

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz 80 mg + 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz 160 mg + 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz 160 mg + 25 mg comprimidos revestidos por película

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz 320 mg + 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz 320 + 25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz

Cada comprimido revestido por película contém 160 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz

Cada comprimido revestido por película contém 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz

Cada comprimido revestido por película contém 320 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz

Cada comprimido revestido por película contém 320 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos de Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz 80 mg + 12,5 mg são oblongos e convexos, de cor rosa.

Os comprimidos de Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz 160 mg +12,5 mg são vermelhos, oblongos e convexos, ranhurados de um dos lados.

A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

Os comprimidos de Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz 160 mg + 25 mg são de cor laranja, oblongos e convexos, ranhurados de um dos lados. A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição, e não para dividir em doses iguais.

Os comprimidos de Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz 320 mg + 12,5 mg são oblongos e convexos, de cor rosa claro.

Os comprimidos de Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz 320 mg + 25 mg são oblongos e convexos, de cor amarela clara.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão arterial essencial em adultos.

A associação de dose fixa de Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz está indicada em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com valsartan ou hidroclorotiazida em monoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz é de um comprimido revestido por película por dia. É recomendada a titulação da dose com os componentes individuais. Em cada caso, a titulação da dose dos componentes individuais para a dose seguinte deve ser acompanhada, de modo a reduzir o risco de hipotensão e outros acontecimentos adversos.

Quando for clinicamente apropriado, pode ser considerada a mudança direta da monoterapia para a associação de dose fixa em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com valsartan ou hidroclorotiazida em monoterapia, desde que a sequência de titulação de dose dos componentes individuais seja seguida.

A resposta clínica a Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz deve ser avaliada após o início da terapêutica e, se a pressão arterial se mantiver não controlada, a dose pode ser aumentada através do aumento de qualquer um dos componentes até à dose máxima de Valsartan+Hidroclorotiazida 320 mg + 25 mg.

O efeito anti-hipertensor está substancialmente presente no espaço de 2 semanas. Na maior parte dos doentes, os efeitos máximos são observados no período de 4 semanas. No entanto, alguns doentes podem necessitar de um tratamento de 4-8 semanas. Isto deve ser tido em consideração durante a titulação de dose.

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz (apenas 320 mg+25 mg)

Se, após 8 semanas, não for visível um efeito adicional relevante com Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz 320 mg+25 mg, deve considerar-se terapêutica anti-

hipertensiva adicional ou alternativa com outro medicamento (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Modo de administração

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz pode ser tomado com ou sem alimentos e deve ser administrado com água.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

Não é necessário proceder a um ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa de filtração glomerular (TFG) ≥ 30 ml/min). Devido ao componente hidroclorotiazida, Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz é contraindicado em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min) e anúria (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase a dose de valsartan não deverá exceder os 80 mg (ver secção 4.4). Não é necessário ajustar a dose de hidroclorotiazida em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Devido ao componente valsartan, Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave ou com cirrose biliar e colestase (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos.

Doentes pediátricos

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz não é recomendado em crianças com idades inferiores a 18 anos, devido à falta de informação de segurança e eficácia.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas, a outros medicamentos derivados das sulfonamidas ou a qualquer dos excipientes mencionadas na secção 6.1.

Segundo e terceiro trimestre de gravidez (secções 4.4 e 4.6).

Compromisso hepático grave, cirrose biliar e colestase.

Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), anúria.

Hipocaliemia refratária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

Uso concomitante de Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73m²) (ver secção 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Alterações dos eletrólitos séricos

Valsartan

Não é recomendada a utilização concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que possam aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.). A monitorização de potássio deve ser realizada apropriadamente.

Hidroclorotiazida

Foi referida hipocaliemia sob tratamento com diuréticos tiazídicos, incluindo hidroclorotiazida. Recomenda-se a monitorização frequente do potássio sérico.

O tratamento com diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, tem sido associado a hiponatremia e alcalose hipoclorémica. As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, aumentam a excreção urinária de magnésio, podendo provocar hipomagnesemia. A excreção do cálcio sofre uma redução por ação dos diuréticos tiazídicos. Este efeito pode provocar hipercalemia.

Tal como para qualquer doente a receber terapêutica com diuréticos, deve ser efetuada a determinação periódica dos eletrólitos séricos em intervalos apropriados.

Doentes com depleção de sódio e/ou do volume

Os doentes tratados com diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, devem ser monitorizados para despiste de sinais clínicos de desequilíbrio hídrico ou de eletrólitos.

Nos doentes com depleção grave de sódio e/ou do volume, nomeadamente nos doentes tratados com doses elevadas de diuréticos, pode ocorrer hipotensão sintomática em casos raros após o início da terapêutica com Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz. A depleção de sódio e/ou do volume deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz.

Doentes com insuficiência cardíaca crónica grave ou outros quadros de estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Em doentes cuja função renal possa depender da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina tem sido associado a oligúria e/ou azotemia progressiva e, em casos raros, a insuficiência renal aguda e/ou morte. A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca ou pós-enfarte do miocárdio deve incluir sempre a avaliação da função renal. A utilização de Valsartan + Hidroclorotiazida em doentes com insuficiência cardíaca crónica grave não foi estabelecida.

Não é, conseqüentemente, possível excluir que a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ou a utilização de Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz, possa encontrar-se associada a compromisso da função renal. Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz não deve ser usado nestes doentes.

Estenose da artéria renal

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz não deve ser usado no tratamento da hipertensão em doentes comestenose arterial renal unilateral ou bilateral, ouestenose arterial de rim solitário, uma vez que a ureia no sangue e a creatinina sérica podem aumentar nestes doentes.

Hiperaldosteronismo primário

Doentes com hiperaldosteronismo primário não devem ser tratados com Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz, dado que o seu sistema renina-angiotensina não está ativado.

Estenose aórtica e da válvula mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com todos os outros vasodilatadores, está indicado um cuidado especial nos doentes que sofram de estenose aórtica ou mitral, ou de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (HOCM).

Compromisso renal

Não é necessário proceder a ajuste posológico nos doentes com compromisso renal com depuração de creatinina ≥ 30 ml/min (ver secção 4.2). Recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico, dos níveis de creatinina e de ácido úrico quando Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz é usado em doentes com compromisso renal.

Transplante renal

Atualmente, não há experiência sobre o uso seguro de Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz em doentes com transplante renal recente.

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz deve ser usado com precaução (ver secção 4.2 e 5.2). As tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com compromisso hepático ou doença hepática progressiva, dado que pequenas alterações do equilíbrio de fluidos e eletrólitos podem precipitar o coma hepático.

Antecedentes de angioedema

Angioedema, incluindo edema da laringe e glote, causando obstrução das vias aéreas e/ou edema da face, lábios, faringe e/ou língua, tem sido relatado em doentes tratados com valsartan: alguns desses doentes sofreram anteriormente de angioedema com outros fármacos, incluindo inibidores da ECA. Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz deve ser imediatamente interrompido em doentes que desenvolvam angioedema. Neste caso, Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz não deve voltar a ser administrado (ver secção 4.8).

Lúpus eritematoso sistémico

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

Outras alterações metabólicas

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glucose e aumentar os níveis séricos de colesterol, triglicéridos e ácido úrico. Em doentes diabéticos, pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou fármacos antidiabéticos orais.

As tiazidas podem reduzir a excreção urinária de cálcio e provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico, na ausência de distúrbios conhecidos no metabolismo do cálcio. Uma marcada hipercalcemia pode ser sintoma de hiperparatiroidismo subjacente. A terapêutica com tiazidas deve ser interrompida antes de se efetuarem testes à função paratiroideia.

Fotossensibilidade

Foram notificados casos de reação de fotossensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reações de fotossensibilidade durante a terapêutica recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for considerado essencial retomar a

administração de um diurético, recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a UVA artificiais.

Gravidez

A terapêutica com Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARAI) não deve ser iniciada durante a gravidez. A menos que a continuação da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, doentes que planeiam engravidar devem mudar para terapêuticas anti-hipertensoras alternativas que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, a terapêutica com ARA deve ser imediatamente interrompida, e, se apropriado, deve ser iniciada terapêutica alternativa (ver secção 4.3 e 4.6).

Gerais

Deve ter-se cuidado em doentes que tenham demonstrado anteriormente hipersensibilidade a outros antagonistas dos recetores da angiotensina II. As reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida são mais prováveis em doentes com alergia e asma.

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado

As sulfonamidas ou os medicamentos derivados das sulfonamidas podem causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem tipicamente ao fim de horas ou semanas após o início do tratamento com o fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper o tratamento o mais rápido possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem antecedentes de alergia a sulfonamidas ou a penicilina.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II, ou aliscireno, aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II, ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Hidroclorotiazida

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Toxicidade respiratória aguda

Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de diagnóstico de ARDS, Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações relacionadas tanto com valsartan como com hidroclorotiazida

Utilização concomitante não recomendada

Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e da toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II, ou tiazidas, incluindo hidroclorotiazida. Dado que a depuração renal do lítio é reduzida pelas tiazidas, o risco de toxicidade por lítio pode, presumivelmente, aumentar ainda mais com Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

Utilização concomitante que requer precaução

Outros fármacos anti-hipertensores

Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz pode aumentar os efeitos de outros fármacos com propriedades anti-hipertensoras (por exemplo, guanetidina, metildopa, vasodilatadores, ARA, inibidores da ECA, bloqueadores beta, bloqueadores dos canais do cálcio e inibidores diretos da renina [IDR]).

Aminas pressoras (ex. noradrenalina, adrenalina)

Possível redução de resposta às aminas pressoras. O significado clínico deste efeito é incerto e não suficiente para impedir a sua utilização.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/dia), e AINEs não seletivos

Os AINEs podem atenuar o efeito anti-hipertensor tanto dos antagonistas da angiotensina II, como da hidroclorotiazida, quando administrados simultaneamente. Adicionalmente, a utilização concomitante de Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz e AINEs pode levar a um aumento da degradação da função renal e a um aumento no

potássio sérico. Assim, recomenda-se a monitorização da função renal no início do tratamento, bem como a hidratação adequada do doente.

Interações relacionadas com valsartan

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com ARA, inibidores da ECA, ou aliscireno

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II, ou aliscireno, está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Utilização concomitante não recomendada

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio e outras substâncias que podem aumentar os níveis de potássio
Se se considerar necessário utilizar um medicamento que afeta os níveis de potássio em associação com valsartan, aconselha-se a monitorização dos níveis de potássio.

Transportadores

Os dados in vitro indicam que o valsartan é um substrato do transportador da captação hepática OATP1B1/OATP1B3 e transportador de fluxo hepático MRP2. A relevância clínica deste resultado é desconhecida. A administração concomitante de inibidores do transportador da captação (por exemplo, rifampicina, ciclosporina) ou do transportador de efluxo (por exemplo, ritonavir) pode aumentar a exposição sistémica ao valsartan. Tome especial cuidado quando se inicia ou termina o tratamento concomitante com estes fármacos.

Sem interações

Nos estudos de interações medicamentosas com valsartan, não foram observadas quaisquer interações clinicamente significativas com valsartan ou com qualquer um dos fármacos seguintes: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida. Digoxina e indometacina podem interagir com o componente hidroclorotiazida de Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz (ver interações relacionadas com hidroclorotiazida).

Interações relacionadas com hidroclorotiazida

Utilização concomitante que requer precaução

Medicamentos que afetam o nível sérico de potássio

O efeito hipocaliémico da hidroclorotiazida pode ser aumentado pela administração concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido salicílico e derivados.

Se estes medicamentos forem prescritos juntamente com a associação hidroclorotiazida-valsartan é aconselhável a monitorização dos níveis plasmáticos de potássio (ver secção 4.4).

Medicamentos que podem induzir "Torsade de pointes"

Devido ao risco de hipocaliemia, a hidroclorotiazida deve ser administrada com precaução quando associada a medicamentos que podem induzir "torsade de

pointes”, em particular, antiarrítmicos de Classe Ia e Classe III e alguns antipsicóticos.

Medicamentos que afetam o nível sérico de sódio

O efeito hiponatremico de diuréticos pode ser intensificado pela administração concomitante de medicamentos como antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos, etc. Recomenda-se precaução na administração a longo prazo destes medicamentos.

Glicósidos digitálicos

Podem ocorrer, como efeitos adversos, hipocaliemia ou hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos (ver secção 4.4).

Sais de cálcio e vitamina D

A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio, pode potenciar o aumento do cálcio sérico. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos e sais de cálcio pode causar hipercalcemia em doentes com predisposição para a hipercalcemia (por exemplo, hiperparatiroidismo, neoplasia maligna ou situações mediadas pela vitamina D), através do aumento da reabsorção tubular de cálcio.

Fármacos antidiabéticos (fármacos orais e insulina)

As tiazidas podem alterar a tolerância à glicose. Pode ser necessário ajuste posológico do medicamento antidiabético.

A metformina deve ser utilizada com precaução, devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

Bloqueadores beta e diazóxido

O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com bloqueadores beta, pode aumentar o risco de hiperglicemia. Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o efeito hiperglicémico do diazóxido.

Medicamentos usados no tratamento da gota (probenecida, sulfinpirazona e alopurinol)

Pode ser necessário o ajuste posológico das medicações uricosúricas, uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar o nível de ácido úrico sérico. Pode ser necessário o aumento da posologia da probenecida ou da sulfinpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Fármacos anticolinérgicos e outros medicamentos que afetam a motilidade gástrica

A biodisponibilidade dos diuréticos de tipo tiazídico pode ser aumentada por fármacos anticolinérgicos, (ex. atropina, biperideno), aparentemente, devido a uma redução da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico.

Por outro lado, prevê-se que os medicamentos pró-cinéticos, tais como a cisaprida, possam diminuir a biodisponibilidade dos diuréticos tipo tiazida.

Amantadina

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina.

Resinas permutadoras de iões

A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é reduzida por colestiramina ou colestipol. Isso poderia resultar em efeitos sub-terapêuticos dos diuréticos tiazídicos. No entanto, o escalonamento da posologia de hidroclorotiazida e da resina, de modo a que a hidroclorotiazida seja administrada pelo menos 4 h antes, ou 4-6 h após a administração das resinas, poderia minimizar a interação.

Fármacos citotóxicos

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos (ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielossupressores.

Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (ex. tubocurarina)

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, potenciam a ação de relaxantes musculares, tais como derivados do curare.

Ciclosporina

O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e de complicações tipo gota.

Álcool, barbitúricos ou narcóticos

A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com substâncias que também têm um efeito anti - hipertensor (por exemplo, através da redução da atividade do sistema nervoso central simpático ou por atividade de vasodilatação direta) pode potenciar a hipotensão ortostática.

Metildopa

Foram notificados casos pontuais de anemia hemolítica em doentes que receberam tratamento concomitante de metildopa e hidroclorotiazida.

Meios iodados de contraste

Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe risco acrescido de insuficiência renal aguda especialmente com doses altas do produto iodado. Os doentes devem ser reidratados antes da administração.

4.6 Fertilidade gravidez e aleitamento

Gravidez

Valsartan

A administração de ARA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A utilização de ARA está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.3 e 4.4.).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da ECA, durante o 1º trimestre de gravidez, não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas, cujo perfil de

segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). No caso de a exposição a ARA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a ARA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Hidroclorotiazida

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de ação farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

Amamentação

Não existe informação relativa à utilização de valsartan durante a amamentação. A hidroclorotiazida é excretada no leite humano. Assim, não se recomenda o uso de Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz durante a amamentação. Dá-se preferência a tratamentos alternativos com perfis de segurança mais bem estabelecidos durante a amamentação, especialmente quando se está a amamentar um recém-nascido ou um lactente prematuro.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos de Valsartan + Hidroclorotiazida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Durante a condução de veículos ou utilização de máquinas, deverá ter-se em consideração a possibilidade de ocorrência ocasional de tonturas ou cansaço.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas medicamentosas notificadas nos ensaios clínicos e nos resultados laboratoriais, que ocorrem mais frequentemente com valsartan associado a hidroclorotiazida do que com placebo, e provenientes de notificações individuais pós-comercialização, são apresentadas abaixo de acordo com as classes de sistemas de órgãos. Reações adversas medicamentosas que se sabe ocorrerem com cada componente administrado individualmente, mas que não foram observadas nos ensaios clínicos, podem ocorrer durante o tratamento com valsartan/hidroclorotiazida.

Reações adversas medicamentosas

As reações adversas medicamentosas são apresentadas por frequência, primeiro as mais frequentes, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros (\geq

1/10.000 a < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000), desconhecido (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas medicamentosas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Frequência de reações adversas com valsartan/hidroclorotiazida

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: Desidratação

Doenças do sistema nervoso

Muito raros: Tonturas

Pouco frequentes: Parestesia

Desconhecido: Síncope

Afeções oculares

Pouco frequentes: Visão Turva

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: Acúfenos

Vasculopatias

Pouco frequentes: Hipotensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: Tosse

Desconhecido: Edema pulmonar não cardiogénico

Doenças gastrointestinais

Muito raros: Diarreia

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: Mialgia

Muito raros: Artralgia

Doenças renais e urinárias

Desconhecido: Compromisso da função renal

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: Fadiga

Exames complementares de diagnóstico

Desconhecido: Aumento do ácido úrico sérico, aumento da bilirrubina e creatinina séricas, hipocaliemia, hiponatremia, aumento do azoto ureico no sangue, neutropenia

Informação adicional sobre os componentes individuais

As reações adversas anteriormente descritas com um dos componentes individuais podem ser potenciais efeitos indesejáveis com Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz, mesmo se não observados nos ensaios clínicos com este medicamento, ou no período após comercialização.

Frequência de reações adversas com valsartan

Doenças do sangue e do sistema linfático

Desconhecido: Redução da hemoglobina, redução no hematócrito, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

Desconhecido: Outras reações de hipersensibilidade/alérgicas incluindo doença do soro

Doenças do metabolismo e da nutrição

Desconhecido: Aumento do potássio sérico, hiponatremia

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: Vertigens

Vasculopatias

Desconhecido: Vasculite

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: Dor abdominal

Afeções hepatobiliares

Desconhecido: Aumento dos valores da função hepática

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecido: Angioedema, dermatite bolhosa, erupção cutânea, prurido

Doenças renais e urinárias

Desconhecido: Insuficiência renal

Frequência de reações adversas com hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é prescrita há muitos anos, frequentemente em doses mais elevadas do que as administradas em Valsartan + Hidroclorotiazida Farnoz. As reações adversas seguintes foram notificadas em doentes tratados em monoterapia com diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida:

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)

Desconhecida: Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: Trombocitopenia por vezes com púrpura

Muito raros: Agranulocitose, leucopenia, anemia hemolítica, insuficiência da medula óssea

Desconhecida: Anemia aplástica

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Reações de hipersensibilidade

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: Hipocaliemia, aumento de lípidos no sangue (principalmente em doses mais elevadas)

Frequentes: Hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia

Raros: Hipercalcemia, hiperglicemia, glicosúria e agravamento do estado metabólico da diabetes

Muito raros: Alcalose hipoclorémica

Doenças do foro psiquiátrico

Raros: Depressão, perturbações do sono

Doenças do sistema nervoso

Raros: Cefaleias, tonturas, parestesias

Afeções oculares

Raro: Compromisso da visão

Desconhecido: Glaucoma agudo de ângulo fechado, efusão coroidal

Cardiopatias

Raros: Arritmias cardíacas

Vasculopatias

Frequentes: Hipotensão ortostática

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Dificuldades respiratórias incluindo pneumonite e edema pulmonar, síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4).

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Perda de apetite, náuseas e vômitos ligeiros

Raros: Obstipação, desconforto gastrointestinal, diarreia

Muito raros: Pancreatite

Afeções hepatobiliares

Raros: Colestase intrahepática ou icterícia

Doenças renais e urinárias

Desconhecido: Disfunção renal, insuficiência renal aguda

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Urticária e outras formas de erupção cutânea

Raros: Fotossensibilização

Muito raros: Vasculite necrosante, necrólise epidérmica tóxica, reações do tipo lúpus eritematoso cutâneo, reativação do lúpus eritematoso cutâneo.

Desconhecido: Eritema multiforme

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Desconhecida: Pirexia, astenia

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Desconhecido: Espasmo muscular

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Impotência

Descrição de reações adversas selecionadas

Cancro da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas, após a autorização do medicamento, é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Uma sobredosagem com valsartan pode resultar em hipotensão acentuada, que poderá levar a um nível deprimido de consciência, colapso circulatório e/ou choque. Adicionalmente, poderão ocorrer os seguintes sinais e sintomas devido a sobredosagem com o componente hidroclorotiazida: náuseas, sonolência, hipovolemia e alterações eletrolíticas associadas a arritmias cardíacas e espasmos musculares.

Tratamento

As medidas terapêuticas dependem do tempo de ingestão, assim como do tipo e gravidade dos sintomas, sendo de primordial importância a estabilização das condições circulatórias.

Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em decúbito devendo proceder-se rapidamente à suplementação de sal e do volume.

Valsartan não pode ser eliminado por hemodiálise, devido à sua forte ligação às proteínas plasmáticas; em contrapartida, é possível depurar a hidroclorotiazida através de diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.1.1 Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos. Tiazidas e análogos; 3.4.2.2 Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Antagonistas dos recetores da angiotensina; código ATC: C09D A03.

Valsartan/hidroclorotiazida

(Apenas 80 mg+12,5 mg)

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, com controlo ativo em doentes não controlados adequadamente com hidroclorotiazida 12,5 mg, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/hidroclorotiazida 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) comparativamente com hidroclorotiazida 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) e hidroclorotiazida 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/hidroclorotiazida 80/12,5 mg (60%) comparativamente com hidroclorotiazida 12,5 mg (25%) e hidroclorotiazida 25 mg (27%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, com controlo ativo em doentes não controlados adequadamente com valsartan 80 mg, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/ hidroclorotiazida 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) comparativamente com valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) e valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 80/12,5 mg (51%) comparativamente com valsartan 80 mg (36%) e valsartan 160 mg (37%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo, com desenho fatorial comparando associações de várias doses de valsartan/ hidroclorotiazida com os componentes respetivos, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/hidroclorotiazida 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) comparativamente com placebo (1,9/4,1 mmHg) e com hidroclorotiazida 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) e valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 80/12,5 mg (64%) comparativamente com placebo (29%) e hidroclorotiazida (41%).

(Apenas 160 mg+12,5 mg e 160 mg+25 mg)

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, com controlo ativo em doentes não controlados adequadamente com hidroclorotiazida 12,5 mg, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) comparativamente com hidroclorotiazida 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA <140/90 mmHg ou redução da PAS ≥ 20 mmHg ou redução da PAD ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (50%) comparativamente com hidroclorotiazida 25 mg (25%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, com controlo ativo em doentes não controlados adequadamente com valsartan 160 mg, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com ambas as associações de valsartan/ hidroclorotiazida 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) e valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) comparativamente com valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). A diferença na redução da PA entre as doses de 160/25 mg e 160/12,5 mg também atingiu significado estatístico. Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 160/25 mg (68%) e 160/12,5 mg (62%) comparativamente com valsartan 160 mg (49%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo, com desenho fatorial comparando associações de várias doses de valsartan/ hidroclorotiazida com os seus respetivos componentes, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) comparativamente com placebo (1,9/4,1 mmHg) e as respetivas monoterapias, i.e., hidroclorotiazida 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hidroclorotiazida 25 mg (12,7/9,3 mmHg) e valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 160/25 mg (81%) e valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (76%) comparativamente com placebo (29%) e as respetivas monoterapias, i.e., hidroclorotiazida 12,5 mg (41%), hidroclorotiazida 25 mg (54%), e valsartan 160 mg (59%).

(Apenas 320 mg+12,5 mg e 320 mg+25 mg)

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, com controlo ativo em doentes não controlados adequadamente com valsartan 320 mg, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com ambas as associações de valsartan/ hidroclorotiazida 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) e valsartan/ hidroclorotiazida 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) comparativamente com valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

A diferença na redução da PA sistólica entre a dose de 320/25 mg e 320/12,5 mg também atingiu significado estatístico. Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 320/25 mg (75%) e 320/12,5 mg (69%) comparativamente com valsartan 320 mg (53%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, com controlo com placebo, de desenho fatorial comparando associações de várias doses de valsartan/ hidroclorotiazida com os respetivos componentes, observaram-se reduções significativamente maiores de PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/ hidroclorotiazida 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) comparativamente com placebo (7,0/5,9 mmHg) e as respetivas monoterapias, i.e., hidroclorotiazida 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hidroclorotiazida 25 mg (14,5/10,8 mmHg) e valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 320/25 mg (85%) e 320/12,5 mg (83%) comparativamente com placebo (45%) e as respetivas monoterapias, i.e., hidroclorotiazida 12,5 mg (60%), hidroclorotiazida 25 mg (66%), e valsartan 320 mg (69%).

(80 mg+12,5 mg, 160 mg+12,5 mg, 160 mg+25 mg, 320 mg+12,5 mg e 320 mg/25 mg)

Registaram-se reduções no potássio sérico dependentes da dose em estudos clínicos controlados com valsartan + hidroclorotiazida. A redução no potássio sérico observou-se mais frequentemente em doentes que receberam 25 mg de hidroclorotiazida do que nos que receberam 12,5 mg de hidroclorotiazida. Em ensaios clínicos controlados com valsartan/ hidroclorotiazida, o efeito da hidroclorotiazida na descida do potássio sérico foi atenuado pelo efeito poupador de potássio do valsartan.

Os efeitos benéficos do valsartan, em associação com a hidroclorotiazida, na mortalidade e morbidade cardiovasculares, são desconhecidos atualmente. Estudos epidemiológicos mostraram que o tratamento prolongado com hidroclorotiazida reduz o risco de mortalidade e morbidade cardiovascular.

Valsartan

Valsartan é um antagonista dos recetores da angiotensina II (Ang II) oralmente ativo e específico. Atua de forma seletiva no subtipo de recetores AT₁, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. O aumento dos níveis plasmáticos de Ang II, após o bloqueio do recetor AT₁ com valsartan, pode estimular o recetor AT₂ não bloqueado, que parece contrabalançar o efeito do recetor AT₁. O valsartan não apresenta qualquer atividade agonista parcial no recetor AT₁ e apresenta uma afinidade muito maior para o recetor AT₁ (cerca de 20 000 vezes superior) que para o recetor AT₂. O valsartan não se liga a, nem bloqueia, outros recetores hormonais ou canais iónicos reconhecidamente importantes na regulação cardiovascular.

Valsartan não inibe a ECA (também conhecida como cininase II) que converte a Ang I em Ang II e degrada a bradiquinina. Dado não haver qualquer efeito sobre a ECA, e não haver potenciação de bradiquinina ou da substância P, é pouco provável que os antagonistas da angiotensina II sejam associados a tosse. Em ensaios clínicos onde o valsartan foi comparado com um inibidor da ECA, a incidência da tosse seca foi significativamente menor ($p < 0,05$) nos doentes tratados com valsartan do que nos doentes tratados com um inibidor de ECA (2,6% versus 7,9% respetivamente). Num estudo clínico realizado em doentes com antecedentes de tosse seca, durante o tratamento com inibidor da ECA, ocorreu tosse em 19,5% dos indivíduos tratados com valsartan e em 19,0% dos tratados com um diurético tiazídico, comparativamente a 68,5% nos indivíduos tratados com um inibidor da ECA ($p < 0,05$).

A administração de valsartan a doentes com resultados de hipertensão provoca uma redução da pressão arterial sem afetar a frequência cardíaca. Na maioria dos doentes, após a administração de uma dose oral única, o início da atividade anti-hipertensora ocorre no intervalo de 2 horas, atingindo-se a redução máxima da pressão arterial no intervalo de 4-6 horas. O efeito anti-hipertensor persiste ao longo de 24 horas após a administração. Durante a administração reiterada, a redução máxima da pressão arterial com qualquer das doses é, geralmente, obtida em 2-4 semanas, sendo mantida durante o tratamento prolongado. Quando em associação com hidroclorotiazida, obtém-se uma redução adicional significativa na pressão arterial.

A retirada abrupta de valsartan não foi associada a hipertensão arterial de ressalto ou a outros acontecimentos clínicos adversos.

Em doentes hipertensos com diabetes tipo 2 e microalbuminúria, o valsartan mostrou diminuir a excreção urinária de albumina. O estudo MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) avaliou a redução na excreção urinária de albumina (UAE) com valsartan (80-160 mg/uma vez por dia) versus amlodipina (5-10 mg/uma vez por dia), em 332 doentes com diabetes tipo 2 (idade média: 58 anos; 265 homens) com microalbuminúria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressão arterial normal ou alta e com função renal conservada (creatinina plasmática < 120 µmol/l). Na semana 24, a UAE baixou ($p < 0,001$) em 42% (-24,2 µg/min; 95% IC: -40,4 a -19,1) com valsartan e cerca de 3% (-1,7 µg/min; 95%

IC: -5,6 a 14,9) com amlodipina, apesar de taxas semelhantes de redução da pressão arterial em ambos os grupos.

O estudo Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) analisou mais aprofundadamente a eficácia de valsartan na redução de UAE em 391 doentes hipertensos (PA=150/88 mmHg) com diabetes tipo 2, albuminúria (média=102 µg/min; 20-700 µg/min) e função renal conservada (creatinina sérica média = 80 µmol/l). Os doentes foram aleatorizados para uma de 3 doses de valsartan (160, 320 e 640 mg/por dia) e tratados durante 30 semanas. A finalidade do estudo foi determinar a dose ótima de valsartan para reduzir a UAE em doentes hipertensos com diabetes tipo 2. Às 30 semanas, a variação percentual na UAE foi significativamente reduzida em 36% a partir da linha basal com valsartan 160 mg (95%IC: 22 a 47%), e 44% com valsartan 320 mg (95%IC: 31 a 54%). Concluiu-se que 160-320 mg de valsartan produziu reduções clinicamente significativas na UAE em doentes hipertensos com diabetes tipo 2.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET ("Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") e VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com antecedentes de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Hidroclorotiazida

O local de ação dos diuréticos tiazídicos reside, principalmente, no túbulo contornado distal renal. Foi demonstrado que existe um recetor de elevada afinidade no córtex renal, como local de ligação principal para a ação diurética da tiazida e inibição do

transporte de NaCl no túbulo contornado distal. O mecanismo de ação das tiazidas processa-se por inibição do cotransporte de Na⁺Cl⁻, talvez competindo para o local de ligação do Cl⁻, afetando assim os mecanismos de reabsorção dos eletrólitos: diretamente por aumento da excreção de sódio e cloretos numa quantidade aproximadamente idêntica e, indiretamente, pela redução do volume plasmático por esta ação diurética, com aumentos consequentes da atividade da renina plasmática, secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e uma diminuição do potássio sérico. A ligação renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II, pelo que com administração concomitante de valsartan, a redução do potássio sérico é menos acentuada, conforme constatado com hidroclorotiazida em monoterapia.

Cancro da pele não-melanoma:

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ (≥50 000 mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (risk-set sampling strategy)⁵. Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox.100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Valsartan/hidroclorotiazida

A disponibilidade sistémica de hidroclorotiazida sofre uma redução de cerca de 30%, quando administrada concomitantemente com valsartan. A cinética de valsartan não é afetada, de modo acentuado, pela administração concomitante de hidroclorotiazida. Esta interação observada não tem impacto no uso combinado de valsartan e hidroclorotiazida, uma vez que estudos clínicos controlados demonstraram um efeito anti-hipertensor evidente, superior ao obtido com qualquer dos fármacos administrados em monoterapia, ou com o placebo.

Valsartan

Absorção

Após a administração oral de valsartan isoladamente, o pico das concentrações plasmáticas de valsartan é atingido em 2–4 horas. A biodisponibilidade média absoluta é de 23%. A alimentação diminui a exposição (conforme medida pela AUC) ao valsartan em cerca de 40% e a concentração plasmática máxima (C_{máx}) em cerca de 50%, embora a partir das 8 h, as concentrações plasmáticas de valsartan pós-administração sejam semelhantes para os grupos alimentados e em jejum. Esta redução na AUC não é, contudo, acompanhada por uma redução clinicamente significativa no efeito terapêutico e o valsartan pode, por conseguinte, ser administrado com ou sem ingestão de alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição de valsartan no estado estacionário após administração intravenosa é de cerca de 17 litros, indicando que o valsartan não se distribui nos tecidos de forma extensa. O valsartan apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas séricas (94-97%), principalmente à albumina sérica.

Biotransformação

O valsartan não é extensamente biotransformado na medida em que apenas cerca de 20% da dose é recuperada como metabolitos. Foi identificado um hidroximetabolito no plasma em baixas concentrações (menos do que 10% da AUC de valsartan). Este metabolito é farmacologicamente inativo.

Eliminação

O valsartan apresenta uma cinética de degradação multiexponencial ($t_{1/2\alpha}$ < 1 h e $t_{1/2\beta}$ cerca de 9 h). O valsartan é eliminado principalmente nas fezes (cerca de 83% da dose) e na urina (cerca de 13% da dose), principalmente sob a forma de composto inalterado. Após administração intravenosa, a depuração de valsartan no plasma é de cerca de 2 l/h e a sua depuração renal é de 0,62 l/h (cerca de 30% da depuração total). A semivida de valsartan é de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorção

A absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida (t_{max} de aproximadamente 2 horas). O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

O efeito dos alimentos na absorção de hidroclorotiazida tem pouco significado clínico. A biodisponibilidade absoluta da hidroclorotiazida é de 70% após a administração oral.

Distribuição

O volume de distribuição aparente é 4-8 l/kg.

A hidroclorotiazida em circulação está ligada a proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrócitos, aproximadamente em 3 vezes o nível plasmático.

Eliminação

A hidroclorotiazida é eliminada predominantemente na forma inalterada. A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma semivida média de 6 a 15 horas na fase de eliminação terminal. Não há alterações na cinética de hidroclorotiazida em doses repetidas, e a acumulação é mínima com a administração única diária. Mais de 95% da dose absorvida é excretada na urina sob a forma de composto inalterado. A depuração renal é composta por filtração passiva e secreção ativa para o túbulo renal.

Populações especiais

Idosos

Em alguns indivíduos idosos foi observada uma exposição sistémica a valsartan ligeiramente mais elevada do que nos indivíduos jovens; esta diferença não foi, contudo, considerada clinicamente significativa.

Dados limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida sofre uma redução tanto nos idosos saudáveis como nos idosos hipertensos, quando comparados com voluntários saudáveis jovens.

Compromisso renal

Na dose recomendada de Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz não é necessário proceder a ajuste posológico em doentes com uma taxa de filtração glomerular (TFG) de 30–70 ml/min.

Nos doentes com compromisso renal grave (TFG <30 ml/min) e nos doentes submetidos a diálise, não existem disponíveis dados relativos a Valsartan + Hidroclorotiazida Farmoz. O valsartan apresenta uma forte ligação às proteínas plasmáticas, não sendo possível proceder à sua remoção por diálise, enquanto que a depuração da hidroclorotiazida será atingida por diálise.

Na presença de compromisso renal, os níveis médios plasmáticos de pico e valores da AUC de hidroclorotiazida aumentam e a taxa de excreção urinária é reduzida. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, um aumento de 3 vezes na AUC da hidroclorotiazida tem sido observado. Em doentes com compromisso renal grave foi observado um aumento de 8 vezes na AUC. A hidroclorotiazida é contraindicada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

Num estudo farmacocinético realizado em doentes com disfunção hepática ligeira (n=6) a moderada (n=5), a exposição a valsartan sofreu um aumento de aproximadamente 2-vezes quando comparada com voluntários saudáveis (ver secção 4.2 e 4.4).

Não existem dados disponíveis sobre o uso de valsartan em doentes com disfunção hepática grave (ver secção 4.3). A doença hepática não afeta significativamente a farmacocinética da hidroclorotiazida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade potencial da associação valsartan - hidroclorotiazida, após a administração oral, foi investigada no rato e saguim, em estudos com uma duração máxima de seis meses. Não se obtiveram quaisquer dados passíveis de excluir o uso de doses terapêuticas no homem.

As alterações produzidas pela associação nos estudos de toxicidade crónica deverão ter sido causadas pelo componente valsartan. O rim constitui o órgão alvo da toxicologia, sendo a reação mais acentuada no saguim do que no rato. A associação produziu lesões renais (nefropatia com basofilia tubular, aumentos da ureia plasmática, da creatinina plasmática e do potássio sérico, aumentos do volume urinário e dos eletrólitos urinários a partir de 30 mg/kg/dia de valsartan + 9 mg/kg/dia de hidroclorotiazida no rato e 10 + 3 mg/kg/dia no saguim), provavelmente devido a alteração da hemodinâmica renal. No rato, estas doses correspondem, respetivamente, a 0,9 e 3,5 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida, numa base de mg/m². No saguim, estas doses representam respetivamente 0,3 e 1,2 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida, numa base de

mg/m². (Os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia de valsartan em associação com 25 mg/dia de hidroclorotiazida e um doente de 60 kg).

Doses altas da associação valsartan + hidroclorotiazida provocaram descida nos índices de glóbulos vermelhos (número de glóbulos vermelhos, hemoglobina, hematócrito, de 100 + 31 mg/kg/dia em ratos e 30 + 9 mg/kg/dia em saguins). No rato, estas doses representam respetivamente, 3,0 e 12 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida, numa base de mg/m². Em saguins, estas doses representam, respetivamente, 0,9 e 3,5 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida, numa base de mg/m². (Os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia de valsartan em associação com 25 mg/dia de hidroclorotiazida e um doente de 60 kg).

Em saguins, observou-se lesão da mucosa gástrica (desde 30 + 9 mg/kg/dia). No rim a associação também provocou hiperplasia das arteríolas aferentes (a 600 + 188 mg/kg/dia em ratos e desde 30 + 9 mg/kg/dia em saguins). No saguim, as doses representam respetivamente, 0,9 e 3,5 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida numa base de mg/m². No rato, estas doses representam respetivamente, 18 e 73 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida numa base de mg/m². (Os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia de valsartan em associação com 25 mg/dia de hidroclorotiazida e um doente de 60 kg).

Os efeitos acima mencionados parecem dever-se aos efeitos farmacológicos de doses elevadas de valsartan (bloqueio da inibição, induzida pela angiotensina II, da libertação de renina, com estimulação das células produtoras de renina) ocorrendo igualmente com inibidores da ECA. Estes resultados não se revestem, aparentemente, de relevância para o uso de doses terapêuticas de valsartan em humanos.

A associação valsartan + hidroclorotiazida não foi testada quanto a mutagenicidade, quebra de cromossomas ou carcinogenicidade, dado não existirem indícios de interação entre as duas substâncias. Estes testes foram, contudo, realizados separadamente com valsartan e hidroclorotiazida, não se observando quaisquer sinais de mutagenicidade, quebra de cromossomas ou carcinogenicidade.

Nos ratos, doses tóxicas a nível materno (600 mg/kg/dia) durante os últimos dias de gestação e aleitamento levaram a menor sobrevivência, menos aumento de peso e atraso no desenvolvimento (descolamento do pavilhão da orelha e abertura do canal auricular) das crias (ver secção 4.6). Estas doses em ratos (600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg). Efeitos semelhantes foram observados com valsartan/hidroclorotiazida em ratos e coelhos.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal (Segmento II) com valsartan/hidroclorotiazida em ratos e coelhos, não se observou evidência de teratogenicidade, no entanto, observou-se fetotoxicidade associada a toxicidade materna.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

80 mg + 12,5 mg

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina

Crospovidona

Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose 6 cps

Talco

Macrogol 8000

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

160 mg + 12,5 mg

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina

Crospovidona

Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose 6 cps

Talco

Macrogol 8000

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

160 mg + 25 mg

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina

Crospovidona

Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose 6 cps

Talco

Macrogol 8000

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro negro (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

320 mg + 12,5 mg

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina

Crospovidona

Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose 6 cps

Talco
Macrogol 8000
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

320 mg + 25 mg
Núcleo do comprimido:
Celulose microcristalina
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento:
Hipromelose 6 cps
Talco
Macrogol 8000
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PCTFE/PVC-Alu de 10, 14, 28, 56 e 280 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2
Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5446703 - 14 comprimidos, 80 mg + 12,5 mg, blister de PCTFE/PVC-Alu

Nº de registo: 5446711 - 28 comprimidos, 80 mg + 12,5 mg, blister de PCTFE/PVC-Alu

Nº de registo: 5446729 - 56 comprimidos, 80 mg + 12,5 mg, blister de PCTFE/PVC-Alu

Nº de registo: 5573324 - 14 comprimidos, 160 mg + 12,5 mg, blister de PCTFE/PVC-Alu

Nº de registo: 5446737 - 28 comprimidos, 160 mg + 12,5 mg, blister de PCTFE/PVC-Alu

Nº de registo: 5446745 - 56 comprimidos, 160 mg + 12,5 mg, blister de PCTFE/PVC-Alu

Nº de registo: 5446752 - 28 comprimidos, 160 mg + 25 mg, blister de PCTFE/PVC-Alu

Nº de registo: 5446760 - 56 comprimidos, 160 mg + 25 mg, blister de PCTFE/PVC-Alu

Nº de registo: 5446778 - 28 comprimidos, 320 mg + 12,5 mg, blister de PCTFE/PVC-Alu

Nº de registo: 5446802 - 56 comprimidos, 320 mg + 12,5 mg, blister de PCTFE/PVC-Alu

Nº de registo: 5446810 - 28 comprimidos, 320 mg + 25 mg, blister de PCTFE/PVC-Alu

Nº de registo: 5446828 - 56 comprimidos, 320 mg + 25 mg, blister de PCTFE/PVC-Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de março de 2012

Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 28 de março de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO