez e lactação”). Os principais achados pré-clínicos de segurança são atribuídos à ação farmacológica do fármaco e não demonstraram qualquer significado clínico.

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

**- sinvastatina****Características farmacológicas**

A sinvastatina é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*.

Após a ingestão, a sinvastatina, que é uma lactona inativa, é hidrolisada ao beta-hidroxiácido correspondente. Esse é o principal metabólito e é um inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaril-co-enzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa um passo precoce e limitante da taxa de biossíntese do colesterol. Estudos clínicos mostram que a sinvastatina é altamente eficaz para reduzir as concentrações plasmáticas do colesterol total, do LDL-colesterol, dos triglicérides e do VLDL-colesterol e para aumentar o HDL-colesterol nas formas familiar heterozigótica e não familiar de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado for preocupante e a dieta apenas for insuficiente. Observam-se respostas acentuadas em duas semanas e respostas terapêuticas máximas ocorrem em 4 a 6 semanas. A resposta mantém-se com a continuidade da terapia. Quando a terapia com a sinvastatina é interrompida, os níveis de colesterol e lípidos voltam aos níveis anteriores ao tratamento.

A forma ativa da sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato. Em virtude dessa conversão ser um passo inicial da biossíntese do colesterol, não se espera

que a terapia com a sinvastatina provoque acúmulo de esterois potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é também rapidamente metabolizada de volta a acetil-CoA, a qual participa de muitos processos de biossíntese no organismo.

Em estudos com animais, a sinvastatina demonstrou alta seletividade pelo fígado após administração oral, onde atingiu concentrações consideravelmente mais altas do que em tecidos não-alvo. A sinvastatina sofre amplo metabolismo de primeira passagem no fígado, principal local para sua ação, com subsequente excreção na bile. A exposição sistêmica à forma ativa da sinvastatina em humanos é inferior a 5% da dose oral; destes, 95% estão ligados às proteínas plasmáticas.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Diocomb SI<sup>TM</sup> está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à valsartana e/ou à sinvastatina ou a qualquer componente das formulações (vide “Composição”) e também nas seguintes situações:

- Doença hepática ativa ou aumentos persistentes e inexplicados das transaminases séricas;
- Uso concomitante de bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA's) – incluindo valsartana – ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) com alisquireno em pacientes com diabetes tipo2 (vide “Interações medicamentosas – Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) com BRA's, IECAs ou alisquireno”).

**Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.**

**Este medicamento é contraindicado durante a gravidez.**

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez X, portanto **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

#### **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 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 pode ser reintroduzido, 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 de ambos os parâmetros nesses pacientes como medida de segurança.

##### **Pacientes com insuficiência renal**

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

O uso de bloqueadores do receptor de angiotensina – 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 – Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) com BRAs, IECAs ou alisquireno”).

##### **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 “Farmacocinética”). Deve-se tomar cuidado especial ao se administrar 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 devido 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 e Modo de usar”).

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 valsartana (vide “Propriedades farmacológicas”).

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 Diocomb SI<sup>TM</sup> que é indicado para melhorar a sobrevida após infarto do miocárdio em pacientes clinicamente estáveis (vide “Indicações”).

### **Angioedema**

Em pacientes tratados com valsartana tem sido reportado, angioedema, incluindo inchaço de laringe e glote, levando a obstrução das vias aéreas e/ou inchaço de face, lábios, faringe, e/ou língua. Alguns destes pacientes com apresentaram previamente angioedema com outras drogas, incluindo inibidores da ECA. A valsartana deve ser imediatamente descontinuada em pacientes que desenvolverem angioedema, e não deve ser readministrado.

### **Duplo Bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA)**

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

### **- sinvastatina**

#### **Miopatia/Rabdomiólise**

A sinvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente causa miopatia que se manifesta como dor, dolorimento ou fraqueza muscular associado a aumentos de creatinina quinase (CK) > 10 vezes o limite superior da normalidade. A miopatia algumas vezes assume a forma de rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda secundária a mioglobulinúria que, raramente, foi fatal. O risco de miopatia é aumentado por níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma.

#### **O risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pelo uso concomitante de sinvastatina com:**

- inibidores potentes da CYP3A4: ciclosporina, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona, particularmente com doses mais altas de sinvastatina (vide “Interações medicamentosas” – Interações com CYP3A4).

outros medicamentos: genfibrozila e outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes (1 g/dia) de niacina particularmente com doses mais altas de sinvastatina (vide “Interações medicamentosas”, Interações com medicações hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administradas isoladamente).

Não há evidência de que o risco de miopatia exceda a soma do risco individual de cada agente quando a sinvastatina e o fenofibrato são administrados concomitantemente.

A amiodarona ou verapamil com doses mais altas de sinvastatina (vide “Interações medicamentosas” – Interações com outros medicamentos). Em um estudo clínico em andamento, foi relatada miopatia em 6% dos pacientes que estavam recebendo amiodarona e 80 mg de sinvastatina.

Com diltiazem: pacientes em tratamento concomitante com diltiazem e sinvastatina 80 mg apresentaram pequeno aumento no risco de miopatia. O risco de miopatia é de aproximadamente 1% nesses pacientes. Em estudos clínicos, o risco de miopatia em pacientes que receberam 40 mg de sinvastatina com diltiazem foi semelhante ao de pacientes que receberam 40 mg de sinvastatina sem diltiazem (vide “Interações medicamentosas”, Outras Interações Medicamentosas).

- o risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose. Em estudos clínicos, nos quais os pacientes foram cuidadosamente monitorados e algumas medicações que interagem com a sinvastatina foram excluídas, a incidência foi de aproximadamente 0,03% com 20 mg, 0,08% com 40 mg e 0,4% com 80 mg.

**Consequentemente:**

1. O uso de sinvastatina concomitantemente com itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona deve ser evitado. Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, eritromicina ou claritromicina for inevitável, o tratamento com a sinvastatina deverá ser interrompido. O uso concomitante com outros medicamentos cujos efeitos inibitórios no citocromo CYP3A4 são potentes em doses terapêuticas deve ser evitado a menos que os benefícios do tratamento combinado superem o risco aumentado.
2. A dose de sinvastatina não deve exceder 10 mg ao dia em pacientes que estiverem recebendo concomitantemente ciclosporina, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes (1 g/dia) de niacina. O uso combinado de sinvastatina com esses agentes deve ser evitado a menos que os benefícios possam superar o risco aumentado resultante da combinação desses medicamentos. Deve-se ter cautela quando o fenofibrato for prescrito com sinvastatina, já que cada agente pode causar miopatia quando administrado isoladamente. A adição de fibratos ou niacina à sinvastatina propicia tipicamente pequena redução adicional do LDL-C, porém reduções adicionais de TG e aumentos adicionais de HDL-C podem ser obtidos. Em estudos clínicos pequenos, de curto prazo, com monitorização cuidadosa, foram usadas combinações de fibratos ou niacina com baixas doses de sinvastatina sem relatos de miopatia.
3. A dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg ao dia em pacientes que estejam recebendo concomitantemente amiodarona ou verapamil. O uso combinado da sinvastatina em doses maiores do que 20 mg ao dia com amiodarona ou verapamil deve ser evitado, a menos que o benefício clínico possa superar o risco aumentado de miopatia.
4. Todos os pacientes que iniciam um tratamento com a sinvastatina, ou aqueles para os quais a dose de sinvastatina for aumentada, devem ser advertidos quanto ao risco de miopatia e avisados a relatar prontamente qualquer dor, dolorimento ou fraqueza muscular inexplicados. O tratamento com a sinvastatina deve ser descontinuado imediatamente se houver suspeita de miopatia ou se esta for diagnosticada. A presença desses sintomas e/ou CK > 10 vezes o limite superior da normalidade indicam miopatia. Na maioria dos casos, quando os pacientes interrompem prontamente o tratamento, os sintomas musculares e o aumento de CK desaparecem. Deve-se considerar a avaliação periódica dos níveis de CK para pacientes que vão iniciar o tratamento com a sinvastatina ou para aqueles cuja dose está sendo aumentada, mas não há garantias de que esse monitoramento evitará miopatia.
5. Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise durante o tratamento com a sinvastatina apresentavam antecedentes clínicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente como consequência de diabetes mellitus de longa duração. Esses pacientes requerem monitoração mais rigorosa. O tratamento com a sinvastatina deve ser temporariamente interrompido alguns dias antes de uma cirurgia eletiva de vulto e diante de qualquer afecção clínica ou cirúrgica importante.

Efeitos Hepáticos: em estudos clínicos, ocorreram aumentos persistentes (acima de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas em poucos pacientes adultos que receberam sinvastatina. Quando o medicamento foi interrompido ou descontinuado, os níveis de transaminase caíram lentamente para os níveis anteriores ao tratamento. Os aumentos não foram associados à icterícia ou a outros sintomas ou sinais clínicos. Não houve evidência de hipersensibilidade. Alguns desses pacientes apresentavam testes de função hepática alterados antes da terapia com a sinvastatina e/ou consumiam quantidades consideráveis de álcool.

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com Sinvastatina (4S) (vide “Resultados de eficácia”), o número de pacientes com transaminases elevadas (acima de três vezes o limite superior da normalidade) mais de uma vez durante o estudo, não foi significativamente diferente entre os grupos sinvastatina e placebo (14 [0,7%] vs. 12 [0,6%]). A frequência dos aumentos isolados de TGP (ALT) para três vezes o limite superior da normalidade foi significativamente mais alta no grupo da sinvastatina no primeiro ano do estudo (20 vs. 8,  $p = 0,023$ ), mas não posteriormente. O aumento de transaminases resultou em descontinuação da terapia para oito pacientes do grupo da sinvastatina ( $n = 2.221$ ) e para cinco do grupo placebo ( $n = 2.223$ ). Dos 1.986 pacientes no 4S tratados com a sinvastatina cujos testes de função hepática eram normais no período basal, somente oito (0,4%) apresentaram aumentos consecutivos > 3 vezes o limite superior da normalidade de enzimas hepáticas e/ou foram descontinuados por aumento de transaminases durante os 5,4 anos (acompanhamento mediano) do estudo. A dose inicial de sinvastatina para todos os pacientes do estudo foi de 20 mg; 37% foram titulados para 40 mg.

Em dois estudos clínicos controlados, que envolveram 1.105 pacientes, a incidência – aos 6 meses – de aumentos persistentes de transaminases considerados relacionados ao medicamento foi de 0,7% e 1,8%, com as doses de 40 mg e 80 mg, respectivamente.

No estudo HPS (vide “Resultados de eficácia”), no qual 20.536 pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 40 mg/dia de sinvastatina ou placebo, a incidência de transaminases elevadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmada em exames repetidos) foi de 0,21% (n = 21) para os pacientes que receberam sinvastatina e de 0,09% (n = 9), no grupo placebo.

Recomenda-se solicitar testes de função hepática antes de iniciar a terapia e posteriormente, quando clinicamente indicado. Pacientes titulados para doses de 80 mg devem realizar mais um teste antes da titulação, 3 meses depois da titulação para a dose de 80 mg e, a seguir, periodicamente (por exemplo, de 6 em 6 meses) durante o primeiro ano de tratamento. Deve-se dar especial atenção aos pacientes que apresentarem aumento de transaminases séricas e, nesses pacientes, as avaliações laboratoriais devem ser imediatamente repetidas e, a seguir, realizadas com maior frequência. Deve-se descontinuar o medicamento se os níveis de transaminases mostrarem evidência de progressão, particularmente se aumentarem acima de três vezes o limite superior da normalidade e persistirem nesse patamar. Deve-se utilizar o medicamento com cuidado em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentem histórico de doença hepática. Hepatopatias ativas ou aumentos inexplicados de transaminases constituem contra-indicações para o uso da sinvastatina. A exemplo do que ocorre com outros agentes hipolipemiantes, foram relatados aumentos moderados (abaixo de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas após o tratamento com a sinvastatina; essas alterações ocorreram logo após o início da terapia, foram geralmente transitórias, assintomáticas e não exigiram interrupção do tratamento.

Avaliações Oftalmológicas: é esperado que, com o passar do tempo, ocorra aumento da prevalência de opacidade do cristalino como resultado do envelhecimento, mesmo na ausência de qualquer terapia medicamentosa. Dados atuais de estudos clínicos em longo prazo não indicam efeito adverso da sinvastatina no cristalino humano.

#### **Gravidez e lactação**

Diocomb SI<sup>TM</sup> não deve ser usado durante a gravidez e lactação. Se ocorrer gravidez durante o tratamento, Diocomb SI<sup>TM</sup> deve ser descontinuado imediatamente.

#### **- valsartana**

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

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.

#### **Mulheres em idade fértil**

Como qualquer droga que atua diretamente sobre SRAA, a valsartana não deve ser usada por mulheres que planejam engravidar. Os médicos que prescrevem qualquer agente que atue no SRAA devem aconselhar as mulheres com potencial de engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez.

#### **Fertilidade**

Não há dados dos efeitos da valsartana na fertilidade humana. Estudos em ratos não demonstraram qualquer efeito da valsartana na fertilidade (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

#### **- sinvastatina**

##### **Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.**

A sinvastatina é contra-indicada durante a gravidez. A segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram conduzidos estudos clínicos controlados em mulheres grávidas. Há raros relatos de anomalias congênitas em recém-nascidos de mães que receberam inibidores de HMG-CoA redutase durante a gravidez. Entretanto, em uma análise de aproximadamente 200 gestações acompanhadas prospectivamente de mulheres expostas à sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado no primeiro trimestre de gravidez, a incidência de

anomalias congênitas foi comparável à observada na população geral. Esse número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento de anomalias congênitas 2,5 vezes ou maior do que a incidência conhecida. Embora não haja evidência de que a incidência de anomalias congênitas nos descendentes de pacientes expostos à sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com a sinvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, um precursor da biossíntese do colesterol. A aterosclerose é um processo crônico e a descontinuação dos agentes hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto sobre o risco em longo prazo associado a hipercolesterolemia primária. Por essas razões, a sinvastatina não deve ser usada por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou que possam estar grávidas. O tratamento com a sinvastatina deve ser interrompido durante toda a gestação ou até que se comprove que a paciente não está grávida.

Não se sabe se a sinvastatina ou os seus metabólitos são excretados no leite humano. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite materno e podem causar reações adversas graves, mulheres que estejam recebendo sinvastatina não devem amamentar (vide “Contraindicações”).

A valsartana pertence à categoria D e a sinvastatina à categoria X. Para o uso combinado será considerada a mais grave que é a X.

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

Pacientes particularmente sensíveis, em que os medicamentos podem induzir reações não frequentes devem estar atentos para as reações que se manifestam com o uso deste medicamento, antes de conduzir veículos, de operar máquinas ou de desenvolver qualquer outra atividade que requiera concentração.

## **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 agentes que afetam o 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 com diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, 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, aumento da creatinina sérica. Se o uso simultâneo desses compostos for considerado necessário, recomenda-se monitoramento 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 idosos, com depleção de volume (incluindo aqueles em uso de diuréticos) ou com comprometimento da função renal, o uso concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs podem levar a um aumento do risco de piora da função renal. Assim, a monitoração da função renal é recomendada quando iniciar ou modificar o tratamento com valsartana em pacientes que estejam tomando AINEs concomitantemente.

**Lítio:** foram relatados aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e 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 das concentrações plasmáticas 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:** o resultado de estudo humano in vitro com tecido fígado indicou que a valsartana é um substrato para o transportador hepático de captação OATP1B1 e para o transportador do - efluxo hepático MRP2. A

coadministração de inibidores do transportador de captação (rifampicina e ciclosporina) ou de transportador de efluxo (ritonavir) pode aumentar a exposição sistêmica da 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 glibenclamida.

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

#### **- sinvastatina**

##### **Interações com o CYP3A4**

A sinvastatina é metabolizada pela isoenzima 3A4 do citocromo P450, mas não exerce atividade inibitória sobre ela; consequentemente, não é esperado que afete as concentrações plasmáticas de outros medicamentos metabolizados pela CYP3A4. Inibidores potentes da CYP3A4 (abaixo) aumentam o risco de miopatia por reduzirem a eliminação da sinvastatina (vide “Advertências e Precauções”, Miopatia/Rabdomiólise e “Características farmacológicas”).

- itraconazol
- cetoconazol
- eritromicina
- claritromicina
- Inibidores da protease do HIV
- nefazodona
- ciclosporina

##### **Interações com medicamentos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados isoladamente**

O risco de miopatia também é aumentado pelos seguintes medicamentos hipolipemiantes que não são inibidores potentes da CYP3A4, mas que podem causar miopatia quando administrados isoladamente (vide “Advertências e Precauções”, Miopatia/Rabdomiólise).

- genfibrozila
- Outros fibratos (exceto fenofibrato): não há evidência de que o risco de miopatia exceda a soma do risco individual de cada agente quando a sinvastatina e o fenofibrato são administrados concomitantemente.
- niacina (ácido nicotínico) (> 1 g/dia)

##### **Outras interações medicamentosas**

Amiodarona ou verapamil: o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de amiodarona ou verapamil com doses mais altas de sinvastatina (vide “Advertências e precauções - Miopatia/Rabdomiólise”).

Com diltiazem: pacientes em tratamento concomitante com diltiazem e sinvastatina na dose de 80 mg apresentaram pequeno aumento do risco de miopatia (vide “Advertências e precauções - Miopatia/Rabdomiólise”).

##### **Outras interações**

O suco de grapefruit contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar os níveis plasmáticos de medicamentos metabolizados por este sistema enzimático. O efeito do consumo típico (um copo de 250 mL diariamente) é mínimo (aumento de 13% nos níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase, conforme medido pela área sob a curva de concentração – tempo) e sem importância clínica. Entretanto, quantidades muito grandes (acima de 1 litro diariamente) aumentam significativamente os níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase durante a terapia com a sinvastatina e devem ser evitadas (vide “Advertências e precauções - Miopatia/Rabdomiólise”).

##### **Derivados Cumarínicos**

Em dois estudos clínicos, um que envolveu voluntários normais e outro, pacientes hipercolesterolêmicos, a sinvastatina, na dose 20 – 40 mg/dia, potencializou discretamente o efeito de anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina, expresso como INR (International Normalized Ratio), aumentou em relação aos valores do período basal de 1,7 para 1,8 e de 2,6 para 3,4 nos estudos com voluntários e pacientes, respectivamente. O tempo de protrombina dos pacientes que

estejam tomando anticoagulantes cumarínicos deve ser determinado antes de se iniciar o tratamento com a sinvastatina e sempre que necessário durante a fase inicial do tratamento para assegurar que não ocorra nenhuma alteração significativa. Uma vez estabilizado, o tempo de protrombina poderá ser monitorizado com a periodicidade usualmente recomendada para pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarínicos. O mesmo procedimento deve ser repetido em caso de modificação da dose ou de descontinuação da sinvastatina. A terapia com a sinvastatina não foi associada a sangramento ou alterações do tempo de protrombina em pacientes que não estavam utilizando anticoagulantes.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar 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 revestido de sinvastatina 20 mg é redondo, marrom, plano de um lado e no outro com sulco de repartição.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Método de administração**

Diocomb SI<sup>TM</sup> pode ser administrado independentemente das refeições e deve ser administrado com água por via oral.

### **Posologia**

O paciente deve iniciar uma dieta padrão redutora de colesterol antes de receber Diocomb SI<sup>TM</sup> e deve mantê-la durante o tratamento com este medicamento.

A dose de Diocomb SI<sup>TM</sup> recomendada é de 80 mg de valsartana e 20 mg de sinvastatina uma vez ao dia, independentemente de idade, raça ou sexo. A administração da sinvastatina à noite pareceu ser ligeiramente mais efetiva do que a administração pela manhã. O efeito anti-hipertensivo manifesta-se efetivamente dentro de 2 semanas e o efeito máximo após 4 semanas. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos em intervalos maiores de 4 semanas.

### **Hiperlipidemia e hipertensão leve a moderada**

A dose inicial usual é de valsartana 80 mg e sinvastatina 20 mg ao dia, administrada em dose única. Ajustes posológicos, se necessários quando não houver controle adequado dos níveis de colesterol total e LDL-C, devem ser feitos em intervalos maiores de 4 semanas, para valsartana 80 mg e sinvastatina 20 mg ao dia administrados em dose única.

Nos pacientes que não apresentarem controle adequado da pressão arterial com a dose diária recomendada, esta pode ser aumentada para 160 mg de valsartana.

### **Doença coronariana e hipertensão leve a moderada**

Pacientes com doença coronariana podem ser tratados com uma dose inicial de valsartana 80 mg e sinvastatina 20 mg administrada em dose única ao dia. Ajustes de posologia, se necessários, devem ser realizados conforme orientação descrita anteriormente.

Nos pacientes que não apresentarem controle adequado da pressão arterial com a dose diária recomendada, esta pode ser aumentada para 160 mg de valsartana e 20 mg de sinvastatina, ou um diurético pode ser associado.

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada ou com insuficiência hepática de origem não-biliar e sem colestase.

Diocomb SI<sup>TM</sup> pode ser administrado concomitantemente com outros agentes anti-hipertensivos.

**Terapia concomitante**

A sinvastatina é eficaz isoladamente ou em combinação com os sequestrantes de ácidos biliares. Se a sinvastatina for utilizada concomitantemente com ciclosporina, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes de niacina (1 g/dia), a dose de sinvastatina não deve ser maior do que 10 mg/dia. Se a sinvastatina for utilizada concomitantemente com amiodarona ou verapamil, a dose de sinvastatina não deve ser maior do que 20 mg/dia (vide “Advertências e Precauções – Miopatia/Rabdomiólise” e “Interações Medicamentosas”).

**Insuficiência Renal**

Uma vez que a excreção renal da sinvastatina não é significativa, não devem ser necessárias modificações posológicas para pacientes com insuficiência renal moderada.

Para pacientes com insuficiência renal grave (depuração plasmática de creatinina < 30 mL/min), deve-se avaliar cuidadosamente o uso de doses maiores do que 10 mg/dia; se forem extremamente necessárias, deverão ser administradas com cautela (vide “Características Farmacológicas”).

**Insuficiência Hepática**

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

A segurança e a eficácia de Diocomb SI<sup>TM</sup> não estão estabelecidas para o uso em crianças.

Pacientes idosos podem fazer uso de Diocomb SI<sup>TM</sup>, desde que sejam observadas as precauções e advertências inerentes ao uso do produto.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

**9. REAÇÕES ADVERSAS****- valsartana**

Em estudos clínicos controlados com pacientes adultos 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.

**Reações adversas em Hipertensão**

<b>Distúrbios dos sistemas linfático e sanguíneo</b>	
Desconhecido	Diminuição de hemoglobina, diminuição de hematócrito, neutropenia, trombocitopenia
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Desconhecido	Hipersensibilidade incluindo doença do soro
<b>Distúrbios nutricionais e metabólicos</b>	
Desconhecido	Aumento do potássio sérico
<b>Distúrbios do labirinto e ouvido</b>	
Incomum	Vertigem
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Desconhecido	Vasculite
<b>Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório</b>	
Incomum	Tosse
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
Incomum	Dor abdominal
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Desconhecido	Alteração dos valores de função hepática incluindo aumento da bilirrubina sérica
<b>Distúrbios do tecido subcutâneo e pele</b>	

Desconhecido	Angioedema, erupção cutânea e prurido
<b>Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético</b>	
Desconhecido	Mialgia
<b>Distúrbios urinários e renais</b>	
Desconhecido	Insuficiência e disfunção renal, elevação da creatinina sérica
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	
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.

#### **Pós-infarto do miocárdio e/ou Insuficiência cardíaca**

O perfil de segurança observado em estudos clínicos controlados com pacientes com pós-infarto do miocárdio e/ou insuficiência cardíaca varia com relação ao perfil de segurança observado em pacientes hipertensos. Este fato pode estar relacionado a doenças subjacentes. As reações adversas que ocorreram em pacientes com pós-infarto do miocárdio e/ou insuficiência cardíaca estão listadas abaixo.

#### **Reações adversas em Pós-infarto do miocárdio e/ou Insuficiência cardíaca**

<b>Distúrbios dos sistemas linfático e sanguíneo</b>	
Desconhecido	Trombocitopenia
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Desconhecido	Hipersensibilidade incluindo doença do soro
<b>Distúrbios nutricionais e metabólicos</b>	
Incomum	Hipercalcemia
Desconhecido	Aumento do potássio sérico
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comum	Tontura, tontura postural
Incomum	Síncope, dor de cabeça
<b>Distúrbios do labirinto e ouvido</b>	
Incomum	Vertigem
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Incomum	Insuficiência cardíaca
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Comum	Hipotensão, hipotensão ortostática
Desconhecido	Vasculite
<b>Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório</b>	
Incomum	Tosse
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
Incomum	Náusea, diarreia
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Desconhecido	Elevação dos valores de função hepática
<b>Distúrbios do tecido subcutâneo e pele</b>	
Incomum	Angioedema
Desconhecido	Erupção cutânea, prurido
<b>Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético</b>	
Desconhecido	Mialgia
<b>Distúrbios urinários e renais</b>	
Comum	Disfunção e insuficiência renal
Incomum	Insuficiência renal aguda, elevação da creatinina sérica
Desconhecido	Aumento da ureia nitrogenada sanguínea
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	
Incomum	Astenia, fadiga

Os seguintes eventos também foram observados durante os estudos clínicos com pacientes com pós-infarto do miocárdio e/ou insuficiência cardíaca desconsiderando sua associação causal com o medicamento em estudo: artralgia,



dor abdominal, dor nas costas, insônia, diminuição da libido, neutropenia, edema, faringite, rinite, sinusite, infecção do trato respiratório superior, infecções virais.

#### **- sinvastatina**

A sinvastatina é geralmente bem tolerada e a maioria das experiências adversas foi de natureza leve e transitória. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clínicos controlados por causa de reações adversas atribuíveis à sinvastatina.

Em estudos clínicos controlados realizados antes da comercialização, os efeitos adversos que ocorreram a uma frequência de 1% ou mais, considerados pelo pesquisador como possível, provável ou definitivamente relacionados à sinvastatina foram: dor abdominal, constipação e flatulência. Outros efeitos adversos que ocorreram em 0,5% a 0,9% dos pacientes foram astenia e cefaleia.

A miopatia foi raramente relatada.

No Estudo HPS (vide “Resultados de eficácia”), que envolveu 20.536 pacientes que receberam 40 mg/dia de sinvastatina (n = 10.269) ou placebo (n = 10.267), os perfis de segurança foram comparáveis entre os pacientes que receberam a sinvastatina e aqueles que receberam placebo, durante 5,3 anos de estudo, em média. Neste megaestudo, somente os efeitos adversos graves e as descontinuações por quaisquer efeitos adversos foram documentados. As taxas de descontinuação por eventos adversos foram comparáveis (4,8% dos pacientes que receberam a sinvastatina em comparação a 5,1% dos pacientes que receberam placebo). A incidência de miopatia foi < 0,1% nos pacientes que receberam a sinvastatina. Aumento de transaminases (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmado pela repetição do exame) ocorreu em 0,21% (n = 21) dos pacientes que receberam a sinvastatina em comparação com 0,09% (n = 9) dos pacientes que receberam placebo.

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com Sinvastatina (4S) (vide “Resultados de eficácia”), que envolveu 4.444 pacientes que receberam 20 – 40 mg/dia de sinvastatina (n = 2.221) ou placebo (n = 2.223), os perfis de segurança e de tolerabilidade foram comparáveis entre os grupos durante o período mediano de 5,4 anos do estudo.

Em estudos clínicos não controlados ou após a comercialização, também foram relatados os seguintes eventos adversos: náusea, diarreia, erupção cutânea, dispepsia, prurido, alopecia, tontura, câimbras musculares, mialgia, pancreatite, parestesia, neuropatia periférica, vômitos e anemia. Raramente, ocorreram rabdomiólise e hepatite/icterícia. Raramente foi relatada uma síndrome de hipersensibilidade com algumas das seguintes características: angioedema, síndrome semelhante ao tipo lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de VHS, artrite, artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, rubor facial e do pescoço, dispneia e mal-estar.

#### **Dados Laboratoriais**

Relatos de aumentos acentuados e persistentes das transaminases séricas foram raros. Foi relatado aumento de fosfatase alcalina e de g-glutamil transpeptidase. As anormalidades dos testes de função hepática foram, em geral, leves e transitórias. Foram relatados aumentos dos níveis de creatinina quinase sérica (CK) derivada da musculatura esquelética (vide “Advertências e precauções”).

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

## **10. SUPERDOSE**

### **valsartana**

A superdose com 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.

A valsartana é improvável ser removida por hemodiálise.

### **sinvastatina**

Foram relatados poucos casos de superdose; a dose máxima ingerida foi de 3,6 g. Todos os pacientes recuperaram-se sem sequelas. Devem ser adotadas medidas gerais.

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

MS – 1.0068.0946

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

**sinvastatina**

**Fabricado por:** Novartis (Bangladesh) Ltd., Bangladesh, para Biochemie GmbH – Kundl, Áustria. Uma empresa do grupo Novartis.

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

TM = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



CDS 10.07.13  
2013-PSB/GLC-0617-s  
VPS 1

**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