



MODELO DE BULA
DOPCOR HCT

Dopcor HCT

(valsartana/hidroclorotiazida)

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda

Comprimidos revestidos

80/12,5 mg, 160/12,5 mg, 160/25 mg, 320/12,5 mg e
320/25 mg

DOPCOR HCT
comprimidos revestidos

DOPCOR HCT
valsartana + hidroclorotiazida

APRESENTAÇÕES:

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

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

DOPCOR HCT 160 mg + 25 mg: embalagens com 30 comprimidos revestidos.

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

DOPCOR HCT 320 mg + 25 mg: embalagens com 30 comprimidos revestidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de **DOPCOR HCT** contém 80 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclortiazida, 160 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclortiazida, 160 mg de valsartana e 25 mg de hidroclortiazida, 320 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclortiazida ou 320 mg de valsartana e 25 mg de hidroclortiazida.

Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, talco, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, álcool isopropílico, cloreto de metileno, óxido de ferro vermelho (somente para os comprimidos de 160/12,5 mg e 320/12,5 mg, óxido de ferro amarelo (somente para os comprimidos de 160/25 mg).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Referências Bibliográficas

1. Integrated Summary of Efficacy for Valsartan/HCTZ (CGP 63170). Ciba-Geigy Corporation, Summit, USA.25-Feb-97, Volume 02, page 001.[1]
2. A multiple dose, randomized, double-blind, placebo controlled, multifactorial, parallel trial comparing the combination therapy of valsartan (80 mg or 160 mg), and hydrochlorothiazide (12,5 mg or 25 mg) valsartan

monotherapy (80 mg or 160 mg), hydrochlorothiazide monotherapy (12,5 mg or 25 mg) and placebo in hypertensive patients age 18-80 years, Clinical Trial Report Protocol 301. Ciba-Geigy Corporation, Summit, 23-Aug-96, Volume 22, page 001. [2]

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica:

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

O hormônio ativo do SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona) é a angiotensina II, formada a partir da angiotensina I pela ECA (enzima conversora da angiotensina). A angiotensina II liga-se a receptores específicos localizados na membrana das células de vários tecidos, exercendo diversos efeitos fisiológicos, direta e indiretamente, na regulação da pressão arterial. Por ser um potente vasoconstritor, a angiotensina II exerce uma resposta pressora direta e, além disso, promove retenção de sódio e estimula a secreção de aldosterona.

A valsartana é um antagonista dos receptores de angiotensina II (Ang II) potente e específico, ativo por via oral. Atua seletivamente no receptor subtipo AT₁, responsável pelas conhecidas ações da angiotensina II. Os níveis plasmáticos elevados da Ang II após bloqueio da AT₁ com valsartana podem estimular o receptor AT₂ não bloqueado, que aparentemente contrabalanceia o efeito do receptor AT₁. A valsartana não apresenta atividade agonista parcial sobre os receptores AT₁ e apresenta afinidade muito maior (cerca de 20.000 vezes) para com receptores AT₁ do que para com receptores AT₂.

A valsartana não inibe a ECA, também conhecida como cininase II, que converte Ang I em Ang II e degrada a bradicinina. Nenhuma potencialização de efeitos colaterais relacionados à bradicinina é esperada. Em estudos clínicos em que a valsartana foi comparada com inibidores da ECA, a incidência de tosse seca foi significativamente menor ($p < 0,05$) em pacientes tratados com valsartana do que naqueles tratados com inibidores da ECA (2,6% contra 7,9%, respectivamente). Em um estudo clínico em pacientes com história de tosse seca durante terapêutica com inibidores da ECA, 19,5% dos pacientes que recebiam valsartana e 19,0% dos que recebiam um diurético tiazídico apresentaram episódios de tosse, comparativamente a 68,5% daqueles tratados com inibidores da ECA ($p < 0,05$). A valsartana não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais ou canais de íons importantes na regulação cardiovascular.

O sítio de ação dos diuréticos tiazídicos é, principalmente, o túbulo contornado distal dos rins. Está demonstrado que existe uma alta afinidade por receptores no córtex renal, sendo os mesmos o sítio de ligação principal para a ação dos diuréticos tiazídicos e a inibição do transporte de NaCl no túbulo contornado distal. O mecanismo de ação dos diuréticos tiazídicos é a promoção de uma inibição acentuada do transporte dos íons Na⁺ e Cl⁻, talvez por competição pelo sítio de ligação para Cl⁻, o que afeta os mecanismos de reabsorção de eletrólitos. Assim, obtém-se diretamente uma excreção aumentada de sódio e cloro em quantidades aproximadamente iguais. Indiretamente, a ação diurética reduz o volume plasmático, com consequente aumento da atividade da renina plasmática, aumento da secreção de aldosterona, levando ao aumento na perda urinária de potássio e redução do potássio sérico. A ligação renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II e, portanto, a administração concomitante de um antagonista de angiotensina II tende a reverter o quadro de perda urinária de potássio associada a esses diuréticos.

Farmacocinética:

- valsartana:

Absorção

Após a administração oral de valsartana isoladamente, o pico da concentração plasmática de valsartana foi alcançado em 2 a 4 horas. A biodisponibilidade absoluta média para a valsartana é de 23%. Quando administrado com as refeições, a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) de valsartana sofre redução de 48%, embora cerca de 8 horas após a administração as concentrações plasmáticas de valsartana sejam similares em pacientes que ingeriram o produto em jejum ou com alimentos. A redução da AUC, entretanto, não se acompanha de redução clinicamente significativa nos efeitos terapêuticos e a valsartana pode portanto, ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

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

Biotransformação/ metabolismo

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

Eliminação

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

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

- hidroclorotiazida

Absorção

A absorção da hidroclorotiazida, após dose oral, é rápida (tmáx em torno de 2 horas)

O aumento da AUC (área sob a curva) na média é linear e proporcional à dose na faixa terapêutica. Tem sido relatado que a administração concomitante com alimentos pode tanto diminuir como aumentar a disponibilidade sistêmica da hidroclorotiazida, comparando-se com a administração em jejum. A magnitude desses efeitos é pequena e tem pouca importância clínica. A biodisponibilidade absoluta da hidroclorotiazida é de 70% após a administração oral.

Distribuição

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

Biotransformação

A hidroclorotiazida é eliminada predominantemente como fármaco inalterado.

Eliminação

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

- valsartana + hidroclorotiazida

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

Populações de pacientes especiais

Pacientes idosos

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

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

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com Taxa de Filtração Glomerular (TGF) entre 30 a 70 mL/min. Não existem dados disponíveis sobre o uso de valsartana + hidroclortiazida em pacientes com insuficiência renal grave (TGF < 30 mL/min) ou em pacientes sob diálise. A valsartana possui alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas e não é removida por diálise, enquanto que o *clearance* (depuração) da hidroclorotiazida pode ser obtido pela diálise.

Na presença de insuficiência renal, o pico médio das concentrações plasmáticas e valores de AUC de hidroclorotiazida são aumentados e a taxa de excreção urinária é reduzida. Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, a meia-vida de eliminação é quase dobrada.

O *clearance* (depuração) renal de hidroclorotiazida também é reduzido em grande escala quando comparado com o *clearance* (depuração) renal de 300 mL/min de pacientes com função renal normal. Portanto valsartana + hidroclorotiazida deverá ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (TGF < 30 mL/min) (vide “Advertências e Precauções”)

O *clearance* (depuração) renal de hidroclorotiazida dá-se por filtração passiva e secreção ativa no túbulo renal. Como esperado para um composto excretado quase que exclusivamente pelos rins, a função renal determina efeito acentuado sobre a cinética da hidroclorotiazida (vide “Contraindicações”).

Pacientes com insuficiência hepática

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

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

No entanto, valsartana + hidroclorotiazida deverá ser utilizado com cautela especial em pacientes com distúrbios biliares obstrutivos e insuficiência hepática grave (vide “Contraindicações” e “Advertência e Precauções”).

Dados de segurança pré-clínicos

Valsartana e hidroclorotiazida

Em diversos estudos pré-clínicos de segurança, realizados com várias espécies de animais, não houve achado que exclua o uso de doses terapêuticas de valsartana e hidroclorotiazida em humanos. Altas doses de valsartana:hidroclorotiazida (100:31, 25 a 600:187,5 mg/Kg de peso corpóreo) causaram, em ratos, redução nos parâmetros das células vermelhas do sangue (eritrócitos, hemoglobina e hematócrito) e demonstraram evidências de alterações na hemodinâmica renal (aumento moderado a grave de ureia plasmática, aumento de potássio e do magnésio plasmáticos, aumento leve do volume urinário dos eletrólitos, basofilia tubular de mínima a discreta e hipertrofia da arteríola aferente com a maior dose). Em macacos saguis (doses de 30:9,375 a 400:125 mg/Kg), as alterações foram similares, porém, mais acentuadas, particularmente com a maior dose, e principalmente nos rins, onde as alterações evoluíram para uma nefropatia com ureia e creatinina elevadas. Macacos saguis também tiveram alterações na mucosa gastrointestinal em 30:9,373 a 400:125 mg/Kg

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

combinação valsartana:hidroclortiazida não foi testada para mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade, uma vez que não há evidência para qualquer interação entre estes dois componentes.

valsartana

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

Em diversos estudos de segurança pré-clínicos conduzidos em diversas espécies animais, não houve achados que excluíssem o uso de doses terapêuticas de valsartana em humanos. Em estudos de segurança pré-clínicos, altas doses de valsartana (200 a 600 mg/Kg de peso corpóreo) causaram uma redução dos parâmetros de células vermelhas (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito) em ratos e evidência de alterações na hemodinâmica renal (levemente aumentada pela ureia plasmática, e hiperplasia tubular renal e basofilia em machos). Estas doses em ratos (200 e 600 mg/Kg/dia) são aproximadamente 6 e 18 vezes a dose máxima recomendada para humanos em uma base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia em um paciente de 60 Kg). No macacos saguis, em doses similares, as alterações foram parecidas embora mais graves, particularmente no rim, onde as alterações evoluíram para nefropatia que incluiu 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 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 embriofetal (segmento II) em camundongos, ratos e coelhos, foi observada fetotoxicidade em associação com toxicidade materna em ratos com doses de valsartana \geq 200 mg/Kg/dia e em coelhos com doses \geq 10 mg/kg/dia. Em um estudo de desenvolvimento de toxicidade peri e pós-natal (segmento III), a prole das ratas que receberam 600 mg/Kg durante o último trimestre e durante a lactação mostraram uma taxa de sobrevivência levemente reduzida e um ligeiro atraso no desenvolvimento.

hidroclorotiazida

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Gravidez (vide “Gravidez e lactação”)

Por causa da hidroclorotiazida, **DOPCOR HCT** é contraindicado para pacientes com anúria.

Pacientes com insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colesterol.

Insuficiência renal grave (clearance (depuração) de creatinina $<$ 30 mL/min). Uso concomitante de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA's) – incluindo valsartana – ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) com alisquirolo em pacientes com diabetes tipo 2 (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

Alterações dos eletrólitos séricos

O uso concomitante com diuréticos poupadões de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outros medicamentos que aumentem o nível sérico de potássio (heparina, etc.) deve ser realizada com cautela.

Tem sido relatada a ocorrência de hipocalemia em pacientes sob tratamento com diuréticos tiazídicos. Portanto, recomenda-se monitorização frequente do potássio sérico.

O tratamento com diuréticos tiazídicos tem sido associado à hiponatremia e alcalose hipoclorêmica. Os tiazídicos aumentam a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia. **Pacientes com depleção de sódio e/ou de volume.**

Em pacientes com depleção grave de sódio e/ou hipovolemia, como nos que estejam recebendo altas doses de diuréticos, pode ocorrer, em casos raros, hipotensão sintomática após o início da terapia com valsartana + hidroclorotiazida. A depleção de sódio e/ou a hipovolemia devem ser corrigidas antes do início do tratamento com valsartana + hidroclorotiazida. Se ocorrer hipotensão, manter o paciente em posição supina e, se necessário, administrar infusão de solução salina fisiológica por via intravenosa. O tratamento com valsartana + hidroclorotiazida pode ser reintroduzido assim que a pressão arterial estiver estabilizada.

Pacientes com estenose arterial renal

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

Pacientes com insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve a moderada ($TFG \geq 30 \text{ mL/min}$). O uso de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) – incluindo valsartana – ou inibidores da ECA juntamente com alisquireno deve ser evitado em pacientes com disfunção renal grave ($TFG < 30 \text{ mL/min}$) (vide "Interações Medicamentosas").

Pacientes com insuficiência hepática

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

Angiodema

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

Lúpus eritematoso sistêmico

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

Outros distúrbios metabólicos

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

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

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

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

Geral

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

Glaucoma agudo de ângulo fechado

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

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

Pacientes com falência cardíaca/ pós infarto do miocárdio

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

Duplo bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA)

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

Gravidez e lactação**Mulheres com potencial para engravidar**

Assim como para qualquer medicamento que age diretamente no SRAA, o valsartana + hidroclorotiazida não deverá ser utilizado em mulheres que estão planejando engravidar. Os profissionais de saúde prescrevendo qualquer agente que atue no SRAA devem orientar as mulheres com potencial para engravidar sobre os potenciais de riscos destes agentes durante a gravidez.

Gravidez

Assim como para qualquer medicamento que age diretamente no SRAA, o valsartana + hidroclorotiazida não deverá ser utilizado em mulheres grávidas (vide item “Contraindicações”). Devido ao mecanismo de ação dos antagonistas de angiotensina II, o risco para o feto não deve ser excluído. Em exposições do útero aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (uma classe específica de medicamentos que agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona – SRAA), administrados às gestantes durante o segundo e o terceiro trimestres da gestação, houve lesões e morte de feto em desenvolvimento. Além disso, nos dados retrospectivos, o uso de inibidores da ECA no primeiro trimestre foi associado a um risco potencial de anomalias congênitas. Houve relatos de aborto espontâneo, oligodrâmico e disfunção renal no recém-nascido quando a mulher grávida tomou a valsartana inadvertidamente. 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.

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

ocorrer gravidez durante o tratamento, valsartana + hidroclorotiazida deve ser descontinuado assim que possível (vide “Dados de segurança pré-clínica”)

Lactação

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

Fertilidade

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

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

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

Este medicamento pode causar dopping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- valsartana – hidroclortiazida

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

Lítio

Foram relatados aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio e inibidores da ECA, antagonistas do receptor de angiotensina II ou tiazidas. Uma vez que o clearance (depuração) renal do lítio é reduzido pelas tiazidas, o risco de toxicidade por lítio pode, presumivelmente, ser aumentado ainda mais com o valsartana + hidroclorotiazida. Portanto, recomenda-se monitoração cuidadosa das concentrações séricas de lítio durante o uso concomitante.

- valsartana

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

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

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

O uso concomitante de BRAs, incluindo valsartana, ou IECAs com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave ($TGF < 30 \text{ mL/min}$) (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 + hidroclorotiazida com suplementos de potássio, diuréticos poupadões de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outros medicamentos que possam alterar os níveis de potássio (heparina, etc.) deve ser feito com cautela e os níveis de potássio devem ser frequentemente monitorados.

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

Quando antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com AINEs, a atenuação dos efeitos anti-hipertensivos pode ocorrer. Além do mais, em pacientes idosos com hipovolemia (incluindo aqueles sob terapia diurética) ou que tenham a função renal comprometida, o uso concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINES pode levar a um aumento do risco de piora da função renal. Portanto, o monitoramento da função renal é recomendado quando do início ou alteração do tratamento dos pacientes tomando valsartana que estejam tomando AINEs concomitantemente.

Transportadores

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

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

Hidroclorotiazida

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

Outros medicamentos anti-hipertensivos

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

Relaxantes musculoesqueléticos

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

Medicamentos que afetam os níveis séricos de potássio

O efeito hipocalêmico dos diuréticos pode ser aumentado pela administração concomitante de diuréticos depletores de potássio, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados do ácido salicílico ou antiarrítmicos (vide “Advertências e Precauções”).

Medicamentos que afetam os níveis séricos de sódio

O efeito hiponatrêmico dos diuréticos pode ser intensificado pela administração concomitante de medicamentos como antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos, etc. Recomenda-se cautela para a administração a longo prazo destes medicamentos (vide “Advertências e Precauções”).

Agentes antidiabéticos

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

Glicosídeos digitálicos

A hipocalêmia ou a hipomagnesemia induzidas por diuréticos tiazídicos podem ocorrer como efeito indesejado, o que favorece a incidência de arritmia cardíaca induzida por digitálicos (vide “Advertências e Precauções”).

AINEs e Inibidores seletivos da COX-2

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

alopurinol

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

Amantadina

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

Agentes antineoplásicos (por ex.: ciclofosfamida, metotrexato)

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

Agentes anticolinérgicos

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

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

Resinas de trocas iônicas

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

Vitamina D

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

Ciclosporina

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

Sais de cálcio

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

Diazóxido

Diuréticos tiazídicos podem aumentar o efeito hiperglicêmico do diazóxido.

Pacientes recebendo hidroclortiazida concomitantemente com carbamazepina podem desenvolver hiponatremia. Estes pacientes devem, portanto, ser aconselhados sobre a possibilidade de reações hiponatrêmicas e devem ser monitorados adequadamente.

Metildopa

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

A absorção dos diuréticos tiazídicos é diminuída pela colestiramina.

Álcool, barbitúricos ou narcóticos

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

Aminas pressoras

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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 **DOPCOR HCT** que contém 80 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida é de coloração branca a quase branca, formato oval, biconvexo, borda chanfrada, com marcação “1071” em um dos lados e plano do outro.

O Comprimido revestido de **DOPCOR HCT** que contém 160 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida é de com coloração rosa, formato oval, biconvexo, borda chanfrada com marcação “1072” em um dos lados e plano do outro.

O Comprimido revestido de **DOPCOR HCT** que contém 160 mg de valsartana e 25 mg de hidroclorotiazida é de com coloração amarela, formato oval, biconvexo, borda chanfrada e sulcado em ambos os lados

O Comprimido revestido de **DOPCOR HCT** que contém 320 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida é de com coloração rosa, formato oval, biconvexo, borda chanfrada com marcação “1074” em um dos lados e plano do outro.

O Comprimido revestido de **DOPCOR HCT** que contém 320 mg de valsartana e 25 mg de hidroclorotiazida é de coloração branca a quase branca, formato oval, biconvexo, borda chanfrada, com sulco um dos lados e plano do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dosagem em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (Taxa de Filtração Glomerular (TGF) ≥ 30 mL/min). Devido ao componente hidroclortiazida, valsartana + hidroclortiazida é contraindicado em pacientes com anúria (vide “Contraindicações”).

Insuficiência hepática

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

Crianças (abaixo de 18 anos)

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

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose (vide “Farmacocinética”)

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Incomum	Desidratação
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito rara	Tontura
Incomum	Parestesia
Desconhecida	Síncope
Distúrbios dos olhos	
Incomum	Visão borrada
Distúrbios do ouvido e do labirinto	
Incomum	Zumbido
Distúrbios vasculares	
Incomum	Hipotensão
Distúrbios respiratórios torácicos e mediastínicos	
Incomum	Tosse
Desconhecida	Edema pulmonar não cardiogênico
Distúrbios gastrointestinais	
Muito rara	Diarreia
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	

Incumum	Mialgia
Muito rara	Artralgia
Distúrbios renais e urinários	
Desconhecida	Comprometimento da função renal
Distúrbios gerais e do local de administração	
Incumum	Fadiga
Laboratoriais	
Desconhecida	Aumento do ácido úrico sérico, bilirrubina sérica e creatinina sérica, hipocalemia, hiponatremia, elevação da ureia sanguínea, neutropenia

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

Informações adicionais sobre os componentes individualmente

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

Tabela 2 Frequência das reações adversas ao medicamento com valsartana

Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Desconhecida	Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito, trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Desconhecida	Outras reações de hipersensibilidade / reações alérgicas, incluindo doença do soro
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Desconhecida	Aumento do potássio sérico
Distúrbios do ouvido e do labirinto	
Incumum	Vertigem
Distúrbios vasculares	
Desconhecida	Vasculite
Distúrbios gastrointestinais	
Incumum	Dor abdominal
Distúrbios hepatobiliares	
Desconhecida	Aumento dos valores da função hepática
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Desconhecida	Angioderma, rash, prurido
Distúrbios renais e urinários	
Desconhecida	Falência renal

Os eventos a seguir também foram observados durante os estudos clínicos em pacientes hipertensos independentemente de sua relação causal com o medicamento do estudo: artralgia, astenia, dor nas costas, diarreia, tontura, dor de cabeça, insônia, diminuição da libido, náusea, edema, faringite, rinite, sinusite, infecção do trato respiratório superior, infecção viral.

Tabela 3 **Frequência das reações adversas com hidroclortiazida**

Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Muito comum	Principalmente em altas doses, aumento dos lipídios no sangue
Comum	Hipomagnesemia e hiperuricemias
Rara	Hipercalemia, hiperglicemias, glicosúria e piora do estado metabólico diabético
Muito rara	Alcalose hipoclorêmica
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Comum	Urticária e outras formas de <i>rash</i>
Rara	Reação de fotossensibilidade
Muito rara	Vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica, reações parecidas com lúpus eritematoso cutâneo, reativação do lúpus eritematoso cutâneo
Desconhecida	Eritema multiforme
Distúrbios gastrointestinais	
Comum	Diminuição do apetite, náusea e vômitos leves
Rara	Desconforto abdominal, constipação e diarreia
Muito rara	Pancreatite
Distúrbios hepatobiliares	
Rara	Colestase ou icterícia
Distúrbios vasculares	
Comum	Hipotensão ortostática, que pode ser agravada pelo álcool, anestésicos ou sedativos
Distúrbios cardíacos	
Rara	Arritmia
Distúrbios do sistema nervoso	
Rara	Dor de cabeça, tontura, distúrbios do sono, depressão e parestesia
Distúrbios dos olhos	
Rara	Comprometimento visual, particularmente nas primeiras semanas de tratamento
Desconhecida	Glaucoma agudo de ângulo fechado
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Rara	Trombocitopenia, algumas vezes com púrpura
Muito rara	Leucopenia, agranulocitose, falência da medula óssea e anemia hemolítica
Desconhecida	Anemia aplástica
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Comum	Impotência
Distúrbios do sistema imunológico	
Muito rara	Reações de hipersensibilidade – dificuldade respiratório incluindo pneumonite e edema pulmonar



MODELO DE BULA DOPCOR HCT

Distúrbios renais e urinários Desconhecida	Falência renal aguda, distúrbios renais
Distúrbios gerais e condições no local da administração Desconhecida	Pirexia, astenia
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conectivos Desconhecida	Espasmo muscular

Em caso 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

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

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

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

MS: 1.3764.0130

Farm. Resp.: Dra. Juliana Aguirre M. Pinto CFR-ES 3198

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd
Indrad-382 721, Dist Mehsana, Gujarat, Índia.

Importado por:

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda
Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra - ES
CNPJ 02.433.631/0001-20
Indústria Brasileira

“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA”

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem





MODELO DE BULA
DOPCOR HCT

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2013	05/11/2013	Adequação de acordo com a bula padrão