

## **DIOVAN AMLO™ FIX**

valsartana/anlodipino

### **Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações**

Comprimidos revestidos – via oral.

DIOVAN AMLO FIX 80/5 mg, 160/5 mg, 160/10 mg, 320/5 mg ou 320/10 mg – embalagens contendo 14, 28, 56 ou 98 comprimidos revestidos.

### **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).

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).

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).

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).

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 coloidal, amidoglicolato de sódio, hipromelose, dióxido de titânio (para todas as concentrações, exceto 320/5 mg), óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho (apenas nos comprimidos de 160/10 mg, 320/5 mg e 320/10 mg), macrogol e talco.

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

#### **Como este medicamento funciona?**

Seu medicamento se chama DIOVAN AMLO FIX e está disponível em comprimidos revestidos.

O DIOVAN AMLO FIX contém o anlodipino, um fármaco que pertence à classe dos bloqueadores do canal de cálcio e a valsartana, que pertence à classe dos chamados antagonistas do receptor de angiotensina II. Ambos ajudam a controlar a pressão arterial

alta. O anlodipino promove vasodilatação agindo diretamente no relaxamento da musculatura dos vasos sanguíneos. A angiotensina II é uma substância produzida pelo corpo que causa redução do calibre dos vasos sanguíneos, assim aumentando a pressão arterial. A valsartana atua bloqueando o efeito da angiotensina II. Como resultado de ambos os mecanismos, o vaso sanguíneo relaxa e a pressão arterial reduz.

### **Por que este medicamento foi indicado?**

DIOVAN AMLO FIX é utilizado para tratar a pressão arterial alta em pacientes cuja pressão arterial não é controlada adequadamente com um único fármaco que reduz a pressão arterial. Se a pressão arterial alta persistir por muito tempo, ela pode causar danos nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou renal. Reduzindo sua pressão arterial a níveis normais, há uma redução nos riscos de desenvolver esses problemas.

### **Quando não devo usar este medicamento?**

Siga cuidadosamente as orientações do seu médico, que podem ser diferentes das instruções gerais dessa bula.

#### ***Não tome DIOVAN AMLO FIX***

- **Se você já teve** uma reação incomum ou alérgica ao besilato de anlodipino, à valsartana ou à qualquer outro componente da fórmula listado no início dessa bula. Se você acha que é alérgico, fale com o seu médico.
- **Se você está** grávida ou se planeja ficar grávida.

Se qualquer dessas situações se aplicar a você, avise o seu médico e não tome DIOVAN AMLO FIX.

#### ***Tome cuidado especial com DIOVAN AMLO FIX***

- **Se você apresenta** vômito ou diarreia ou está tomando um diurético (medicamento que aumenta a quantidade de urina).
- **Se você está** tomando medicamentos ou substâncias, que aumentam os níveis de potássio no seu sangue (como alguns tipos de diuréticos, suplementos de potássio, etc.).
- **Se você está** tomando atualmente algum fármaco da classe dos betabloqueadores. Seu médico aconselhará você sobre uma redução gradual da dose.
- **Se você sofre** de problemas graves no fígado ou rins.
- **Se** o seu médico diagnosticou que você sofre de estreitamento das valvas no seu coração (chamada estenose aórtica ou mitral), ou aumento anormal da espessura dos seus músculos cardíacos (chamada cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva).

Se alguma dessas situações se aplica a você, avise o seu médico antes de tomar DIOVAN AMLO FIX.

Avise o seu médico também, se você recebeu transplante de rim ou se tem diagnosticado estreitamento da artéria renal.

***Tomando DIOVAN AMLO FIX com alimentos ou bebidas***

Você pode tomar DIOVAN AMLO FIX com ou sem alimentos.

***DIOVAN AMLO FIX e idosos***

Não há recomendações especiais para pacientes com 65 anos ou mais.

***Crianças e adolescentes (menores de 18 anos)***

Não é recomendado o uso de DIOVAN AMLO FIX para crianças e adolescentes.

***Mulheres grávidas***

Não tome DIOVAN AMLO FIX se você estiver grávida ou se planeja ficar grávida. O uso durante a gravidez pode causar danos graves ao seu bebê. Portanto, é importante verificar imediatamente com o seu médico se você acha que está grávida ou se planeja engravidar.

Seu médico discutirá com você sobre os riscos potenciais de tomar DIOVAN AMLO FIX durante a gravidez.

***Mulheres amamentando***

Avise o seu médico se você está amamentando. O tratamento com DIOVAN AMLO FIX não é recomendado durante a amamentação.

***Dirigir ou operar máquinas***

Assim como muitos outros medicamentos usados no tratamento da pressão arterial alta, DIOVAN AMLO FIX pode, em casos raros, causar tonturas e afetar a habilidade de concentração. Então, antes de dirigir um veículo, utilizar máquinas, ou realizar outras atividades que requeiram concentração, tenha certeza de que você sabe quais são as suas reações aos efeitos de DIOVAN AMLO FIX.

***Tomando outros medicamentos com DIOVAN AMLO FIX***

Avise seu médico se você está tomando ou tomou recentemente algum outro medicamento. Pode ser necessário alterar a dose, tomar outras precauções ou, em outros casos, parar de tomar um dos medicamentos. Isso se aplica a medicamentos prescritos ou não por um médico, especialmente:

- Medicamentos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos de sal contendo potássio.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

**Este medicamento é contra-indicado para crianças e adolescentes (menores de 18 anos).**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

#### **Como devo usar este medicamento?**

É muito importante que você tome esse medicamento exatamente como seu médico recomendar para obter o melhor resultado e reduzir o risco de reações adversas. DIOVAN AMLO FIX é apenas para uso por via oral.

Não exceda a dose recomendada.

#### **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.

#### **Quanto tomar de DIOVAN AMLO FIX**

Seu médico recomendará exatamente quantos comprimidos de DIOVAN AMLO FIX você deve tomar.

Dependendo de como você responder ao tratamento, seu médico pode sugerir uma dose maior ou menor.

A dose recomendada do DIOVAN AMLO FIX é de um comprimido revestido por dia.

#### **Quando e como tomar DIOVAN AMLO FIX**

DIOVAN AMLO FIX pode ser tomado com ou sem alimentos. Engula os comprimidos com um copo de água.

#### **Por quanto tempo tomar DIOVAN AMLO FIX**

Seu médico recomendará exatamente por quanto tempo você precisará este medicamento.

#### **Se você esquecer de tomar DIOVAN AMLO FIX**

É aconselhável tomar seu medicamento no mesmo horário todos os dias, preferencialmente durante o dia. Se você esquecer de tomar DIOVAN AMLO FIX, tome-o assim que você lembrar e tome a próxima dose no horário habitual. Entretanto, se estiver quase na hora da sua próxima dose, pule a dose que você esqueceu. Não tome uma dose dobrada para compensar a dose perdida.

### ***Efeitos da interrupção do tratamento com DIOVAN AMLO FIX***

Parar o tratamento com DIOVAN AMLO FIX pode agravar a sua doença. Não pare de tomar seu medicamento a menos que seja uma orientação do seu médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

### **Quais os males que este medicamento pode causar?**

Como todos os medicamentos, DIOVAN AMLO FIX pode causar reações adversas indesejadas, entretanto, nem todas as pessoas as apresentam.

#### ***Algumas reações adversas podem ser graves***

*Raras (afetam menos de 1 em 1.000 pacientes)*

Reações alérgicas com sinais ou sintomas como erupção na pele, coceira, inchaço da face, lábios ou língua, dificuldade de respirar, pressão arterial baixa.

Se você apresentar algum desses sinais ou sintomas, avise o seu médico imediatamente.

#### ***Outras possíveis reações adversas***

*Comuns (afetam menos de 1 em 10 pacientes)*

Sintomas similares aos da gripe; congestão nasal, dor de garganta e desconforto ao engolir; dor de cabeça; inchaço dos braços, mãos, pernas, tornozelos ou pés; cansaço; sensação de calor ou vermelhidão da face e/ou pescoço.

*Incomuns (afetam menos de 1 em 100 pacientes)*

Tontura; náusea e dor abdominal; boca seca; sonolência, formigamento ou dormência das mãos ou pés; vertigem; batimentos cardíacos acelerados, incluindo palpitações; tontura ao se levantar; tosse; diarreia; constipação; erupção de pele, vermelhidão da pele; inchaço das juntas, dor nas costas; dor nas juntas.

*Raras (afetam menos de 1 em 1.000 pacientes)*

Ansiedade; tinido; desmaios; aumento da urina ou da sensação de urgência para urinar; incapacidade de ter ou manter uma ereção; sensação de peso; pressão arterial baixa com

sintomas como tontura, dor de cabeça; suor excessivo; erupção de pele generalizada; coceira; espasmo muscular.

*Se algum desses sintomas afetar você gravemente, avise o seu médico.*

***Efeitos colaterais adicionais com anlodipino ou valsartana em comprimidos separados, que podem ser graves***

*anlodipino*

Dor de estômago com náusea; engrossamento da gengiva; aumento das mamas em homens; diminuição do número de células sangüíneas brancas que pode aumentar o risco de infecções; dor muscular; inflamação do pâncreas ou fígado que pode causar sintomas como vômito; perda do apetite; náusea; coloração amarelada da pele e dos olhos; diminuição do número de plaquetas no sangue que pode causar sangramento ou hematoma mais facilmente; inflamação dos vasos sangüíneos com erupção de pele como sinal; respiração ofegante, inchaço dos pés ou pernas devido ao acúmulo de fluido, cansaço rápido após atividades físicas leves (distúrbios cardíacos), dor no peito aguda (sinal de infarto do miocárdio ou angina aumentada), batimentos cardíacos irregulares (sinal de arritmia).

*valsartana*

Diminuição do número de células sangüíneas brancas que pode aumentar o risco de infecções.

Se você apresentar algum desses sinais ou sintomas, avise o seu médico imediatamente.

Se você notar algum outro efeito colateral não mencionado nessa bula, informe seu médico.

**ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.**

**O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

Se você tomar acidentalmente muitos comprimidos de DIOVAN AMLO FIX, consulte o seu médico imediatamente.

**Onde e como devo guardar este medicamento?**

Você deve guardar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), na embalagem original.

Você não deve utilizar o DIOVAN AMLO FIX após o seu vencimento, que está impresso na caixa.

Você não deve utilizar o DIOVAN AMLO FIX se a embalagem estiver danificada.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.  
INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **Características farmacológicas**

#### ***Farmacodinâmica***

Grupo farmacoterapêutico: antagonistas dos receptores da angiotensina II (valsartana) em combinação com bloqueadores do canal de cálcio derivados da diidropiridina (anlodipino).  
Código ATC: CO9DB01.

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 bloqueadores do canal de cálcio e a valsartana da classe de medicamentos antagonistas 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-hipertensivo 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 sítios de ligação, diidropiridina e não-diidropiridina. O processo de contração do músculo cardíaco e dos músculos lisos vasculares são dependentes do movimento extravascular de íons cálcio para dentro dessas células, através de canais específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a paciente com hipertensão, o anlodipino produz uma vasodilatação resultando na redução da pressão arterial em posição tanto de decúbito quanto ortostática. Com dosagem crônica, essas reduções na pressão arterial não são acompanhadas por uma alteração significativa nos níveis plasmáticos de catecolamina e na frequência cardíaca.

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 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 co-administrado com betabloqueadores a humanos.

O anlodipino não altera a função do nó sino-atrial ou a condução átrio-ventricular em humanos ou animais. Em estudos clínicos nos quais foi administrado o anlodipino em combinação com beta-bloqueadores a pacientes tanto com hipertensão ou angina, não foi observado nenhum 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.

A valsartana demonstrou redução significativa de hospitalização em pacientes com insuficiência cardíaca (NYHA classe II – IV). Os benefícios foram maiores em pacientes que não recebiam um inibidor da ECA e nem um betabloqueador. A valsartana também demonstrou redução da mortalidade cardiovascular em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência ou disfunção do ventrículo esquerdo seguida de infarto do miocárdio.

#### *valsartana/anlodipino*

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  $\geq 95$  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 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 reduziram a pressão arterial em 28/18 – 19 mmHg comparado a 13/9 mmHg do placebo.

Um estudo grupo-paringado, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, ativo-controlado mostrou normalização da pressão arterial (redução da pressão arterial diastólica em repouso à 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-paringado, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, ativo-controlado mostrou normalização da pressão arterial (redução da pressão arterial diastólica em repouso à 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  $\geq 110$  mmHg e  $< 120$  mmHg em um estudo ativo-controlado. 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 dois estudos de longa duração para 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.

Idade, sexo e raça não influenciam na resposta ao DIOVAN AMLO FIX.

### **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 em pacientes hipertensos.

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

**Excreção:** 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 monoterapia, os picos de concentrações plasmáticas de valsartana são atingidos em 2 – 4 horas. A biodisponibilidade absoluta média é de 23%. A valsartana apresenta um declínio cinético multiexponencial ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h e  $t_{1/2\beta}$

aproximadamente 9 h). Os alimentos reduzem a exposição (medida pelo AUC) à valsartana a aproximadamente 40% e o pico de concentração plasmática ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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 AUC, 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 a 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 AUC da valsartana). Esse metabólito é farmacologicamente inativo.

Excreção: a valsartana é eliminada inalterada principalmente nas fezes (aproximadamente 83% da dose) e na urina (aproximadamente 10% da AUC da valsartana) 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 a bioequivalência da valsartana e anlodipino quando administrados em comprimidos individuais.

#### *Populações especiais*

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

Pacientes idosos: o tempo para o pico de concentração plasmática de valsartana é similar em pacientes jovens e idosos. Em pacientes idosos, a depuração do anlodipino tende a declinar, causando aumento na AUC 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. Uma vez que os dois ativos são igualmente bem tolerados em pacientes jovens e idosos, são recomendados regimes normais de dose (veja “Composição”).

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 AUC)

à valsartana em pacientes com graus diferentes de comprometimento renal. Pacientes com comprometimento renal de leve a moderada podem, então, receber a dose inicial usual (veja “Composição” e “Advertências e Precauções”).

Pacientes com comprometimento hepático: pacientes com comprometimento hepático reduziram a depuração do anlodipino resultando num aumento na AUC de aproximadamente 40 – 60%. Em média, em pacientes com doença hepática crônica, leve a moderada, a exposição (medida pelos valores de AUC) 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 (veja “Composição” e “Advertências e Precauções”).

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

Estudos em animais com duração de 13 semanas foram conduzidos com essa combinação em ratos e sagüis, assim como estudos em ratos para investigar o desenvolvimento de toxicidade embrionária e fetal. Não foram observados achados toxicológicos que fossem relevantes para o uso terapêutico em humanos.

Em um estudo de 13 semanas de duração de toxicidade oral em ratos, inflamações glandulares da mucosa estomacal relacionadas a valsartana/anlodipino foram observadas em machos em doses  $\geq 48/3$  mg/kg/dia. Nenhum efeito foi observado em ratas em doses  $\geq 48/3$  mg/kg/dia ou no estudo de 13 semanas em sagüis em nenhuma dose, embora inflamações do intestino grosso foram observadas em doses elevadas em sagüis (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.

#### **Indicações**

Tratamento da hipertensão arterial essencial.

#### **Contra-indicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou à qualquer excipiente.

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

#### **Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto**

Via oral.

Manter o DIOVAN AMLO FIX em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), na embalagem original.

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.

### **Posologia**

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.

### **Idosos**

Como ambos os componentes da combinação são igualmente tolerados quando administrados, em doses similares, em idosos ou pacientes jovens, recomenda-se um regime de dose habitual.

### **Crianças e adolescentes**

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.

### **Comprometimento renal ou hepático**

Não são requeridos ajustes de dose para pacientes com comprometimento renal leve a moderado, mas deve-se ter cautela quando da administração de DIOVAN AMLO FIX a pacientes com comprometimento hepático ou distúrbios biliares obstrutivos (veja “Advertências e Precauções”).

### **Advertências e Precauções**

#### ***Pacientes com depleção de sódio e/ou volume***

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.

#### ***Hipercalemia***

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.).

#### ***Interrupção do betabloqueador***

O anlodipino não é um betabloqueador e, portanto, não oferece proteção contra os perigos da interrupção abrupta do betabloqueador; qualquer retirada deve ser por redução gradual da dose do betabloqueador.

#### ***Estenose da artéria renal***

Não há dados disponíveis sobre o uso de DIOVAN AMLO FIX em pacientes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal, estenose em rim único.

#### ***Transplante renal***

Não há experiências, até o momento, do uso seguro de DIOVAN AMLO FIX em pacientes que tenham recebido transplante renal recentemente.

#### ***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.

#### ***Comprometimento renal***

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

#### ***Estenose da valva mitral ou aórtica, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva***

Assim como outros vasodilatadores recomenda-se especial cuidado em pacientes que sofrem de estenose mitral ou aórtica, ou de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

#### ***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.

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

## **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

### ***Gravidez***

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 injúrias 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, oligohidramnios e disfunções renais neonatais quando mulheres grávidas tomam valsartana inadvertidamente. Assim como qualquer fármaco que tenha ação direta no sistema SRAA, DIOVAN AMLO FIX não deve ser utilizado durante a gravidez (veja “Contra-indicações”) ou em mulheres que planejam engravidar. Os médicos que prescrevem qualquer agente que atua no SRAA devem aconselhar as mulheres com potencial para engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez. Se a gravidez for detectada durante o tratamento, deve-se descontinuar o DIOVAN AMLO FIX assim que possível.

### ***Lactação***

Não é conhecido se a valsartana e/ou o anlodipino são excretados no leite materno. A valsartana foi excretada no leite de ratas lactantes. Portanto, aconselhável que mulheres que estejam amamentando utilizem o DIOVAN AMLO FIX (veja “Contra-indicações”).

## **Interações medicamentosas**

### ***anlodipino***

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<sup>®</sup> (hidróxido de alumínio gel, hidróxido de magnésio e dimeticona), cimetidina, medicamentos antiinflamatórios não-esteroidais, antibióticos e medicamentos hipoglicemiantes orais.

### ***valsartana***

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

O uso concomitante com suplementos 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 freqüente dos níveis de potássio.

## Reações adversas a medicamentos

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 (Tabela 1) estão listadas conforme a frequência, a mais freqüente 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**

<b>Infecções e infestações</b>
Comum: Nasofaringite, resfriado
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>
Rara: Hipersensibilidade
<b>Distúrbios oculares</b>
Rara: Distúrbio visual
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>
Rara: Ansiedade
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>
Comum: Cefaléia
Incomum: Tontura, sonolência, tontura postural, parestesia
<b>Distúrbios dos ouvidos e labirinto</b>
Incomum: Vertigem
Rara: Tinido
<b>Distúrbios cardíacos</b>
Incomum: Taquicardia, palpitações
Rara: Síncope
<b>Distúrbios vasculares</b>
Incomum: Hipotensão ortostática
Rara: Hipotensão
<b>Distúrbios do mediastino, torácicos e respiratórios</b>
Incomum: Tosse, dor faringolaríngea
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>
Incomum: Diarréia, náusea, dor abdominal, constipação, boca seca
<b>Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos</b>



Incomum: Erupção cutânea, eritema

Rara: Hiperidrose, exantema, prurido

**Distúrbios músculoesqueléticos 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 mostraram alterações significativas nos resultados de testes laboratoriais quando comparados com o período basal. Houve uma incidência levemente maior, principalmente, na uréia 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 em estudos clínicos com anlodipino em monoterapia, desconsiderando-se a associação causal, foram as seguintes:

A reação adversa mais comum observada foi vômito.

As reações adversas menos comuns observadas foram alopecia, hábito intestinal alterado, dispepsia, dispnéia, rinite, gastrite, hiperplasia gengival, ginecomastia, hiperglicemia, impotência, frequência urinária aumentada, leucopenia, mal estar, alteração no humor, mialgia, neuropatia periférica, pancreatite, hepatite, trombocitopenia, vasculite, angioedema e eritema multiforme.

Em um estudo de anlodipino de longa duração, controlado com placebo (PRAISE-2) em pacientes com insuficiência cardíaca NYHA III e IV de etiologia não isquêmica, o anlodipino foi associado ao um aumento de relatos de edema pulmonar apesar de não haver diferença significativa na incidência de agravo da insuficiência cardíaca, quando comparado ao placebo.

Risco aumentado de infarto do miocárdio ou angina: raramente, pacientes, particularmente aqueles com doença de artéria coronária obstrutiva, desenvolveram frequência, duração ou gravidade aumentadas de angina, ou infarto agudo do miocárdio em início de terapia com bloqueadores de canal de cálcio ou no momento do aumento de dose. Arritmia (incluindo taquicardia ventricular ou fibrilação atrial) também foi relatada com terapia com bloqueador de canal de cálcio. Estes efeitos adversos podem não ser distinguidos do histórico natural da doença subjacente.

#### *valsartana*

Outras reações adversas adicionais relatadas em estudos clínicos com valsartana em monoterapia na indicação de hipertensão, desconsiderando-se a associação causal com o fármaco em estudo, foram as seguintes:

Infecções virais, infecções do trato respiratório superior, sinusite, rinite, neutropenia, insônia. Neutropenia foi observada em 1,9% dos pacientes tratados com valsartana *versus* 1,6% dos pacientes tratados com inibidores de ECA.

Em pacientes com insuficiência cardíaca, foi observado um aumento na creatinina maior de 50% em 3,9% dos pacientes tratados com valsartana comparado a 0,9% dos pacientes tratados com placebo. Em pacientes no período pós-infarto do miocárdio, foi observada a duplicação da creatinina sérica em 4,2% dos pacientes tratados com valsartana e 3,4% dos pacientes tratados com captopril.

Em pacientes com insuficiência cardíaca, foi observado um aumento no potássio sérico maior de 20% em 10% dos pacientes tratados com valsartana, comparado a 5,1% dos pacientes tratados com placebo.

Em pacientes com insuficiência cardíaca, foi observado um aumento da uréia sérica maior de 50% em 16,6% dos pacientes tratados com valsartana, comparado a 6,3% dos pacientes tratados com placebo.

**ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.**

#### **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. 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.

Se a ingestão for recente, deve-se considerar a indução de vômito ou lavagem gástrica. A administração de carvão ativado a voluntários sadios logo após ou até duas horas após a ingestão de anlodipino mostrou diminuição significativa na absorção de anlodipino. Hipotensão clinicamente significativa devido a superdose com DIOVAN AMLO FIX, requer suporte cardiovascular incluindo monitoramento freqüente das funções cardíacas e respiratórias, elevação das extremidades, e atenção ao volume de fluido circulante e urina. Um vasoconstritor pode ajudar na restauração do tônus vascular e pressão arterial, desde que não haja contra-indicações para esse uso. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueador do canal de cálcio.

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

### **Armazenagem**

Manter o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), na sua embalagem original para proteger da umidade.

Reg. MS – 1.0068.1053

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira – CRF-SP 23.873

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

Importado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 – Complexos 441/3 – Taboão da Serra – SP.

CNPJ: 56.994.502/0098-62 – Indústria Brasileira.

### **Venda sob prescrição médica**

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

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.



*BPI 09.12.08 + ANVISA*

*2008-PSB/GLC-0149-s*