

Diovan AMLO[®] FIX
(valsartana/anlodipino)

Novartis Biociências SA
comprimidos revestidos

80/5 mg, 160/5 mg, 160/10 mg, 320/5 mg e
320/10 mg

Bula Profissional

DIOVAN AMLO® FIX

valsartana + besilato de anlodipino

APRESENTAÇÕES

Diovan Amlo® Fix 160/5 mg ou 320/5 mg – embalagens contendo 14 ou 28 comprimidos revestidos.

Diovan Amlo® Fix 80/5 mg, 160/10 mg ou 320/10 mg – embalagens contendo 28 comprimidos revestidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Diovan Amlo® Fix 80/5 mg contém 80 mg de valsartana e 6,94 mg de besilato de anlodipino (equivalente a 5 mg anlodipino). Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, macrogol e talco.

Cada comprimido revestido de Diovan Amlo® Fix 160/5 mg contém 160 mg de valsartana e 6,94 mg de besilato de anlodipino (equivalente a 5 mg anlodipino). Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, macrogol e talco.

Cada comprimido revestido de Diovan Amlo® Fix 160/10 mg contém 160 mg de valsartana e 13,87 mg de besilato de anlodipino (equivalente a 10 mg anlodipino). Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, macrogol e talco.

Cada comprimido revestido de Diovan Amlo® Fix 320/5 mg contém 320 mg de valsartana e 6,94 mg de besilato de anlodipino (equivalente a 5 mg anlodipino). Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, amidoglicolato de sódio, hipromelose, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, macrogol e talco.

Cada comprimido revestido de Diovan Amlo® Fix 320/10 mg contém 320 mg de valsartana e 13,87 mg de besilato de anlodipino (equivalente a 10 mg anlodipino). Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, amidoglicolato de sódio, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, macrogol e talco.

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

Tratamento da hipertensão arterial essencial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Mais de 1.400 pacientes hipertensos receberam Diovan Amlo® Fix uma vez ao dia em dois estudos clínicos placebo-controlados. O efeito anti-hipertensivo de uma dose única da combinação persistiu por 24 horas.

O Diovan Amlo® Fix (valsartana/besilato de anlodipino) foi estudado em pacientes hipertensos com pressão arterial diastólica ≥ 95 mmHg e < 110 mmHg em dois estudos clínicos placebo-controlados. No primeiro estudo (pressão arterial inicial de 153/99 mmHg), o Diovan Amlo® Fix em doses de 80/5 mg, 160/5 mg e 320/5 mg reduziu a pressão arterial em 20 – 23/14 – 16 mmHg comparado a 7/7 mmHg do placebo. No segundo estudo (pressão arterial inicial de 157/99 mmHg), o Diovan Amlo® Fix em doses de 160/10 mg e 320/10 mg reduziu a pressão arterial em 28/18 – 19 mmHg comparado a 13/9 mmHg do placebo.

Um estudo grupo-paralelo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por ativo mostrou normalização da pressão arterial (redução da pressão arterial diastólica em repouso a níveis abaixo de 90 mmHg no final do estudo) em pacientes não controlados adequadamente com valsartana 160 mg em 75% dos pacientes tratados com valsartana/anlodipino 160/10 mg e 62% dos pacientes tratados com valsartana/anlodipino 160/5 mg, comparados a 53% dos pacientes que continuaram o tratamento com valsartana 160 mg. A adição de anlodipino 10 mg e 5 mg produziu uma redução adicional na pressão arterial sistólica/diastólica de 6,0/4,8 mmHg e 3,9/2,9 mmHg, respectivamente, comparado a pacientes que permaneceram apenas com valsartana 160 mg.

Um estudo grupo-paralelo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por ativo mostrou normalização da pressão arterial (redução da pressão arterial diastólica em repouso a níveis abaixo de 90 mmHg no final do estudo) em

pacientes não controlados adequadamente com anlodipino 10 mg em 78% dos pacientes tratados com valsartana/anlodipino 160/10 mg, comparados a 67% dos pacientes que continuaram o tratamento com anlodipino 10 mg. A adição de valsartana 160 mg produziu uma redução adicional na pressão arterial sistólica/diastólica de 2,9/2,1 mmHg comparados a pacientes que permaneceram apenas com anlodipino 10 mg.

O Diovan Amlo[®] Fix também foi estudado em 130 pacientes hipertensos com pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg e < 120 mmHg em um estudo controlado por ativo. Nesse estudo (pressão arterial inicial de 171/113 mmHg), um regime de Diovan Amlo[®] Fix titulado de 160/5 mg a 160/10 mg reduziu a pressão arterial no repouso em 36/29 mmHg comparado a 32/28 mmHg com um regime de lisinopril/hidroclorotiazida titulado de 10 mg/12,5 mg a 20 mg/12,5 mg.

Em outros estudos, a probabilidade de atingir o controle da pressão arterial sistólica ou diastólica foi maior com a combinação inicial da terapia do que com valsartana e anlodipino na monoterapia, em todos os níveis de pressão arterial basal.

Em dois estudos de longa duração de acompanhamento, o efeito de Diovan Amlo[®] Fix foi mantido por mais de um ano.

A interrupção abrupta de Diovan Amlo[®] Fix não foi associada com o rápido aumento da pressão arterial.

Em pacientes cuja pressão arterial é adequadamente controlada com anlodipino, mas que apresentaram edema inaceitável, a terapia combinada pode atingir o controle da pressão arterial similar com menos edema.

Referências Bibliográficas

1. A randomized, double-blind, multicenter, multifactorial, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of valsartan and amlodipine combined and alone in hypertensive patients. Study VAA2201. 15-Jun-05. Module 5, Volume 31, Section 5.3.5.1 pp 1. [1]
2. A randomized, double-blind, multicenter, active-controlled, parallel design trial to evaluate the safety and efficacy of the combination of valsartan and amlodipine 160/5 mg or 160/10 mg versus valsartan 160 mg alone for 8 weeks in hypertensive patients who are not adequately controlled on valsartan 160 mg monotherapy. Study VAA2305. 30-Nov-05. Module 5, Volume 44, Section 5.3.5.1 pp 5724. [2]
3. A randomized, double-blind, multicenter, active-controlled, parallel design trial to evaluate the safety and efficacy of the combination of valsartan and amlodipine 160/10 mg versus amlodipine 10 mg alone for 8 weeks in hypertensive patients who are not adequately controlled on amlodipine 10 mg monotherapy. Study VAA2306. 5-Dec-05. Module 5, Volume 48, Section 5.3.5.1 pp 7742. [3]
4. A randomized, double-blind, multicenter, multifactorial, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of valsartan (160 mg and 320 mg) and amlodipine (10 mg) combined and alone in hypertensive patients. Study VAA2307. 28-Oct-05. Module 5, Volume 39, Section 5.3.5.1 pp 3651. [4]
5. A randomized, double-blind, multicenter, active-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of valsartan/amlodipine compared to lisinopril/hydrochlorothiazide given once daily for six weeks in patients with severe hypertension. Study VAA2308. 11-Nov-05. Module 5, Volume 43, Section 5.3.5.1 pp 5222. [5]
6. A 52-week open label extension to the randomized, double-blind, multicenter, multifactorial, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of valsartan and amlodipine combine and alone in hypertensive patients. Study VAA2201. 15-Jun-05. Module 5, Volume 54, Section 5.3.5.2 pp 1. [6]
7. A 54-week open label extension to the randomized, double-blind, multicenter, multifactorial, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of valsartan and amlodipine combined and alone in hypertensive patients. Study VAA2307. 28-Oct 05. Module 5, Volume 60, Section 5.3.5.2 pp 2682. [7]
8. Exforge. 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Initial therapy hypertension. Novartis. 15-Nov-2011[8].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: bloqueador dos receptores da angiotensina II (valsartana) em combinação com derivados da di-hidropiridina (anlodipino). Código ATC: C09DB01.

O Diovan Amlo[®] Fix combina dois fármacos anti-hipertensivos com mecanismos complementares para controlar a pressão arterial em pacientes com hipertensão arterial essencial: o anlodipino, da classe dos antagonistas de cálcio, e a valsartana, da classe dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II (Ang II). A combinação desses fármacos tem um efeito anti-hipertensivo aditivo, reduzindo a pressão arterial em um nível maior do que ambos os componentes isolados.

anlodipino

O anlodipino, componente do Diovan Amlo[®] Fix, inibe a entrada transmembrana de íons cálcio para dentro do músculo cardíaco e dos músculos lisos vasculares. O mecanismo de ação anti-hipertensiva do anlodipino é devido ao efeito

relaxante direto sobre os músculos lisos vasculares, causando uma redução na resistência vascular periférica e redução na pressão arterial. Dados experimentais sugerem que o anlodipino se liga a ambos os sítios de ligação, di-hidropiridina e não di-hidropiridina. O processo de contração do músculo cardíaco e dos músculos lisos vasculares é dependente do movimento extracelular de íons cálcio para dentro dessas células, através de canais de íons específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a pacientes com hipertensão, o anlodipino produz uma vasodilatação resultando na redução da pressão arterial em posição tanto de decúbito quanto ortostática. Essas reduções na pressão arterial não são acompanhadas por uma alteração significativa nas concentrações plasmáticas de catecolamina ou na frequência cardíaca em doses crônicas.

A concentração plasmática se correlaciona com o efeito tanto em pacientes jovens quanto em idosos.

Em pacientes hipertensos com função renal normal, as doses terapêuticas do anlodipino resultam na redução da resistência vascular renal e na elevação da taxa de filtração glomerular e no fluxo plasmático renal efetivo sem alteração na fração de filtração ou proteinúria.

Assim como outros bloqueadores de canais de cálcio, medidas hemodinâmicas da função cardíaca em repouso e durante o exercício (ou caminhada), em pacientes com função ventricular normal tratados com anlodipino, demonstraram geralmente um pequeno aumento no índice cardíaco sem influência significativa no dp/dt ou no volume ou na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Em estudos hemodinâmicos, o anlodipino não foi associado a efeitos inotrópicos negativos quando administrado a animais e humanos na faixa de dose terapêutica, mesmo quando coadministrado com betabloqueadores a humanos.

O anlodipino não altera a função do nó sinoatrial ou a condução atrioventricular em humanos ou animais. Em estudos clínicos nos quais foi administrado o anlodipino em combinação com betabloqueadores a pacientes tanto com hipertensão ou angina, não foi observado efeito adverso nos parâmetros eletrocardiográficos.

O anlodipino demonstrou efeitos clínicos benéficos em pacientes com angina crônica estável, angina vasoespástica e doença arterial coronariana documentada por angiografia.

valsartana

A valsartana é um potente e específico antagonista dos receptores de angiotensina II ativo por via oral. Ela atua seletivamente no receptor subtipo AT1, responsável pelas conhecidas ações da angiotensina II. Os níveis plasmáticos aumentados de angiotensina II após bloqueio do receptor AT1 pela valsartana podem estimular o receptor AT2 não-bloqueado, o que parece contrabalançar o efeito do receptor AT1. A valsartana não apresenta atividade agonista parcial sobre os receptores AT1 e possui afinidade muito maior (aproximadamente 20.000 vezes) aos receptores AT1 do que aos receptores AT2.

A valsartana não inibe a ECA, também conhecida como cininase II, que converte angiotensina I a angiotensina II e degrada a bradicinina. Uma vez que não existe efeito sobre a ECA e nenhuma potencialização da bradicinina ou da substância P, é improvável que os antagonistas de angiotensina II estejam associados à tosse. Em estudos clínicos em que a valsartana foi comparada aos 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% versus 7,9%, respectivamente). Em um estudo clínico em pacientes com história de tosse seca durante terapia com inibidores da ECA, 19,5% dos pacientes que recebiam valsartana e 19,0% daqueles que recebiam um diurético tiazídico apresentaram episódios de tosse, comparados a 68,5% daqueles tratados com inibidores da ECA ($P < 0,05$). A valsartana não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais ou canais de íons, importantes na regulação cardiovascular.

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

Na maioria dos pacientes, após a administração de uma dose oral única, o início da atividade anti-hipertensiva ocorre em até duas horas e o pico de redução da pressão arterial é atingido em 4 – 6 horas. O efeito anti-hipertensivo persiste por 24 horas após a administração. Durante administrações repetidas, a redução máxima da pressão arterial com qualquer dose é, geralmente, atingida em 2 – 4 semanas e se sustenta durante a terapia de longo prazo. A retirada abrupta da valsartana não foi associada com hipertensão rebote ou outro efeito clínico adverso.

Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (classe NYHA II-IV), a valsartana demonstrou redução significativa de hospitalização em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (NYHA classes II – IV). Os benefícios foram maiores em pacientes que não recebiam um inibidor da ECA e nem um betabloqueador. Em pacientes pós IM a valsartana também demonstrou redução da mortalidade cardiovascular em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência ou disfunção do ventrículo esquerdo após o infarto do miocárdio.

Farmacocinética

Linearidade

A valsartana e o anlodipino mostram uma farmacocinética linear.

anlodipino

Absorção: após a administração oral de doses terapêuticas de anlodipino em monoterapia, picos de concentrações plasmáticas de anlodipino são atingidos em 6 – 12 horas. A biodisponibilidade absoluta foi calculada entre 64% e 80%. A biodisponibilidade do anlodipino não é afetada pela ingestão de alimentos.

Distribuição: o volume de distribuição é aproximadamente 21 L/kg. Estudos in vitro com anlodipino mostraram que, aproximadamente 97,5% do fármaco circulante se liga às proteínas plasmáticas. O anlodipino atravessa a placenta e é excretado no leite materno.

Biotransformação: o anlodipino é extensivamente (aproximadamente 90%) metabolizado pelo fígado a metabólitos inativos.

Eliminação: a eliminação do anlodipino do plasma é bifásica com uma meia-vida terminal de eliminação de aproximadamente 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são alcançados após administração contínua por 7 – 8 dias. Dez por cento do anlodipino original e 60% dos metabólitos do anlodipino são excretados na urina.

valsartana

Absorção: após a administração oral de valsartana em monoterapia, os picos de concentrações plasmáticas de valsartana são atingidos em 2 – 4 horas. A biodisponibilidade absoluta média é de 23%. Os alimentos reduzem a exposição (medida pela ASC) à valsartana a aproximadamente 40% e o pico de concentração plasmática ($C_{\text{máx}}$) a aproximadamente 50%, embora a partir de 8 horas as concentrações plasmáticas de valsartana após doseamento sejam similares entre o grupo alimentado e o grupo em jejum. Essa redução na ASC, entretanto, não é acompanhada de uma diminuição clinicamente significativa no efeito terapêutico e a valsartana pode, então, ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição: o volume de distribuição no estado de equilíbrio após administração intravenosa é aproximadamente 17 litros, indicando que a valsartana não é extensivamente distribuída nos tecidos. A valsartana possui alta taxa de ligação às proteínas séricas (94 – 97%), principalmente à albumina sérica.

Biotransformação: a valsartana não é transformada em grande extensão uma vez que, somente aproximadamente 20% da dose é recuperada como metabólito. Um hidróxi-metabólito foi identificado no plasma em concentrações baixas (menos de 10% da ASC da valsartana). Esse metabólito é farmacologicamente inativo.

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

valsartana/anlodipino

Após a administração oral de Diovan Amlo[®] Fix, os picos de concentração da valsartana e do anlodipino são atingidos em 3 e 6 – 8 horas, respectivamente. A taxa e extensão da absorção de Diovan Amlo[®] Fix são equivalentes à biodisponibilidade da valsartana e anlodipino quando administrados em comprimidos individuais.

Populações especiais

Pacientes pediátricos: não há dados farmacocinéticos disponíveis na população pediátrica.

Pacientes geriátricos: o tempo para alcançar o pico de concentração plasmática de anlodipino é similar em pacientes idosos e jovens. Em pacientes idosos, a depuração do anlodipino tende a declinar, causando aumento na ASC e meia-vida de eliminação. A exposição sistêmica à valsartana é levemente elevada em idosos quando comparada a jovens, mas isso não apresentou nenhum significado clínico.

Pacientes com comprometimento renal: a farmacocinética do anlodipino não é significativamente influenciada pelo comprometimento renal. Não há correlação aparente entre a função renal (medida pela depuração da creatinina) e exposição (medida pela ASC) à valsartana em pacientes com graus diferentes de comprometimento renal. Pacientes com

comprometimento renal de leve a moderado podem, então, receber a dose inicial usual (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

Pacientes com comprometimento hepático: pacientes com comprometimento hepático reduziram a depuração do anlodipino resultando em um aumento na ASC de aproximadamente 40 – 60%. Em média, em pacientes com doença hepática crônica, leve a moderada, a exposição (medida pelos valores de ASC) à valsartana é duas vezes àquela encontrada em voluntários saudáveis (pareados por idade, sexo e peso). Deve-se ter cautela em pacientes com doenças hepáticas (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

Dados de segurança pré-clínicos

valsartana/anlodipino

Em uma variedade de estudos de segurança pré-clínicos conduzidos em muitas espécies de animais com valsartana/anlodipino, não foram encontrados achados que pudessem excluir o uso de doses terapêuticas de valsartana/anlodipino em humanos. Estudos em animais com duração de 13 semanas foram conduzidos com essa combinação em ratos e saguis, assim como estudos em ratos para investigar o desenvolvimento de toxicidade embrionária e fetal.

Em um estudo de 13 semanas de duração de toxicidade oral em ratos, inflamações glandulares da mucosa estomacal relacionadas à valsartana/anlodipino foram observadas em machos em doses $\geq 48/3$ mg/kg/dia e em fêmeas em doses de $\geq 120/7,5$ mg/kg/dia. Nenhum efeito foi observado no estudo de 13 semanas em macacos saguis em nenhuma dose, embora inflamações do intestino grosso tenham sido observadas em doses elevadas em saguis (nenhum efeito em doses $\leq 80/5$ mg/kg/dia). As reações adversas gastrointestinais observadas em estudos clínicos com Diovan Amlo[®] Fix não foram mais frequentes com a combinação do que com as respectivas monoterapias.

A combinação de valsartana/anlodipino não foi testada para mutagenicidade, clastogenicidade, carcinogenicidade e potencial reprodutivo já que não havia evidência de qualquer interação entre os dois compostos.

anlodipino

Os dados de segurança para o anlodipino foram bem estabelecidos tanto nos estudos clínicos quanto nos estudos não-clínicos. Não foram observados achados relevantes nos estudos de carcinogenicidade e mutagenicidade.

Não há efeitos na fertilidade de ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) nas doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes a dose máxima recomendada para humanos de 10 mg em uma base de mg/m², baseada em pacientes com peso de 50 kg).

O anlodipino foi testado individualmente para mutagenicidade, clastogenicidade, potencial reprodutivo e carcinogenicidade com resultados negativos.

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

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

Mutagenicidade: a valsartana foi isenta de potencial mutagênico em estudos de genotoxicidade, quer ao nível de 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.

Considerações Clínicas

Risco materno e/ou embrionário/fetal associado à doença

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

Risco fetal/neonatal

Oligodrâmnio em gestantes que usam drogas que afetam o sistema renina-angiotensina no segundo e terceiro trimestres da gravidez pode resultar em: redução da função renal fetal levando a anúria e insuficiência renal, hipoplasia pulmonar fetal, deformações esqueléticas, incluindo hipoplasia craniana, hipotensão e morte. Em caso de exposição accidental à terapia BRA, deve ser considerada uma monitorização fetal apropriada.

Os bebês cujas mães utilizaram a terapia BRA no primeiro trimestre devem ser observados de perto para a hipotensão.

Dados animais

- **valsartana e anlodipino:** em um estudo de desenvolvimento oral embriofetal em ratos com níveis de dose de 80/5 mg/kg/dia de valsartana/anlodipino, 160/10 mg/kg/dia de valsartana/anlodipino e 320/20 mg/kg/dia de valsartana/anlodipino, efeitos maternos e fetais relacionados ao tratamento (retardo do desenvolvimento e alterações notadas na presença de toxicidade materna significativa) foram percebidos com as altas doses combinadas. O nível de efeito adverso não observado (NEANO) para os efeitos embriofetal foram 160/10 mg/kg/dia de valsartana/anlodipino. Estas doses são, respectivamente, 4,3 e 2,7 vezes a exposição sistêmica em humanos recebendo a dose máxima recomendada para humanos (DMRH) (320/10 mg/60 kg).

- **valsartana:** em estudos de desenvolvimento embriofetal em camundongos, ratos e coelhos, observou-se fetotoxicidade associada à toxicidade materna em ratos com doses de valsartana de 600 mg/kg/dia, aproximadamente 18 vezes a dose humana máxima recomendada em mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um paciente de 60 kg) e em coelhos com doses de 10 mg/kg/dia aproximadamente 0,6 vezes a dose humana máxima recomendada em mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um paciente de 60 kg). Não houve evidência de toxicidade materna ou fetotoxicidade em camundongos até um nível de dose de 600 mg/kg/dia, aproximadamente 9 vezes a dose humana máxima recomendada em mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um paciente de 60 kg).

- **anlodipino:** não foram encontradas evidências de teratogenicidade ou toxicidade embriofetal quando ratas e coelhas prenhas 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 ambos, o período de gestação e a duração do parto em ratas nesta dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida ao anlodipino, valsartana ou a qualquer excipiente.

Gravidez (vide “Advertências e Precauções – Gravidez e Lactação”).

Uso concomitante de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) – incluindo valsartana – ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2 (vide “Interações Medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com depleção de sódio e/ou hipovolemia

Em estudos placebo-controlados foi observada hipotensão excessiva em 0,4% dos pacientes com hipertensão não-complicada tratados com Diovan Amlo[®] Fix. Em pacientes com um sistema renina-angiotensina ativado (como pacientes com depleção de sal e/ou volume recebendo altas doses de diuréticos), que estão recebendo antagonistas do receptor de angiotensina pode ocorrer hipotensão sintomática. É recomendada a correção dessa condição antes da administração de Diovan Amlo[®] Fix ou a supervisão médica antes do início do tratamento.

Se ocorrer hipotensão com Diovan Amlo[®] Fix, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve-se administrar infusão intravenosa de solução fisiológica. Pode-se continuar o tratamento, uma vez que a pressão arterial tenha sido estabilizada.

Hipercalcemia

Deve-se ter cautela e monitorar os níveis de potássio quando do uso concomitante de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos de sal contendo potássio, ou outros medicamentos e substâncias que possam elevar os níveis de potássio (heparina, etc.).

Pacientes com estenose da artéria renal

Diovan Amlo[®] Fix deve ser usado com cautela para tratar hipertensão em pacientes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal, estenose em rim único, visto que os níveis de ureia no sangue e creatinina sérica podem aumentar nestes pacientes.

Pacientes com comprometimento renal

Não há dados disponíveis para casos graves (depuração de creatinina < 10 mL/min) e, portanto, deve-se ter cautela. Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal de leve a moderado.

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

Pacientes com transplante renal

Não há experiências, até o momento, do uso seguro de Diovan Amlo[®] Fix em pacientes que tenham recebido transplante renal recentemente.

Pacientes com comprometimento hepático

A valsartana é eliminada, na sua maior parte, via bile enquanto o anlodipino é extensivamente metabolizado pelo fígado. Deve-se ter cautela ao administrar Diovan Amlo[®] Fix a pacientes com comprometimento hepático ou distúrbios biliares obstrutivos (vide “Características Farmacológicas”).

Angioedema

Tem sido reportado em pacientes tratados com valsartana, angioedema, incluindo inchaço de laringe e glote, causando obstrução das vias aéreas e/ou inchaço de face, lábios, faringe e/ou língua. Alguns destes pacientes apresentaram previamente angioedema com outros medicamentos, incluindo inibidores da ECA. Diovan Amlo[®] Fix deve ser imediatamente descontinuado em pacientes que desenvolverem angioedema, e não deve ser readministrado.

Pacientes com insuficiência cardíaca/Pós-infarto do miocárdio

Em geral os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo anlodipino, devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave (classes funcionais III-IV da Associação do Coração de Nova York (NYHA)).

Em pacientes nos quais a função renal pode depender da atividade do sistema angiotensina-renina-aldosterona (por exemplo: pacientes com insuficiência cardíaca congestiva), o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas dos receptores de angiotensina tem sido associado com oligúria e/ou azotemia progressiva, e em casos raros com insuficiência renal aguda e/ou morte. A avaliação dos pacientes com insuficiência cardíaca ou pós-infarto do miocárdio deve sempre incluir uma avaliação da função renal.

Pacientes com infarto agudo do miocárdio

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

Pacientes com estenose da valva mitral ou aórtica, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

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

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”).

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Nenhum estudo sobre o efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas foi realizado. Deve-se levar em consideração, quando se dirigir veículos ou operar máquinas, que podem ocorrer tonturas ocasionais ou cansaço.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

Gravidez

Assim como qualquer fármaco que tenha ação direta no sistema SRAA, Diovan Amlo[®] Fix não deve ser utilizado durante a gravidez (vide “Contraindicações”) ou em mulheres que planejam engravidar. Devido ao mecanismo de ação dos antagonistas da angiotensina II, não se pode excluir o risco ao feto. A administração de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (uma classe específica de fármacos que atua no sistema renina-angiotensina-aldosterona, SRAA) a mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez, mostrou causar danos e morte ao 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. Foram reportados abortos espontâneos, oligo-hidrâmnios e disfunções renais neonatais quando mulheres grávidas tomaram valsartana inadvertidamente. Se a gravidez for detectada durante o tratamento, deve-se descontinuar o Diovan Amlo[®] Fix assim que possível.

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

Lactação

Não é conhecido se a valsartana é transferida para o leite humano. É relatado que o anlodipino é transferido para o leite humano. A proporção da dose materna recebida pelo bebê foi estimada com um intervalo interquartil de 3 a 7%, com um máximo de 15%. O efeito do anlodipino em crianças é desconhecido. A valsartana foi transferida para o leite de ratas lactantes. Portanto, não é recomendado que mulheres que estejam amamentando utilizem o Diovan Amlo[®] Fix.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Assim como qualquer medicamento que atue diretamente no SRAA, o Diovan Amlo[®] Fix não deve ser usado em mulheres que planejam engravidar. Os profissionais de saúde que prescrevem qualquer agente que atue no SRAA devem aconselhar as mulheres em idade fértil sobre o risco potencial desses agentes durante a gravidez.

Infertilidade

Não há informação dos efeitos do anlodipino ou da valsartana na fertilidade humana. Estudos em ratos não mostraram qualquer efeito do anlodipino ou da valsartana na fertilidade (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Excipientes especiais**Diovan Amlo[®] Fix 80/5 mg, 160/5 mg e 320/10 mg**

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio.

Diovan Amlo[®] Fix 160/10 mg

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

Diovan Amlo[®] Fix 320/5 mg

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**- anlodipino**

sinvastatina: a coadministração de doses múltiplas de 10 mg de anlodipino com 80 mg de sinvastatina resultou em um aumento de 77% na exposição da sinvastatina comparada com a sinvastatina sozinha. É recomendada uma dose limite de 20 mg de sinvastatina por dia em pacientes com anlodipino.

Inibidores da CYP3A4: a coadministração de uma dose de 180 mg de diltiazem com 5 mg de anlodipino em idosos hipertensos resultou em um aumento de 1,6 vezes a exposição sistêmica de anlodipino. Entretanto, os inibidores fortes da CYP3A4 (por ex.: cetoconazol, itraconazol e ritonavir) podem aumentar as concentrações plasmáticas de anlodipino para uma extensão maior que diltiazem. Cautela deve ser exercida quando anlodipino é coadministrado com inibidores da CYP3A4.

Suco de toranja: a exposição do anlodipino pode ser aumentada quando coadministrado com suco de toranja devido à inibição da CYP3A4. No entanto, a coadministração de 240 mL de suco de toranja com uma dose oral única de 10 mg de anlodipino em 20 voluntários saudáveis, não demonstrou qualquer efeito significativo na farmacocinética do anlodipino.

Indutores da CYP3A4: não há informações disponíveis sobre os efeitos quantitativos dos indutores da CYP3A4 no anlodipino. Os pacientes devem ser monitorados adequadamente para os efeitos clínicos quando o anlodipino é coadministrado com indutores da CYP3A4 (por ex: rifampicina, *Hypericum perforatum*).

Em monoterapia, o anlodipino é seguramente administrado com diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, nitratos de longa ação, nitroglicerinas sublinguais, digoxina, varfarina, atorvastatina, sildenafil, maalox® (hidróxido de alumínio gel, hidróxido de magnésio e simeticona), cimetidina, medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais, antibióticos e medicamentos hipoglicemiantes orais.

- valsartana

Duplo bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA) com BRAs, IECAs ou alisquireno: o uso concomitante de 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 Diovan Amlo® Fix 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 suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos ou substâncias que podem elevar os níveis de potássio (heparina, etc.) requer cautela e o monitoramento frequente dos níveis de potássio.

agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidores COX-2): quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com AINEs, pode ocorrer atenuação do efeito anti-hipertensivo. Além disso, em pacientes idosos, com depleção do volume (incluindo aqueles em uso de diuréticos), ou com comprometimento da função renal, o uso concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs pode levar a um aumento do risco de piora da função renal. Assim, a monitoração da função renal é recomendada quando iniciar ou modificar o tratamento com valsartana em pacientes que estejam tomando AINEs concomitantemente.

lítio: foram relatados aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio e inibidores da ECA ou antagonistas do receptor de angiotensina II. Portanto, recomenda-se monitoração cuidadosa das concentrações séricas de lítio durante o uso concomitante. Se um diurético também for usado, o risco de toxicidade por lítio pode presumidamente ser aumentado ainda mais com Diovan Amlo® Fix.

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

Na monoterapia com valsartana, nenhuma interação de importância clínica foi encontrada com os seguintes fármacos: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, anlodipino, glibenclamida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

O prazo de validade para Diovan Amlo® Fix 80/5mg, 160/5 mg e 160/10 mg é de 36 meses a partir da data de fabricação.

O prazo de validade para Diovan Amlo[®] Fix 320/5 mg e 320/10 mg 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.

Aspecto físico

Diovan Amlo[®] Fix 80/5 mg – Comprimido revestido amarelo escuro, redondo com bordas chanfradas, marcado com “NVR” em um lado e “NV” no lado oposto.

Diovan Amlo[®] Fix 160/5 mg – Comprimido revestido amarelo escuro, oval com bordas chanfradas, marcado com “NVR” em um lado e “ECE” no lado oposto.

Diovan Amlo[®] Fix 160/10 mg – Comprimido revestido amarelo claro, oval com bordas chanfradas marcado com “NVR” em um lado e “UIC” no lado oposto.

Diovan Amlo[®] Fix 320/5 mg – Comprimido revestido amarelo muito escuro, oval com bordas chanfradas, marcado com “NVR” em um lado e “CSF” no lado oposto.

Diovan Amlo[®] Fix 320/10 mg – Comprimido revestido amarelo, oval com bordas chanfradas, marcado com “NVR” em um lado e “LUF” no lado oposto.

Características organolépticas

Sabor e odor característicos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administrar por via oral.

Tanto o anlodipino quanto a valsartana podem ser tomados com ou sem alimentos. É recomendado administrar o Diovan Amlo[®] Fix com um pouco de água.

Um paciente cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com monoterapia pode passar à terapia combinada com Diovan Amlo[®] Fix. A dose recomendada é de um comprimido por dia (80 mg de valsartana e 5 mg de anlodipino, ou 160 mg de valsartana e 5 mg de anlodipino, ou 160 mg de valsartana e 10 mg de anlodipino ou 320 mg de valsartana e 5 mg de anlodipino ou 320 mg de valsartana e 10 mg de anlodipino). Pode-se considerar, quando clinicamente apropriado, a alteração direta da monoterapia para a combinação com dose fixa.

Por conveniência, pacientes recebendo valsartana e anlodipino em comprimidos separados podem ter o tratamento substituído por Diovan Amlo[®] Fix, que contém as mesmas doses dos componentes.

Diovan Amlo[®] Fix pode ser utilizado como terapia inicial em pacientes que são propensos a necessidade de vários medicamentos para atingir as metas de pressão arterial. A escolha de Diovan Amlo[®] Fix como tratamento inicial para hipertensão deve ser baseada em uma avaliação dos potenciais riscos e benefícios.

Para o tratamento inicial, a dose inicial habitual é Diovan Amlo[®] Fix 80/5 mg uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada após 1 a 2 semanas de tratamento para um máximo de um comprimido de 320/10 mg, uma vez ao dia conforme necessário para controlar a pressão arterial. Diovan Amlo[®] Fix não é recomendado como tratamento inicial em pacientes com depleção do volume intravascular (vide “Advertências e Precauções”).

A dose máxima recomendada é de 320 mg de valsartana/10 mg de anlodipino.

Populações especiais

- Comprometimento renal

Não são requeridos ajustes de dose para pacientes com comprometimento renal leve a moderado.

- Comprometimento hepático

Devido ao anlodipino e à valsartana, deve-se ter cautela quando da administração de Diovan Amlo[®] Fix a pacientes com comprometimento hepático ou distúrbios biliares obstrutivos. Começar com a dose mais baixa disponível de anlodipino.

A menor concentração de Diovan Amlo[®] Fix contém 5 mg de anlodipino (vide “Advertências e precauções” e “Características Farmacológicas”).

- Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

Diovan Amlo[®] Fix não é recomendado a pacientes com idade inferior a 18 anos devido à falta de dados de segurança e eficácia nesta população.

- Pacientes geriátricos (com 65 anos ou mais)

Como ambos os componentes da combinação são igualmente tolerados quando administrados, em doses similares, em idosos (com 65 anos ou mais) ou pacientes jovens, não é necessário ajustar a dose inicial. Começar com a dose mais baixa disponível de anlodipino. A menor concentração de Diovan Amlo[®] Fix contém 5 mg de anlodipino (vide “Características farmacológicas”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança do Diovan Amlo[®] Fix foi avaliada em cinco estudos clínicos controlados com 5.175 pacientes, 2.613 desses receberam valsartana em combinação com anlodipino.

As reações adversas ao medicamento ou experiências adversas (Tabela 1) estão listadas conforme a frequência, a mais frequente primeiro, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão dispostas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 – Reações adversas com Diovan Amlo[®] Fix

Infecções e infestações	
Comum:	Nasofaringite, gripe
Distúrbios do sistema imunológico	
Rara:	Hipersensibilidade
Distúrbios oculares	
Rara:	Distúrbio visual
Distúrbios psiquiátricos	
Rara:	Ansiedade
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum:	Cefaleia
Incomum:	Tontura, sonolência, tontura postural, parestesia
Distúrbios dos ouvidos e labirinto	
Incomum:	Vertigem
Rara:	Zumbido
Distúrbios cardíacos	
Incomum:	Taquicardia, palpitações
Rara:	Síncope
Distúrbios vasculares	
Incomum:	Hipotensão ortostática
Rara:	Hipotensão
Distúrbios do mediastino, torácicos e respiratórios	
Incomum:	Tosse, dor faringolaríngea
Distúrbios gastrintestinais	
Incomum:	Diarreia, náusea, dor abdominal, constipação, boca seca
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Incomum:	Erupção cutânea, eritema
Rara:	Hiperidrose, exantema, prurido
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	
Incomum:	Edema das articulações, dor nas costas, artralgia

Rara:	Espasmos musculares, sensação de peso
Distúrbios renais e urinários	
Rara:	Polaciúria, poliúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama	
Rara:	Disfunção erétil
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Comum:	Edema, edema depressível, edema de face, edema periférico, fadiga, rubor, astenia, ondas de calor

Informações adicionais da combinação

Em estudos clínicos duplo-cegos, ativo ou placebo controlados finalizados, a incidência de edema periférico foi estatisticamente menor em pacientes tratados com a combinação (5,8%) do que em pacientes tratados com anlodipino em monoterapia (9%).

Avaliação laboratorial

Poucos pacientes com hipertensão tratados com valsartana/anlodipino apresentaram alterações significativas nos resultados de testes laboratoriais quando comparados com o período basal. Houve uma incidência levemente maior, principalmente, na ureia sérica nos grupos tratados com valsartana/anlodipino (5,5%) e valsartana em monoterapia (5,5%) quando comparados com o grupo placebo (4,5%).

Informações adicionais dos componentes individuais

Reações adversas, relatadas anteriormente, com um dos componentes individuais podem ocorrer com Diovan Amlo[®] Fix mesmo que não tenham sido observadas em estudos clínicos.

anlodipino

Outras reações adversas adicionais relatadas com anlodipino em monoterapia, desconsiderando-se a associação causal com o medicamento, são apresentadas na Tabela 2.

Devido aos estudos clínicos do anlodipino que foram conduzidos sob uma grande variedade de condições, variações de experiências adversas observadas nos estudos clínicos com o fármaco não podem ser diretamente comparadas com as variações nos estudos clínicos de outros fármacos e não pode refletir as variações observadas na prática.

Tabela 2 – Experiências adversas na monoterapia com anlodipino

Distúrbios oculares	
Incomum	Diplopia
Distúrbios no sangue e sistema linfático	
Muito raro	Trombocitopenia, leucopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raro	Reações alérgicas
Distúrbios metabólicos e nutricionais	
Muito raro	Hiperglicemia
Distúrbios psiquiátricos	
Incomum	Insônia, alterações de humor
Distúrbios do sistema nervoso	
Incomum	Tremor, hipoestesia, disgeusia
Muito raro	Neuropatia periférica, hipertonia
Distúrbios cardíacos	
Muito raro	Arritmia, bradicardia, fibrilação atrial, taquicardia ventricular, infarto do miocárdio
Distúrbios vasculares	
Muito raro	Vasculite
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Incomum	Dispneia, rinite
Distúrbios gastrointestinais	

Incomum	Vômito, dispepsia
Muito raro	Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival
Distúrbios hepatobiliares	
Muito raro	Hepatite, icterícia
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Incomum	Alopecia, púrpura, descoloração da pele, fotossensibilidade
Muito raro	Angioedema, urticária, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson
Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético	
Incomum	Mialgia
Distúrbios urinários e renais	
Incomum	Desordens de micção e noctúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	
Incomum	Ginecomastia
Distúrbios gerais e do local de aplicação	
Incomum	Dor, mal estar, dor no peito
Laboratoriais	
Incomum	Diminuição de peso, aumento de peso
Muito raro	Aumento das enzimas hepáticas (mais comumente colestase)

valsartana

Outras reações adversas foram relatadas nos estudos clínicos, na experiência pós-comercialização e nos achados laboratoriais na indicação de hipertensão estão apresentados na Tabela 3 de acordo com a classe de sistemas de órgãos. Para todas as reações adversas relatadas na experiência pós-comercialização e nos achados laboratoriais, não foi possível aplicar qualquer frequência e, portanto, elas são mencionadas como frequência desconhecida.

Tabela 3 - Reações adversas na monoterapia com valsartana

Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Frequência desconhecida	Hemoglobina diminuída, hematócrito diminuído, neutropenia e trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Frequência desconhecida	Hipersensibilidade incluindo doença do soro
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Frequência desconhecida	Potássio aumentado no sangue
Distúrbios vasculares	
Frequência desconhecida	Vasculite
Distúrbios hepatobiliares	
Frequência desconhecida	Teste da função hepática anormal, incluindo aumento da bilirrubina no sangue
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Frequência desconhecida	Angioedema, dermatite bolhosa
Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético	
Frequência desconhecida	Mialgia
Distúrbios urinários e renais	
Frequência desconhecida	Insuficiência e comprometimento renal, creatinina aumentada no sangue

Os seguintes eventos também têm sido observados durante os estudos clínicos em pacientes hipertensos independente de uma relação causal associada com o medicamento em estudo: insônia, diminuição da libido, faringite, rinite, sinusite, infecções do trato respiratório superior e infecções virais.

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

10. SUPERDOSE

Não há experiência de superdose com Diovan Amlo[®] Fix até o momento. O principal sintoma de superdose com valsartana é, provavelmente, a hipotensão pronunciada com tontura. A superdose com anlodipino pode resultar na excessiva vasodilatação periférica e, possivelmente, taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica significativa e potencialmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal.

A ocorrência de hipotensão clinicamente significativa devido à superdose de anlodipino requer medida de suporte cardiovascular ativa, incluindo monitorização 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, a indução do vômito ou lavagem gástrica devem ser consideradas.

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

O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos dos bloqueadores do canal de cálcio.

A remoção tanto da valsartana quanto do anlodipino por hemodiálise é improvável.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0068.1053

Produzido por:

Siegfried Barbera S.L., Barberà del Vallès, Espanha ou Novartis Farma S.p.A., Torre Annunziata, Itália (vide cartucho): comprimidos revestidos de 80/5 mg, 160/5 mg e 160/10 mg.

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC., Ljubljana, Eslovênia (vide cartucho): comprimidos revestidos de 320/5 mg e 320/10 mg.

Importado e Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



CDS 01.02.21

VPS16

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/08/2013	0653023/13-1	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2013	0653023/13-1	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2013	NA	VP2 / VPS2	- 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
29/11/2013	1011892/13-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2013	1011892/13-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2013	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP3	- 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
							- Reações Adversas	VPS3	- 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28

07/03/2014	0166737/14-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/03/2014	0166737/14-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/03/2014	- Dizeres Legais	VP4 / VPS4	- 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
16/12/2014	1127671/14-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2014	1127671/14-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2014	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP5	- 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
						16/12/2014	- Características Farmacológicas - Advertências e precauções - Interações Medicamentosas - Posologia e Modo de usar - Reações Adversas - Superdose	VPS5	- 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
06/02/2015	0114135/15-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2014	1041943/14-8	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	12/01/2015	- Dizeres legais	VP6 / VPS6	- 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
27/02/2015	0179649/15-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	27/02/2015	0179649/15-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	27/02/2015	- Composição	VP7 / VPS7	- 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28

		60/12			60/12				- 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
08/08/18	0784011/18-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/18	0784011/18-0	Alteração de texto de bula – Solicitação Farmacovigilância	08/08/18	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP8	- 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
							- Advertências e Precauções	VPS8	- 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
31/10/2018	11543092018	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2018	11543092018	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2018	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP9	- 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
							- Características farmacológicas - Advertências e Precauções	VPS9	- 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
23/04/2021	1560204214	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2021	1560204214	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2021	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP10	- 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
							- Características farmacológicas - Advertências e precauções - Reações adversas - Superdose	VPS10	- 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
30/09/2021	3860525/21-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/08/2021	3428085/21-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	15/09/2021	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP11	- 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
							- Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres legais		
							- Dizeres legais	VPS11	- 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28

									320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
29/10/2021	4289651/21-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/05/2020	1376623/20-6	11023 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL	04/10/2021	- Dizeres legais	VP12	- 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
							- Dizeres legais	VPS12	- 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
30/11/2022	1000947/23-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/11/2022	4889947/22-0	11132 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de fabricação do medicamento	01/11/2022	- Dizeres legais	VP13	- 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
							- Dizeres legais	VPS13	- 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
27/10/2023	1179270/23-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/10/2023	1043326/23-1	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	02/10/2023	- Dizeres legais	VP14	- 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
							- Dizeres legais	VPS14	- 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
12/08/2024	1099258/24-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/07/2024	0974615/24-3	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	16/07/2024	- Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres legais - Informações administrativas	VP15	- 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
							- Contraindicações - Advertências e Precauções - Dizeres legais - Informações administrativas	VPS15	- 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28

17/09/2025	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/09/2025	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/09/2025	- Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres legais	VP16	- 80 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 160 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 160 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28
							- Contraindicações - Advertências e Precauções - Dizeres legais	VPS16	- 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 - 320 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 320 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28