

DIOVAN® TRIPLO

valsartana + hidroclorotiazida + besilato de anlodipino

APRESENTAÇÕES

Diovan® Triplo 160/12,5 mg de valsartana + hidroclorotiazida e 5 mg de besilato de anlodipino – embalagens contendo 14 comprimidos revestidos + 14 comprimidos ou 28 comprimidos revestidos + 28 comprimidos.

Diovan® Triplo 160/12,5 mg de valsartana + hidroclorotiazida e 10 mg de besilato de anlodipino – embalagens contendo 14 comprimidos revestidos + 14 comprimidos ou 28 comprimidos revestidos + 28 comprimidos.

Diovan® Triplo 160/25 mg de valsartana + hidroclorotiazida e 5 mg de besilato de anlodipino – embalagem contendo 28 comprimidos revestidos + 28 comprimidos.

Diovan® Triplo 160/25 mg de valsartana + hidroclorotiazida e 10 mg de besilato de anlodipino – embalagem contendo 28 comprimidos revestidos + 28 comprimidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

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

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

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

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

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Valsartana + Hidroclorotiazida**

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.

Anlodipino**Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca**

Estudos hemodinâmicos e estudos clínicos controlados baseados na resposta ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA II a IV, demonstraram que o anlodipino não levou a uma deterioração clínica quando avaliada em relação à tolerância ao exercício, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica. Um estudo placebo controlado (PRAISE) para avaliar pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV recebendo digoxina, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) demonstrou que o anlodipino não leva a um aumento no risco da mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas em pacientes com insuficiência cardíaca.

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

edema pulmonar, apesar de não existir qualquer diferença significativa na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparada ao placebo.

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] (dados em arquivo)
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] (dados em arquivo)
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] (dados em arquivo)
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] (dados em arquivo)
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] (dados em arquivo)
6. 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. [48] (dados em arquivo)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- valsartana + hidroclorotiazida

Farmacodinâmica

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

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

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

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

episódios de tosse, comparativamente a 68,5% daqueles tratados com inibidores da ECA ($p < 0,05$). A valsartana não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais ou canais de íons importantes na regulação cardiovascular.

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

- anlodipino

Grupo farmacoterapêutico: combinação de antagonista de angiotensina II (valsartana) com diurético (hidroclorotiazida). Código ATC: C08CA01.

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

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

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

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

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

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

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

Farmacocinética

- 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 a proteínas séricas (94 a 97%), principalmente a albumina sérica.

Biotransformação/ metabolismo

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

Eliminação

A valsartana apresenta um decaimento cinético multiexponencial ($t_{1/2}$ alfa < 1h e $t_{1/2}$ beta cerca de 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 de 2 L/h e o clearance (depuração) renal é de 0,62 L/h (aproximadamente 30% do o clearance - depuração - total). A meia-vida da valsartana é de 6 horas.

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

- hidroclorotiazida

Absorção

A absorção da hidroclorotiazida, após dose oral, é rápida ($t_{máx}$ em torno de 2 h). O aumento da AUC (área sob a curva) na média é linear e dose-proporcional à dose na faixa terapêutica. Tem sido relatado que a administração concomitante com alimentos pode tanto diminuir como aumentar a disponibilidade sistêmica da hidroclorotiazida, comparando-se com a administração em jejum. A magnitude desses efeitos é pequena e tem pouca importância clínica. A biodisponibilidade absoluta da hidroclorotiazida é de 70% após administração oral.

Distribuição

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

Biotransformação

A hidroclorotiazida é eliminada predominantemente como fármaco inalterado.

Eliminação

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

- valsartana + hidroclorotiazida

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

Populações de pacientes especiais

Pacientes geriátricos (com 65 anos ou mais)

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

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

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dosagem, em pacientes com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) entre 30 – 70 mL/min. Não existem dados disponíveis sobre o uso de valsartana + hidroclorotiazida em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) ou em pacientes sob diálise. A valsartana possui alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, e não é removida por diálise, enquanto que o clearance (deuração) da hidroclorotiazida pode ser obtido pela diálise. Na presença de insuficiência renal, o pico médio dos níveis plasmáticos 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 (deuração) renal de hidroclorotiazida também é reduzido em grande escala quando comparado com o clearance (deuração) renal de 300 mL/min de pacientes com função renal normal. Portanto, Diovan® Triplo deverá ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide “Advertências e Precauções”).

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

- anlodipino

Absorção

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

Distribuição

O volume de distribuição é de aproximadamente 21 L/kg.

Estudos in vitro com anlodipino demonstraram que aproximadamente 97,5% do fármaco circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

Biotransformação / Metabolismo

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

Eliminação

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

Linearidade/ não linearidade

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

Populações especiais

- Idosos

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

- Insuficiência renal

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

- Insuficiência hepática

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

Dados de segurança pré-clínicos**- valsartana + hidroclorotiazida**

Em diversos estudos pré-clínicos de segurança, realizados com várias espécies de animais, não houve achado que exclua o uso de doses terapêuticas de valsartana e hidroclorotiazida em humanos. Altas doses de valsartana:hidroclorotiazida (100:31,25 a 600:187,5 mg/kg de peso corpóreo) causaram, em ratos, redução nos parâmetros das células vermelhas do sangue (eritrócitos, hemoglobina e hematócrito) e demonstraram evidências de alterações na hemodinâmica renal (aumento moderado a grave da ureia plasmática, aumento do potássio e do magnésio plasmáticos, aumento leve do volume urinário dos eletrólitos, basofilia tubular de mínima a discreta e hipertrofia da arteríola aferente com a maior dosagem). Em macacos saguis (doses de 30:9, 375 a 400:125 mg/kg), as alterações foram similares, porém, mais acentuadas, particularmente com a maior dosagem, e principalmente nos rins, onde as alterações evoluíram para uma nefropatia com 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 a valsartana isolada) e não por ação aditiva produtora de hipotensão prolongada, particularmente em macacos saguis. Para doses terapêuticas da valsartana + hidroclorotiazida, em seres humanos, a hipertrofia das células justaglomerulares não parece ter qualquer relevância clínica. Os principais achados pré-clínicos de segurança são atribuídos à ação farmacológica dos compostos, que parecem agir sinergicamente, sem qualquer evidência de interação entre os mesmos compostos. Na prática clínica, a ação dos dois compostos é aditiva e os achados pré-clínicos não demonstram ter qualquer significado clínico. A combinação valsartana:hidroclorotiazida não foi testada para mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade, uma vez que não há evidência para qualquer interação entre estes dois componentes.

valsartana

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

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

Toxicidade reprodutiva: a valsartana não apresentou reações adversas sobre o desempenho reprodutivo de ratos machos ou fêmeas em doses orais de até 200 mg/kg/dia. Em estudos de desenvolvimento embrionário (segmento II) em camundongos, ratos e coelhos, foi observada fetotoxicidade em associação com toxicidade materna em ratos com doses de valsartana 600 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 recebeu 600 mg/kg/dia durante o último trimestre e durante a lactação mostrou uma taxa de sobrevivência levemente reduzida e um ligeiro atraso no desenvolvimento.

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

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

hidroclorotiazida

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

A hidroclorotiazida não foi teratogênica e não apresentou efeitos na fertilidade e concepção. Nenhum potencial teratogênico foi revelado em 3 espécies animais testadas, doses que eram pelo menos 10 vezes maiores do que as doses recomendadas para humanos de aproximadamente 1 mg/kg. Uma diminuição no ganho de peso em filhotes de ratos lactentes foi atribuída à alta dose (15 vezes a dose humana) e efeitos diuréticos da hidroclorotiazida, com efeitos subsequentes sobre a produção de leite (vide “Advertências e precauções - gravidez e lactação, e fertilidade”).

- anlodipino

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

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

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas por 14 dias antes do acasalamento) em doses de até 10 mg/kg/dia (8 vezes a dose máxima de 10 mg em uma base de mg/m² recomendada para humanos, baseada no peso do paciente de 50 kg).

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida a valsartana, hidroclorotiazida, anlodipino, di-hidropiridinas ou a qualquer um dos excipientes de Diovan[®] Triplo.

Gravidez (vide “Gravidez e lactação”).

Por causa da hidroclorotiazida, Diovan[®] Triplo é contraindicado para pacientes com anúria.

Pacientes com insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase.

Insuficiência renal grave (clearance de 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 alisquireno 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

- valsartana + hidroclorotiazida

Alterações dos eletrólitos séricos

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

Tem sido relatada a ocorrência de hipocalcemia 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

O uso de valsartana + hidroclorotiazida não está estabelecido em pacientes com estenose de artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose em rim único.

Pacientes com insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (TFG \geq 30 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 insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide “Interações Medicamentosas”).

Pacientes com insuficiência hepática

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

Angioedema

Angioedema, incluindo inchaço da laringe e glote, causando a obstrução da via aérea e/ou inchaço da face, lábios, faringe e/ou língua foi reportado em pacientes tratados com valsartana; alguns destes pacientes apresentaram angioedema previamente com outros medicamentos incluindo inibidores da ECA. Diovan[®] Triplo deverá ser descontinuado imediatamente em pacientes que desenvolverem angioedema, e Diovan[®] Triplo 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 susceptíveis.

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

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

Geral

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

Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, foi associada com uma reação idiossincrática resultando em miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado transitórios. 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 cardíaca ou pós-infarto do miocárdio deve ser sempre incluída a avaliação da função renal.

Duplo Bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA)

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

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

Assim como para qualquer medicamento que age diretamente no SRAA, o Diovan® Triplo 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 riscos destes agentes durante a gravidez. Não há informações sobre os efeitos do anlodipino na fertilidade humana. Estudos em ratas não demonstraram efeitos de anlodipino na fertilidade (veja vide “Dados de segurança não clínicos”).

Gravidez

Assim como para qualquer medicamento que age diretamente no SRAA, o Diovan® Triplo 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 exposição do útero inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (uma classe específica de medicamentos que agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona – SRAA), administrados a gestantes durante o segundo e terceiro trimestres da gestação, houve lesões e morte de feto em desenvolvimento. Além disso, nos dados retrospectivos, o uso de inibidores da ECA no primeiro trimestre foi associado a um risco potencial de anomalias congênitas. Houve relatos de aborto espontâneo, oligodrâmnio e disfunção renal no recém-nascido quando a mulher grávida tomou a valsartana inadvertidamente. 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 ser associada com outras reações adversas que ocorrem em adultos. Se ocorrer gravidez durante o tratamento, valsartana + hidroclorotiazida deve ser descontinuado assim que possível (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

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

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.

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

Fertilidade

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

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

- anlodipino

Pacientes com insuficiência hepática

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

Pacientes com Insuficiência Cardíaca

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

Pacientes com infarto agudo do miocárdio

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

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

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

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

Assim como com outros agentes anti-hipertensivos, recomenda-se cautela ao se operar máquinas e/ou dirigir veículos. A experiência clínica com besilato de anlodipino indica que é improvável o comprometimento da habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**- valsartana - hidroclorotiazida**

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

lítio: foram relatados aumentos reversíveis nas concentrações plasmáticas de lítio e da 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 Diovan® Triplo. Portanto, recomenda-se monitoração cuidadosa dos níveis séricos de lítio durante o uso concomitante.

- valsartana

As seguintes potenciais interações medicamentosas podem ocorrer devido ao componente valsartana de Diovan® Triplo:

duplo bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA) com BRAs, IECAs ou alisquireno: o uso concomitante de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), incluindo valsartana, com outros medicamentos que agem no SRA é associado com o aumento da incidência de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal em comparação com a monoterapia. É recomendada a monitoração da pressão arterial, função renal e eletrólitos em pacientes em tratamento com valsartana e outros inibidores do SRA (vide “Advertências e Precauções”).

O uso concomitante de BRAs, incluindo valsartana, ou IECAs com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide “Advertências e Precauções”).

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

potássio: o uso concomitante com diuréticos poupadores de potássio, suplementos 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 hepático OATP1B1 e do transportador de efluxo hepático MRP2. A coadministração de inibidores dos transportadores de captação (por exemplo, rifampicina, ciclosporina) ou transportadores de efluxo (por exemplo, ritonavir) pode aumentar a exposição sistêmica à valsartana.

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

- hidroclorotiazida

As seguintes interações medicamentosas potenciais podem ocorrer em função do componente tiazídico de Diovan® Triplo:

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 por diuréticos depletos de potássio, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G e derivados do ácido salicílico (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 hipocalcemia 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 Diovan® Triplo. A hipovolemia concomitante pode induzir insuficiência renal aguda.

alopurinol

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

amantadina

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

agentes antineoplásicos (por ex.: ciclofosfamida, metotrexato)

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

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 colestipol. No entanto, o escalonamento da dose de hidroclorotiazida e resina provavelmente minimizariam a interação, desde que a hidroclorotiazida tenha sido administrada no mínimo 4 horas antes ou de 4 a 6 horas depois da administração de resinas.

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

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

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

diazóxido: diuréticos tiazídicos podem aumentar o efeito hiperglicêmico do diazóxido.

Pacientes recebendo hidroclorotiazida 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 hidroclorotiazida 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.

- anlodipino

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C 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.

Características físicas

Diovan[®] Triplo está disponível em comprimidos revestidos em 4 concentrações:

Diovan[®] Triplo (160/12,5 mg + 5 mg): os comprimidos revestidos de valsartana + hidroclorotiazida (160/12,5 mg) são vermelho escuro, ovaloides e levemente convexos. Os comprimidos de anlodipino 5 mg são brancos ou quase brancos, ovaloides e com sulco de partição de um lado.

Diovan[®] Triplo (160/12,5 mg + 10 mg): os comprimidos revestidos de valsartana + hidroclorotiazida (160/12,5 mg) são vermelho escuro, ovaloides e levemente convexos. Os comprimidos de anlodipino 10 mg são brancos ou quase brancos, ovaloides e com sulco de partição de um lado.

Diovan[®] Triplo (160/25 mg + 5 mg): os comprimidos revestidos de valsartana + hidroclorotiazida (160/25 mg) são laranja amarronzado, ovaloides e levemente convexos. Os comprimidos de anlodipino 5 mg são brancos ou quase brancos, ovaloides com bordas chanfradas e sulco de partição de um lado.

Diovan[®] Triplo (160/25 mg + 10 mg): os comprimidos revestidos de valsartana + hidroclorotiazida (160/25 mg) contêm 160 mg de valsartana e 25 mg de hidroclorotiazida. São comprimidos revestidos laranja amarronzado, ovaloides e levemente convexos. Os comprimidos de anlodipino 10 mg são brancos ou quase brancos, ovaloides e com sulco de partição de um lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de besilato de anlodipino devem ser engolidos inteiros, sem mastigar, com líquido. A alimentação não interfere com a ação deste medicamento, podendo o mesmo ser ingerido juntamente com alimentos.

Administrar por via oral.

Posologia

Pacientes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com a valsartana associada à hidroclorotiazida ou com a valsartana associada ao besilato de anlodipino, podem ter seu tratamento mudado para Diovan[®] Triplo.

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

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

Populações especiais**- valsartana + hidroclorotiazida****Insuficiência renal**

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (Taxa de Filtração Glomerular (TFG) > 30 mL/min). Devido ao componente hidroclorotiazida, Diovan[®] Triplo é contraindicado em pacientes com anúria (vide “Contraindicações”).

Insuficiência hepática

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

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

A segurança e a eficácia de valsartana + hidroclorotiazida não foi estabelecida.

- anlodipino

Adultos: A dose oral anti-hipertensivo inicial habitual de amlodipina é de 5 mg uma vez por dia com uma dose máxima de 10 mg uma vez por dia

Insuficiência Renal

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência Hepática

O anlodipino deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática (vide “Advertências e Precauções” e “Farmacocinética”).

Crianças

A segurança e a eficácia do anlodipino em crianças não foram estabelecidas.

Pacientes Idosos

Não é necessário ajuste da dose inicial (vide “Farmacocinética”).

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar Diovan® Triplo no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- valsartana + hidroclorotiazida

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

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

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

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

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

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

Informações adicionais sobre os componentes individualmente

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

- valsartana

Tabela 2 Frequência das reações adversas ao medicamento com valsartana

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

- hidroclorotiazida

Tabela 3 Frequência das reações adversas com hidroclorotiazida

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Rara	Trombocitopenia, algumas vezes com púrpura

Muito rara	Leucopenia, agranulocitose, falência da medula óssea e anemia hemolítica
Desconhecida	Anemia aplástica
Distúrbios do sistema imunológico	
Muito rara	Vasculite necrosante, reações de hipersensibilidade - desconforto respiratório, incluindo pneumonite e edema pulmonar
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Muito comum	Principalmente em altas doses, aumento dos lipídeos no sangue
Comum	Hipomagnesemia, hiperuricemia e apetite diminuído.
Rara	Hipercalcemia, hiperglicemia, glicosúria e piora do estado metabólico diabético.
Muito rara	Alcalose hipoclorêmica
Distúrbios psiquiátricos	
Rara	Distúrbios do sono
Distúrbios do sistema nervoso	
Rara	Dor de cabeça, tonturas, depressão e parestesia
Distúrbios oculares	
Rara	Comprometimento visual, particularmente nas primeiras semanas de tratamento
Desconhecida	Glaucoma de ângulo fechado
Distúrbios cardíacos	
Rara	Arritmias
Distúrbios vasculares	
Comum	Hipotensão ortostática, que pode ser agravada pelo álcool, anestésicos ou sedativos
Distúrbios gastrintestinais	
Comum	Náusea e vômitos leves
Rara	Desconforto abdominal, constipação e diarreia
Muito rara	Pancreatite
Distúrbios hepatobiliares	
Rara	Colestase ou icterícia
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Comum	Urticária e outras formas de rash
Rara	Reação de fotossensibilidade
Muito rara	Necrólise epidérmica tóxica, reações parecidas com lúpus eritematoso cutâneo, reativação do lúpus eritematoso cutâneo
Desconhecida	Eritema multiforme
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Desconhecida	Espasmo muscular
Distúrbios renais e urinários	
Desconhecida	Falência renal aguda, distúrbios renais
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Comum	Disfunção erétil
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Desconhecida	Pirexia, astenia

- anlodipino

Os eventos adversos relatados com a monoterapia de anlodipino, independente da sua associação casual com outra droga estudada, estão listados na Tabela 4, abaixo.

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

As reações adversas (Tabela 4) estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas por frequência, com as mais frequentes primeiro.

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

Tabela 4 Porcentagem de pacientes com reações adversas

Reações adversas	Categoria de frequência
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Leucopenia	Muito rara
Trombocitopenia	Muito rara
Distúrbios do sistema imunológico	
Reações alérgicas	Muito rara
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Hiperglicemia	Muito rara
Distúrbios psiquiátricos	
Insônia	Incomum
Alterações do humor incluindo ansiedade	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	
Tontura	Comum
Dor de cabeça	Comum
Sonolência	Comum
Tremor	Incomum
Hipoestesia	Incomum
Disgeusia	Incomum
Parestesia	Incomum
Síncope	Incomum
Hipertonia	Muito rara
Neuropatia periférica	Muito rara
Distúrbios nos olhos	
Diplopia	Incomum
Comprometimento visual	Incomum
Distúrbios nos ouvidos e labirinto	
Zumbido	Incomum
Distúrbios cardíacos	
Palpitações	Comum
Arritmia	Muito rara
Fibrilação atrial	Muito rara
Bradicardia	Muito rara
Taquicardia ventricular	Muito rara
Infecção miocárdica	Muito rara
Distúrbios vasculares	
Rubor	Comum
Hipotensão	Incomum
Vasculite	Muito rara
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos	
Dispneia	Incomum
Rinite	Incomum
Tosse	Muito rara
Distúrbios gastrointestinais	
Dor abdominal	Comum

Náusea	Comum
Vômitos	Incomum
Dispepsia	Incomum
Boca seca	Incomum
Constipação	Incomum
Diarreia	Incomum
Pancreatite	Muito rara
Gastrite	Muito rara
Hiperplasia gengival	Muito rara
Distúrbios hepatobiliares	
Hepatite	Muito rara
Icterícia	Muito rara
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Alopécia	Incomum
Hiper-hidrose	Incomum
Prurido	Incomum
Erupção cutânea (rash)	Incomum
Púrpura	Incomum
Descoloração da pele	Incomum
Fotossensibilidade	Incomum
Angioedema	Muito rara
Urticária	Muito rara
Eritema multiforme	Muito rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Muito rara
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	
Dor nas costas	Incomum
Espasmos musculares	Incomum
Mialgia	Incomum
Artralgia	Incomum
Distúrbios renais e urinários	
Distúrbios da micção	Incomum
Noctúria	Incomum
Polaciúria	Incomum
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	
Ginecomastia	Incomum
Disfunção erétil	Incomum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Edema	Comum
Fadiga	Comum
Astenia	Incomum
Dor	Incomum
Mal-estar	Incomum
Dor no peito	Incomum
Laboratoriais	
Redução do peso	Incomum
Aumento do peso	Incomum
Aumento das enzimas hepáticas (a maioria compatível com colestase)	Muito rara

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

10. SUPERDOSE

- valsartana + hidroclorotiazida

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

Valsartana não pode ser removida por hemodiálise, por sua forte ligação com as proteínas plasmáticas, porém, o clearance (deuração) da hidroclorotiazida será atingido pela diálise.

- anlodipino

Superdose com anlodipino pode resultar em excessiva vasodilatação periférica e possível taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica acentuada e potencialmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal. Uma hipotensão clinicamente significativa devido à superdose do anlodipino requer medida ativa de suporte cardiovascular, incluindo monitoração frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, atenção para o volume de fluido circulante e eliminação urinária. Um vasoconstritor pode ser útil na recuperação do tônus vascular e pressão sanguínea, desde que o uso do mesmo não seja contraindicado. Se a ingestão for recente, indução de vômito e lavagem gástrica podem ser consideradas.

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

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

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

Dizeres legais
MS – 1.0068.1061

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

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

valsartana/hidroclorotiazida:

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG - Stein - Suíça.
ou Novartis Farma S.p.A. - Torre Annunziata (NA) - Itália.

anlodipino:

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS DIOVAN HCT 03.12.14 + CSI ANLODPINO 11.01.12

VPS4

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/12/2014.

VPS4 = Diovan Triplo_Bula_Profissional