

EXFORGE HCT™

valsartana + hidroclorotiazida + besilato de anlodipino

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos.

ExforgeHCT™ de 160/12,5/5 mg, 160/12,5/10 mg, 160/25/5 mg, 160/25/10 mg ou 320/25/10 mg. Embalagens contendo 7, 14 ou 28 comprimidos revestidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Exforge HCT™ 160/12,5/5 mg contém 160 mg de valsartana, 12,5 mg de hidroclorotiazida e 6,94 mg de besilato de anlodipino (equivalente a 5 mg de anlodipino).

Cada comprimido revestido de Exforge HCT™ 160/12,5/10 mg contém 160 mg de valsartana, 12,5 mg de hidroclorotiazida e 13,87 mg de besilato de anlodipino (equivalente a 10 mg de anlodipino).

Cada comprimido revestido de Exforge HCT™ 160/25/5 mg contém 160 mg de valsartana, 25 mg de hidroclorotiazida e 6,94 mg de besilato de anlodipino (equivalente a 5 mg de anlodipino).

Cada comprimido revestido de Exforge HCT™ 160/25/10 mg contém 160 mg de valsartana, 25 mg de hidroclorotiazida e 13,87 mg de besilato de anlodipino (equivalente a 10 mg de anlodipino).

Cada comprimido revestido de Exforge HCT™ 320/25/10 mg contém 320 mg de valsartana, 25 mg de hidroclorotiazida e 13,87 mg de besilato de anlodipino (equivalente a 10 mg de anlodipino).

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio (somente os comprimidos de 160/12,5/5 mg, 160/12,5/10 mg e 160/25/5 mg), óxido férrico vermelho (somente os comprimidos de 160/12,5/10 mg), óxido férrico amarelo (exceto os comprimidos de 160/12,5/5 mg).

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

Exforge HCT™ é indicado para o tratamento da hipertensão essencial.

A combinação fixa não é indicada como terapia inicial da hipertensão (Vide “Posologia”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIAExforge HCT™ foi avaliado em um estudo duplo-cego, ativo, controlado em pacientes hipertensos. Um total de 2.271 pacientes com hipertensão moderada a grave (pressão sistólica/diastólica média inicial de 170/107 mmHg) receberam tratamentos com anlodipino/valsartana/HCT 10/320/25 mg, valsartana/HCT 320/25 mg, anlodipino/valsartana 10/320 mg ou HCT/anlodipino 25/10 mg. No início do estudo, os pacientes receberam doses mais baixas do seu tratamento combinado e foram titulados até sua dose completa até a semana 2. Um total de 55% dos pacientes eram homens, 14% com mais de 65 anos de idade, 72% caucasianos e 17% negros.¹Na semana 8, as reduções na pressão sistólica/diastólica média foram 39,7/24,7 mmHg com Exforge HCT™ (n=571), 32,0/19,7 mmHg com valsartana/HCT (n=553), 33,5/21,5 mmHg com anlodipino/valsartana (n=558) e 31,5/19,5 mmHg com anlodipino/HCT (n=554). A terapia tripla combinada foi estatisticamente superior a cada uma das três combinações duplas na redução da pressão sanguínea diastólica e sistólica. As reduções na pressão sistólica/diastólica com Exforge HCT™ foram 7,6/5,0 mmHg maiores que com valsartana/HCT, 6,2/3,3 mmHg maiores que anlodipino/valsartana e 8,2/5,3 mmHg maiores que com anlodipino/HCT. O efeito total da redução da pressão sanguínea foi alcançado em duas semanas após o tratamento sob a dose máxima de Exforge HCT™. Uma proporção estatisticamente significativa de pacientes alcançaram o controle da pressão (<140/90 mmHg) com Exforge HCT™ (71%) comparado com cada uma das três terapias duplas combinadas (45-54%).¹

Um subgrupo de 268 pacientes foi avaliado com monitoramento ambulatorial da pressão sanguínea. Em 24 horas, foram

observados reduções clínicas e estatisticamente superiores da pressão sistólica e diastólica com a combinação tripla quando comparado com valsartana/HCT, valsartana/anlodipino e HCT/anlodipino¹. Idade, sexo e raça não influenciaram significativamente na resposta ao Exforge HCTTM.¹

Referências bibliográficas

1. An 8-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the combination of valsartan/HCTZ/amlodipine compared to valsartan/HCTZ, valsartan/amlodipine, and HCTZ/amlodipine in patients with moderate to severe hypertension. A2302. Novartis Pharma AG. 1-May-08.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: antagonista de angiotensina II (valsartana), combinações com derivados de diidropiridina (anlodipino) e diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida).

Exforge HCTTM é uma associação de três compostos anti-hipertensivos com mecanismos de controle da pressão sanguínea complementares em pacientes com hipertensão arterial: o anlodipino pertence à classe dos medicamentos bloqueadores dos canais de cálcio, a valsartana à classe de antagonistas de angiotensina II (Ang II) e a hidroclorotiazida à classe dos diuréticos tiazídicos. A combinação dessas três substâncias possui um efeito anti-hipertensivo aditivo, reduzindo a pressão sanguínea em um nível maior de que quando comparado aos componentes isolados.

Anlodipino

O anlodipino presente em Exforge HCTTM inibe o influxo transmembrana dos íons cálcio para o interior da musculatura lisa vascular e cardíaca. O mecanismo da ação anti-hipertensiva deve-se ao efeito relaxante direto na musculatura vascular lisa, que causa uma redução da resistência vascular periférica e da pressão sanguínea. Dados experimentais sugerem que o anlodipino se liga tanto aos sítios de ligação de diidropiridina e de não-diidropiridina. O processo de contração da musculatura lisa vascular e cardíaca depende da entrada dos íons cálcio extracelulares nessas células, por canais iônicos específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a pacientes com hipertensão, o anlodipino produz vasodilatação, que resulta em uma redução da pressão arterial em posição supina ou ereta. Em doses crônicas, essas reduções da pressão sanguínea não são acompanhadas por uma alteração significativa da frequência cardíaca ou dos níveis plasmáticos de catecolaminas.

Há uma correlação entre as concentrações plasmáticas e o efeito, tanto em pacientes jovens como em idosos.

Em pacientes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de anlodipino resultam em uma redução da resistência vascular renal e em um aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal efetivo sem alteração da fração de filtração ou da proteinúria.

Assim como para outros bloqueadores de canal de cálcio, as medições hemodinâmicas da função cardíaca quando em descanso e durante o exercício ou atividade física em pacientes com função ventricular normal tratados com anlodipino têm geralmente demonstrado um pequeno aumento no índice cardíaco sem significativa influência em dP / dt ou na pressão e volume diastólicos finais do ventrículo esquerdo. Em estudos hemodinâmicos, o anlodipino não foi associado a um efeito inotrópico negativo, quando administrado na faixa de dose terapêutica em animais saudáveis e humanos, mesmo quando administrado com betabloqueadores em humanos.

O anlodipino não altera a função do nó sinoatrial ou a condução atrioventricular em animais saudáveis e humanos. Em estudos clínicos, nos quais anlodipino foi administrado em combinação com betabloqueadores em pacientes com hipertensão ou angina, não foram observados efeitos adversos nos parâmetros eletrocardiográficos.

O anlodipino demonstrou ter efeitos clínicos benéficos em pacientes com angina crônica estável, angina vasoespástica e doença da artéria coronariana documentada angiograficamente.

Valsartana

A valsartana é um antagonista dos receptores de angiotensina II potente e específico, ativo por via oral. Atua seletivamente no receptor subtipo AT_1 , responsável pelas conhecidas ações da angiotensina II. Os níveis plasmáticos elevados da Ang II após bloqueio dos receptores AT_1 com valsartana podem estimular o receptor AT_2 não bloqueado, que aparentemente contrabalança o efeito do receptor AT_1 . A valsartana não apresenta atividade agonista parcial sobre os receptores AT_1 e apresenta afinidade muito maior (cerca de 20.000 vezes) com receptores AT_1 do que com receptores AT_2 .

A valsartana não inibe a ECA, também conhecida como cininase II, que converte angiotensina I em angiotensina II e degrada a bradicinina. Tendo em vista que os antagonistas de angiotensina II não têm efeito sobre a ECA e não potencializam os efeitos da bradicinina ou da substância P, é pouco provável que estejam associados à tosse. Em

estudos clínicos em que a valsartana foi comparada com inibidores da ECA, a incidência de tosse seca foi significativamente menor ($p < 0,05$) em pacientes tratados com valsartana do que naqueles tratados com inibidores da ECA (2,6% contra 7,9%, respectivamente). Em um estudo clínico em pacientes com história de tosse seca durante terapêutica com inibidores da ECA, 19,5% dos pacientes que recebiam valsartana e 19,0% dos que recebiam um diurético tiazídico apresentaram episódios de tosse, comparativamente a 68,5% daqueles tratados com inibidores da ECA ($p < 0,05$). A valsartana não se liga nem bloqueia outros receptores hormonais ou canais de íons importantes na regulação cardiovascular.

A administração de valsartana a pacientes com hipertensão reduz a pressão sanguínea, sem afetar a frequência cardíaca. Na maioria dos pacientes, após a administração de uma dose única oral, o início da atividade anti-hipertensiva ocorre dentro de 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 mantém durante a terapia de longo prazo.

A interrupção abrupta de valsartana não está associada com hipertensão de rebote ou outros efeitos adversos clínicos.

A valsartana demonstrou reduzir significativamente as hospitalizações de pacientes com insuficiência cardíaca crônica (NYHA, classes II-IV). Os benefícios foram maiores em pacientes que não estavam recebendo inibidores de ECA ou betabloqueadores. A valsartana também reduziu a mortalidade cardiovascular em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda após infarto do miocárdio.

Hidroclorotiazida

O sítio de ação dos diuréticos tiazídicos é principalmente no túbulo contornado distal dos rins. Está demonstrado que existe uma alta afinidade por receptores no córtex renal, que são o principal sítio de ligação para a ação dos diuréticos tiazídicos através da inibição do transporte de NaCl no túbulo contornado distal. O mecanismo de ação dos diuréticos tiazídicos é a inibição acentuada do transporte dos íons Na^+ e Cl^- , provavelmente por competição pelo sítio de ligação para Cl^- , o que afeta os mecanismos de reabsorção de eletrólitos nos rins. Assim, ocorre uma excreção aumentada de sódio e cloro em quantidades aproximadamente iguais. Indiretamente, a ação diurética reduz o volume plasmático, com consequente aumento da atividade da renina plasmática, aumento da secreção de aldosterona, levando ao aumento na perda urinária de potássio e redução do potássio plasmático.

A relação renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II e, portanto, a administração concomitante de um antagonista dos receptores de angiotensina II tende a reverter o quadro de perda urinária de potássio associada a esses diuréticos.

Farmacocinética

Linearidade

O anlodipino, a valsartana e a hidroclorotiazida apresentam farmacocinéticas lineares.

Anlodipino

- Absorção

Após administração oral de doses terapêuticas de anlodipino isolado, o pico das concentrações plasmáticas é atingido entre 6 e 12 horas. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%. A biodisponibilidade não é alterada pela ingestão de alimentos.

- Distribuição

O volume de distribuição é de aproximadamente 21 L/Kg. Estudos *in vitro* com anlodipino mostraram que aproximadamente 97,5% do fármaco circulante está ligado às proteínas.

- Biotransformação/ Metabolismo

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

- Eliminação

A eliminação de anlodipino do plasma é bifásica com a meia-vida de eliminação terminal de cerca de 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio (*steady-state*) são obtidos após 7-8 dias de doses consecutivas. Dez por cento do anlodipino inalterado e 60% dos metabólitos de anlodipino são excretados na urina.

Valsartana

- Absorção

Após administração oral de valsartana isolada, o pico das concentrações plasmáticas é atingido em 2-4 horas. A

biodisponibilidade absoluta média para a valsartana é de 23%. O alimento reduz a exposição à valsartana (medido pela área sob a curva) em cerca de 40% e o pico de concentração plasmática ($C_{\text{máx}}$) em cerca de 50%, embora cerca de 8 horas após a administração, as concentrações plasmáticas de valsartana sejam similares em pacientes que ingeriram o produto em jejum ou com alimentos. A redução da AUC, entretanto, não é acompanhada de redução clinicamente significativa nos efeitos terapêuticos.

- Distribuição

O volume de distribuição no *steady-state* (estado de equilíbrio) de valsartana após administração intravenosa é cerca de 17 litros, indicando que a valsartana não se distribui amplamente para os tecidos. A valsartana apresenta alta taxa de ligação às proteínas séricas (94 – 97%), principalmente a albumina sérica.

- Biotransformação/Metabolismo

A valsartana não é extensivamente transformada, sendo apenas 20% da dose recuperada como metabólitos. Um hidróxi metabólito farmacologicamente inativo foi identificado no plasma em baixas concentrações (menos que 10% da AUC de valsartana).

- Eliminação

A valsartana apresenta um decaimento cinético multiexponencial ($t_{1/2\ \alpha} < 1\text{h}$ e $t_{1/2\ \beta}$ cerca de 9 h). A valsartana é principalmente eliminada pelas fezes (cerca de 83% da dose) e pela urina (cerca de 13% da dose) na sua forma inalterada. Após administração intravenosa, o *clearance* (depuração) plasmático de valsartana é cerca de 2 L/h e seu *clearance* renal é de 0,62 L/h (cerca de 30 % do *clearance* total). A meia-vida de valsartana é de 6 horas.

Hidroclorotiazida

- Absorção

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

- Distribuição

As cinéticas de distribuição e de eliminação são descritas, geralmente, por uma função de decaimento biexponencial. O volume de distribuição aparente é de 4-8 L/Kg. A hidroclorotiazida circulante está ligada às proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula em eritrócitos em aproximadamente 3 vezes o nível no plasma.

- Biotransformação/ Metabolismo

A hidroclorotiazida é eliminada predominantemente como fármaco inalterado.

- Eliminação

A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma meia-vida média de 6 a 15 horas na fase final de eliminação. Não ocorrem alterações na cinética da hidroclorotiazida em administrações repetidas e o acúmulo é mínimo quando administrada em dose única diária. Mais de 95% da dose absorvida é excretada como composto inalterado na urina.

Anlodipino / Valsartana / Hidroclorotiazida

Após administração oral de Exforge HCT™ em adultos saudáveis normais, os picos das concentrações plasmáticas de anlodipino, valsartana e HCT são alcançados em 6-8 horas, 3 horas e 2 horas, respectivamente. A taxa e a extensão da absorção de anlodipino, valsartana e HCT de Exforge HCT™ são as mesmas de quando administrados formas farmacêuticas isoladas.

Populações de pacientes especiais

Crianças

Não há disponível dados de farmacocinética em pacientes pediátricos com Exforge HCT™.

Pacientes idosos

O tempo para se atingir o pico da concentração plasmática de anlodipino é similar em pacientes jovens e idosos. Em

pacientes idosos, o *clearance* (depuração) de anlodipino tende a reduzir, levando a um aumento da AUC e da meia-vida de eliminação.

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

Dados limitados sugerem que o *clearance* (depuração) sistêmico da hidroclorotiazida está reduzido tanto em idosos saudáveis como em idosos hipertensos, quando comparados aos voluntários jovens saudáveis.

Tendo em vista que os três componentes são igualmente bem tolerados em pacientes jovens e idosos, são recomendados regimes com dose normais.

Pacientes com insuficiência renal

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

Não há correlação aparente entre função renal (medida pela TFG) e exposição à valsartana (medida por AUC) em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal. Pacientes com insuficiência renal leve ou moderada podem, portanto, receber a dose inicial usual (Vide “Advertências e Precauções”).

Na presença de insuficiência renal, o pico médio dos níveis plasmáticos e valores de AUC de hidroclorotiazida são aumentados e a taxa de excreção urinária é reduzida. Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, a meia-vida de eliminação é quase dobrada. O *clearance* renal de hidroclorotiazida também é reduzido em grande escala quando comparado com o *clearance* renal de 300 mL/min de pacientes com função renal normal. Portanto, Exforge HCT™ deverá ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide “Advertências e Precauções”).

Pacientes com insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática têm *clearance* reduzido de anlodipino, com conseqüente aumento da AUC de aproximadamente 40-60%. Na média, a exposição à valsartana é duas vezes mais elevada em pacientes com doença hepática crônica leve a moderada (medida por valores de AUC) que em voluntários saudáveis (combinados por idade, sexo e peso). Distúrbios hepáticos não afetam significativamente a farmacocinética da hidroclorotiazida, não sendo necessário qualquer ajuste de dose. No entanto, Exforge HCT™ deverá ser utilizado com cautela especial em pacientes com distúrbios biliares obstrutivos e insuficiência hepática grave (vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”).

Dados de segurança pré-clínicos

anlodipino: valsartana: hidroclorotiazida

Em diversos estudos de segurança pré-clínicos, realizados com várias espécies de animais, com anlodipino/valsartana/hidroclorotiazida (ExforgeHCT™), não foram encontrados achados relevantes que pudessem excluir o uso de doses terapêuticas de (ExforgeHCT™) em humanos.

Foram conduzidos estudos de segurança pré-clínicos com anlodipino/valsartana/hidroclorotiazida em ratos, com duração de até 13 semanas e determinou-se a dose que não se observa efeito adverso (NOAEL) como sendo 0,5/8/1,25 mg/Kg/dia. Doses mais elevadas desta combinação ($\geq 2/32/5$ mg/Kg/dia) resultaram em uma redução esperada da massa de células vermelhas do sangue (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito e reticulócitos), aumento da ureia, creatinina e potássio plasmáticos, hiperplasia justaglomerular no rim e erosões focais no estômago glandular em ratos. Todas essas alterações foram reversíveis após um período de recuperação de 4 semanas, sendo os efeitos farmacológicos considerados exagerados.

A combinação de anlodipino/valsartana/hidroclorotiazida não foi testada para mutagenicidade, carcinogenicidade, clastogenicidade e potencial reprodutivo não há evidências de interação entre esses três fármacos, os quais já estão no mercado há algum tempo.

anlodipino

Os dados de segurança para o anlodipino são bem estabelecidos tanto clinicamente quanto não clinicamente. Nenhum achado relevante foi observado em estudos de carcinogenicidade e mutagenicidade.

Não houve efeitos na fertilidade de ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) nas doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes a dose máxima recomendada para humanos de 10 mg em uma base de mg/m^2 baseada em pacientes com peso de 50 kg).

Não foram encontradas evidências de teratogenicidade ou toxicidade embrio-fetal quando ratas e coelhas prenhas foram tratadas oralmente com maleato de anlodipino em doses de até 10 mg/kg/dia durante os respectivos períodos de

organogênese. No entanto, o tamanho da ninhada foi significativamente reduzido (para aproximadamente 50%) e o número de morte intrauterina foi aumentado significativamente (aproximadamente 5 vezes). O anlodipino demonstrou prolongar ambos, o período de gestação e a duração do parto em ratos nesta dose.

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

valsartana

A valsartana foi testada individualmente para mutagenicidade, clastogenicidade, potencial reprodutivo e carcinogenicidade com resultados negativos.

Em uma variedade de estudos de segurança pré-clínicos, conduzidos em diversas espécies de animais, não houve achados que pudessem excluir o uso de doses terapêuticas de valsartana em humanos. Nos estudos de segurança pré-clínicos, altas doses de valsartana (200 a 600 mg/kg peso corporal) causaram, em ratos, uma redução nos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina e hematócrito) e evidência de alterações na hemodinâmica renal (ureia plasmática levemente aumentada e hiperplasia tubular renal e basofilia nos machos). Estas doses em ratos (200 e 600 mg/kg/dia) são aproximadamente 6 e 18 vezes a dose máxima recomendada para humanos em uma base de mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um paciente de 60 kg). Em saguis, em doses similares, as alterações foram semelhantes, embora mais graves particularmente nos rins, onde as alterações evoluíram para nefropatia que incluiu aumento de ureia e creatinina. Hipertrofia das células justaglomerulares renais também foi observada em ambas as espécies. Todas as alterações foram consideradas como sendo causadas pela ação farmacológica da valsartana, que produz hipotensão prolongada, particularmente em saguis. Para doses terapêuticas de valsartana em humanos, a hipertrofia das células justaglomerulares renais não parece ter nenhuma relevância. Em estudos de desenvolvimento embriofetal (seguimento II) em camundongos, ratos e coelhos, foi observada fetotoxicidade em associação com toxicidade materna em ratos com doses de valsartana ≥ 200 mg/kg/dia e em coelhos com doses ≥ 10 mg/kg/dia. Em um estudo de desenvolvimento de toxicidade peri e pós-natal (seguimento III), a prole das ratas que receberam 600 mg/kg durante o último trimestre e durante a lactação mostraram uma taxa de sobrevivência levemente reduzida e um ligeiro atraso no desenvolvimento.

Hidroclorotiazida

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

Valsartana e Hidroclorotiazida

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

Observou-se, também, em ratos e saguis, hipertrofia das células justaglomerulares renais. Considerou-se que todas as alterações foram causadas pela ação farmacológica da associação que é sinérgica (potencialização do efeito cerca de 10 vezes, quando comparado com o da valsartana isolada) ao invés de aditiva, produzindo hipotensão prolongada, particularmente em saguis. Para doses terapêuticas de valsartana:hidroclorotiazida, em seres humanos, a hipertrofia das células justaglomerulares não parece ter qualquer relevância clínica. Os principais achados pré-clínicos de segurança são atribuídos à ação farmacológica dos compostos, que parecem agir sinérgicamente, sem qualquer evidência de

interação entre os mesmos compostos. Na clínica, a ação dos dois compostos é aditiva e os achados pré-clínicos não demonstram ter qualquer significado clínico.

A combinação valsartana:hidroclorotiazida não foi testada para mutagenicidade, clastogenicidade, performance reprodutiva e carcinogenicidade, visto que não há evidências para qualquer interação entre os dois compostos.

Valsartana/Anlodipino

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

Em um estudo de 13 semanas de duração de toxicidade oral em ratos, inflamação do estômago glandular relacionada à valsartana/anlodipino foi observada 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 saguis em nenhuma dose, embora inflamações do intestino grosso foram observadas em doses elevadas em saguis (nenhum efeito em doses $\leq 80/5$ mg/kg/dia). As reações adversas gastrintestinais observadas em estudos clínicos com Exforge HCTTM, não foram mais frequentes com a combinação do que com as respectivas monoterapias.

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Conhecida hipersensibilidade à valsartana, hidroclorotiazida, besilato de anlodipino, diidropiridinas, outros derivados da sulfonamida ou a qualquer um dos excipientes.

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

Devido à hidroclorotiazida, Exforge HCTTM é contraindicado em pacientes com anúria.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com depleção de sódio ou volume

Em um estudo controlado em pacientes com hipertensão moderada a grave não complicada foi observada hipotensão excessiva, incluindo hipotensão ortostática em 1,7% dos pacientes tratados com a dose máxima de Exforge HCTTM (320/25/10) comparado a 1,8% de pacientes de valsartana/HCT (320/25), 0,4% de pacientes de anlodipino/valsartana (10/320) e 0,2% de pacientes de HCT/anlodipino (25/10 mg). Em pacientes com depleção grave de sódio e/ou hipovolemia, como nos que estejam recebendo altas doses de diuréticos, pode ocorrer, em casos raros, hipotensão sintomática após o início da terapia com Exforge HCTTM. Exforge HCTTM deverá ser utilizado apenas após a correção de qualquer depleção pré-existente de sódio e/ou hipovolemia, caso contrário o tratamento deverá ser iniciado sob

supervisão médica.

Se ocorrer hipotensão excessiva com o uso de Exforge HCT™, manter o paciente em posição supina e, se necessário, administrar infusão de solução salina fisiológica por via venosa. O tratamento pode ser reiniciado assim que a pressão arterial estiver estabilizada.

Pacientes com insuficiência renal

Devido ao componente hidroclorotiazida, Exforge HCT™ deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min). Os diuréticos tiazídicos podem precipitar a azotemia em pacientes com doença crônica dos rins. Eles são ineficientes como monoterapia em insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min), mas podem ser úteis quando utilizados com cautela em combinação com diuréticos de alça até mesmo nos pacientes com TFG < 30 mL/min (vide “Posologia” e “Farmacocinética”).

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

Pacientes com estenose arterial renal

Exforge HCT™ deve ser usado com cautela para o tratamento de hipertensão em pacientes com estenose de artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose em rim único, visto que os níveis de ureia no sangue e creatinina sérica podem aumentar nestes pacientes.

Pacientes com transplante de rim

Não há experiência do uso de Exforge HCT™ por pacientes com transplante de rim recente.

Pacientes com insuficiência hepática

A valsartana é principalmente eliminada via bile na forma inalterada, enquanto o anlodipino é amplamente metabolizado pelo fígado. Devido aos componentes valsartana, hidroclorotiazida e anlodipino, deve se ter cautela especial quando da administração de Exforge HCT™ a pacientes com insuficiência hepática ou distúrbios biliares obstrutivos. (vide “Posologia” e “Farmacocinética”).

Angioedema

Angioedema tem sido reportado em pacientes tratados com valsartana, incluindo inchaço de laringe e glote, causando obstrução das vias aéreas e/ou inchaço de face, lábios, faringe e/ou língua. Alguns destes pacientes apresentaram previamente angioedema com outras drogas, incluindo inibidores da ECA. Exforge HCT™ deve ser imediatamente descontinuado em pacientes que desenvolverem angioedema e não deve ser readministrado.

Pacientes com insuficiência cardíaca/Pós-infarto do miocárdio

Em geral os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo anlodipino, devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave (classe funcional III-IV do *New York Heart Association (NYHA)*).

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

Pacientes com infarto agudo do miocárdio

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

Pacientes com estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica

Assim como com outros vasodilatadores, cautela especial é necessária quando anlodipino é usado em pacientes que apresentam estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica

Insuficiência cardíaca

Anlodipino

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 com o aumento de eventos de edema pulmonar apesar de não haver diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, quando comparado com o placebo.

Alterações eletrolíticas séricas

Hidroclorotiazida

O uso concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outros medicamentos que aumentem o nível plasmático de potássio (heparina, etc.) podem levar a hipocalemia e devem ser usados com cautela. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hipocalemia ou exacerbar a hipocalemia preexistente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com cautela em pacientes com condições que envolvam perda de potássio elevada, por exemplo, nefropatia depletores de sal e insuficiência pré-renal (cardiogênica) da função renal. Se a hipocalemia for acompanhada por sinais clínicos (por ex.: fraqueza muscular, parestesia ou alterações no EEG), Exforge HCT™ deverá ser descontinuado. A correção da hipocalemia e qualquer hipomagnesemia coexistente é recomendada antes de iniciar com os tiazídicos. As concentrações séricas do potássio e magnésio devem ser verificadas periodicamente. Todos os pacientes recebendo diuréticos tiazídicos devem ser monitorados para desequilíbrios dos eletrólitos, particularmente o potássio.

Diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorêmica ou exacerbar a hiponatremia preexistente. A hiponatremia acompanhada de sintomas neurológicos (náusea, desorientação progressiva, apatia) foi observada em casos isolados. O monitoramento regular das concentrações séricas de sódio é recomendado.

Anlodipino – Valsartana – Hidroclorotiazida

No estudo clínico controlado de Exforge HCT™ em pacientes com hipertensão grave, a incidência de hipocalemia (potássio plasmático < 3,5 mEq/L) com a dose máxima de Exforge HCT™ (320/25/10 mg) foi 9,9% em qualquer hora após o início, comparada a 24,5% com HCT/anlodipino (25/10 mg), 6,6% com valsartana/HCT (320/25 mg) e 2,7% com anlodipino/valsartana (10/320 mg). Um paciente (0,2%) interrompeu a terapia devido a um evento de hipocalemia em cada um dos grupos de Exforge HCT™ e HCT/anlodipino. A incidência de hipercalemia (potássio plasmático > 5,7 mEq/L) foi de 0,4% com Exforge HCT™ comparada a 0,2-0,7% com as terapias duplas.

No estudo clínico controlado de Exforge HCT™, os efeitos opostos de valsartana 320 mg e hidroclorotiazida 25 mg no potássio plasmático, aproximadamente se equilibram em muitos pacientes. Em outros, um ou outro efeito pode ser dominante. Determinações periódicas dos eletrólitos plasmáticos para a detecção de desequilíbrios eletrolíticos devem ser realizadas em intervalos de tempo apropriados.

Lúpus eritematoso sistêmico

Tem sido relatado que os diuréticos tiazídicos, inclusive a hidroclorotiazida, podem exacerbar ou ativar o lúpus eritematoso sistêmico.

Outros distúrbios metabólicos

Os diuréticos tiazídicos, inclusive a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glicose e podem elevar os níveis plasmáticos do colesterol e triglicérides.

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

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

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

Geral

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

Glaucoma agudo de ângulo fechado

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

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

Duplo Bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA)

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

Pacientes Idosos

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

Crianças e adolescentes

Exforge HCTTM não é recomendado para pacientes menores de 18 anos, devido à falta de dados de segurança e eficácia.

Pacientes com insuficiência hepática e renal

Cautela é necessário em pacientes com insuficiência hepática ou distúrbios biliares. Exforge HCTTM não é recomendado para pacientes com insuficiência renal ou hepática graves (vide “Advertências e Precauções”).

Gravidez e lactação

Exforge HCTTM enquadra-se na categoria D de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez

Como qualquer fármaco que atua diretamente sobre o SRAA, Exforge HCTTM não deve ser usado durante a gravidez (vide “Contraindicações”). Devido ao mecanismo de ação dos antagonistas de angiotensina II, o risco para o feto não deve ser excluído. Foi relatado que a administração de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), uma classe específica de medicamentos que atua no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), as gestantes durante o segundo e terceiro trimestres da gestação, provoca lesões e morte de fetos em desenvolvimento. Adicionalmente, em dados retroativos, o uso de inibidores da ECA no primeiro trimestre foi associado a um risco potencial de nascimentos com anomalias. A hidroclorotiazida atravessa a placenta. Houve relatos de aborto espontâneo, oligodrâmnio e disfunção renal no recém-nascido quando a mulher grávida tomou a valsartana inadvertidamente. Não existem dados clínicos adequados de anlodipino em mulheres grávidas. Estudos em animais com anlodipino demonstraram toxicidade reprodutiva em doses de até oito vezes a dose máxima recomendada de 10 mg em humanos (vide “Dados de segurança pré-clínico”). O risco potencial em humanos é desconhecido. A exposição intrauterina a diuréticos tiazídicos, inclusive hidroclorotiazida, está associada com trombocitopenia fetal ou neonatal, e pode ser associada com outras reações adversas que ocorrem em adultos. Se ocorrer gravidez durante o tratamento, Exforge HCTTM deve ser descontinuado assim que possível.

Não se sabe se a valsartana ou anlodipino são excretados no leite humano. A valsartana foi excretada no leite de ratas lactantes. A hidroclorotiazida é excretada no leite materno. Portanto, não se recomenda o uso de Exforge HCTTM em lactantes.

Fertilidade

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas. Quando estiver dirigindo veículos ou operando máquinas, deve-se levar em consideração que ocasionalmente podem ocorrer tontura ou fadiga.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anlodipino

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

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

Indutores da CYP3A4: não há informações disponíveis sobre os efeitos quantitativos dos indutores da CYP3A4 no anlodipino. Os pacientes devem ser monitorados adequadamente para os efeitos clínicos quando o anlodipino é coadministrado com indutores da CYP3A4.

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

Valsartana

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

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

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

Potássio: O uso concomitante com suplementos potássio, diuréticos poupadores de potássio, sais substitutos contendo potássio ou outros medicamentos ou substâncias que podem aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.) requer cautela e o monitoramento frequente dos níveis de potássio.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) incluindo Inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (Inibidores da COX-2): quando antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com AINEs, a atenuação dos efeitos anti-hipertensivos pode ocorrer. Além do mais, em pacientes idosos com hipovolemia (incluindo aqueles sob terapia diurética) ou que tenham a função renal comprometida, o uso concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs pode levar a um aumento do risco de piora da função renal. Portanto, o monitoramento da função renal é recomendado no início ou alteração do tratamento dos pacientes tomando valsartana que estejam tomando AINEs concomitantemente.

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

Hidroclorotiazida

Lítio: tem sido relatado aumento reversível dos níveis plasmáticos de lítio e toxicidade durante o uso concomitante de inibidores da ECA e de diuréticos tiazídicos. Não existe experiência com o uso concomitante de valsartana e lítio. Portanto, recomenda-se monitoração dos níveis plasmáticos de lítio durante o uso concomitante.

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

Relaxantes do musculoesquelético: os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, potencializam a ação de relaxantes do musculoesquelético, como os derivados do curare.

Medicamentos que afetam o nível sérico de potássio: o efeito hipocalêmico dos diuréticos pode ser aumentado pela administração concomitante de diuréticos depletors de potássio, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G e derivados do ácido salicílico ou antiarrítmicos (vide “Advertências e Precauções”).

Medicamentos que afetam os níveis séricos de sódio: o efeito hiponatrêmico dos diuréticos pode ser intensificado pela administração concomitante de medicamentos como antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos, etc. Recomenda-se cautela na administração em longo prazo destes medicamentos (vide “Advertências e Precauções”).

Agentes antidiabéticos: os diuréticos tiazídicos podem alterar a tolerância à glicose. Pode ser necessário ajustar a dose de insulina e de antidiabéticos orais.

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

AINEs e Inibidores seletivos da COX-2: a administração concomitante de AINEs (por exemplo, derivados do ácido salicílico, indometacina) pode enfraquecer a atividade diurética e anti-hipertensiva do componente tiazídico de Exforge HCT™. A hipovolemia concomitante pode induzir insuficiência renal aguda.

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

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

Agentes antineoplásicos (por ex.: ciclofosfamida, metotrexato): a coadministração de diuréticos tiazídicos pode reduzir a excreção renal de agentes citotóxicos e elevar seus efeitos mielossupressores.

Agentes anticolinérgicos: a biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos pode ser aumentada por agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno), aparentemente em função do decréscimo da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico. No entanto, os medicamentos procinéticos, como a cisaprida, podem reduzir a biodisponibilidade dos diuréticos do tipo tiazídicos.

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

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

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

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

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

Metildopa: tem sido relatada na literatura a ocorrência de anemia hemolítica quando do uso concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos de Exforge HCT™ devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegidos da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas: o Exforge HCT™ está disponível em comprimidos revestidos em 5 concentrações.

Exforge HCT™ (160/12,5/5 mg): comprimido branco, ovaloide, biconvexo.

Exforge HCT™ (160/12,5/10 mg): comprimido amarelo claro, ovaloide, biconvexo.

Exforge HCT™ (160/25/5 mg): comprimido amarelo, ovaloide, biconvexo.

Exforge HCT™ (160/25/10 mg): comprimido amarelo-acastanhado, ovaloide, biconvexo.

Exforge HCT™ (320/25/10 mg): comprimido amarelo-acastanhado, ovaloide, biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de Exforge HCT™ podem ser ingeridos com ou sem alimentos. Recomenda-se tomar os comprimidos de Exforge HCT™ com um pouco de água. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem mastigar.

Administrar por via oral.

Posologia

A dose de recomendada é de 1 comprimido por dia.

Para a terapia inicial, a dose inicial geralmente utilizada é um comprimido de Exforge HCT™ 160/12,5/5 mg uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada após 1 a 2 semanas após o início da terapia, até um máximo de um comprimido de 320/25/10 mg uma vez ao dia para o controle da pressão sanguínea conforme necessário.

Um paciente cuja pressão sanguínea não é adequadamente controlada por uma terapia dupla deve alterar diretamente para uma terapia combinada com Exforge HCT™.

Para conveniência, os pacientes que tomam valsartana, anlodipino e HCT em comprimidos separados podem alterar o tratamento para Exforge HCT™ contendo as mesmas doses dos componentes. Um paciente que apresenta reações adversas relacionadas a doses em qualquer combinação dupla dos componentes de Exforge HCT™, pode alterar seu tratamento para a apresentação de Exforge HCT™ contendo uma dose mais baixa daquele componente para atingir reduções da pressão sanguínea similares.

A dose pode ser aumentada após duas semanas. O efeito anti-hipertensivo máximo alcançado por Exforge HCT™ é atingido dentro de duas semanas após a alteração da dose. A dose máxima recomendada de Exforge HCT™ é 320/25/10 mg (valsartana/hidroclorotiazida/anlodipino).

É aconselhável que o medicamento seja tomado no mesmo horário todos os dias, preferencialmente pela manhã. Caso haja esquecimento da ingestão de Exforge HCT™, o paciente deve tomá-la assim que se lembrar e depois deverá tomar a próxima dose no horário usual. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, o paciente não deverá tomar a dose esquecida. O paciente não deverá tomar uma dose dobrada para compensar uma dose perdida.

População especial

Pacientes Idosos

Não é necessário ajuste da dose inicial para pacientes idosos com 65 anos ou acima (vide “Farmacocinética”).

Pacientes pediátricos

Devido à falta de dados de segurança e eficácia, Exforge HCT™ não é recomendado para pacientes menores de 18 anos.

Pacientes com Insuficiência Renal

Devido ao componente hidroclorotiazida, Exforge HCT™ é contraindicado em pacientes com anúria (vide “Contraindicações”) e deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide “Advertências e Precauções” e “Farmacocinética”). Diuréticos tiazídicos são ineficientes como monoterapia na insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min), mas podem ser úteis nestes pacientes quando utilizados com a devida cautela e em combinação com um diurético de alça, mesmo em pacientes com TFG < 30 mL/min. Não é necessário ajuste de dose de Exforge HCT™ em pacientes com insuficiência renal leve a moderada.

Pacientes com Insuficiência Hepática

Devido aos componentes valsartana, hidroclorotiazida e anlodipino, Exforge HCT™ deve ser utilizado com cautela especial em pacientes com insuficiência hepática ou distúrbios biliares obstrutivos (vide “Advertências e Precauções e Características Farmacológicas”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A apresentação do perfil de segurança de Exforge HCT™ é baseada na experiência com Exforge HCT™ e dos componentes isolados.

Exforge HCT™

A segurança de Exforge HCT™ foi avaliada na sua dose máxima de 320/25/10 mg em um estudo clínico controlado com 2.271 pacientes, dos quais 582 receberam valsartana em combinação com anlodipino e HCT. Não foram encontradas novas reações especialmente com Exforge HCT™ além daquelas já conhecidas por estarem associadas com a monoterapia individual. Não foram observados riscos adicionais àqueles previamente identificados com o tratamento de longa duração. De modo geral, o Exforge HCT™ é bem tolerado independente do sexo, idade ou raça. As alterações dos parâmetros laboratoriais observadas com a combinação de Exforge HCT™ foram menores e consistentes com o mecanismo farmacológico de ação dos agentes em monoterapia. O efeito hipocalêmico de HCT é atenuado pela presença de valsartana tanto na combinação tripla como na combinação dupla com HCT.

Informações adicionais dos componentes individuais

As reações adversas previamente relatadas com os componentes individuais podem ocorrer com Exforge HCT™, mesmo que não tenham sido observadas em estudos clínicos pivotais.

Anlodipino

Como os estudos clínicos do anlodipino foram conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de experiências adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas dos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir a taxa observada na prática.

Reações adversas relatadas com anlodipino em monoterapia, desconsiderando-se a associação causal com o medicamento estudado, foram os seguintes:

Tabela 1 – Experiências adversas na monoterapia com anlodipino

Distúrbios no sangue e sistema linfático	
Muito raro	Trombocitopenia, leucopenia
Distúrbios do sistema imune	
Muito raro	Reações alérgicas
Distúrbios metabólicos e nutricionais	
Muito raro	Hiperglicemia
Distúrbios psiquiátricos	
Incomum	Insônia, alterações de humor
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	Cefaleia, sonolência, tontura
Incomum	Tremor, hipoestesia, disgeusia, parestesia, síncope
Muito raro	Neuropatia periférica, hipertonia
Distúrbios oculares	
Incomum	Comprometimento visual, diplopia
Distúrbios auditivos e labirinto	

Incomum	Zumbido
Distúrbios cardíacos	
Comum	palpitações
Muito raro	Arritmia, bradicardia, fibrilação atrial, taquicardia ventricular, infarto do miocárdio
Distúrbios vasculares	
Comum	
Incomum	Hipotensão
Muito raro	Vasculite
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Incomum	Dispneia, rinite
Muito raro	Tosse
Distúrbios gastrointestinais	
Comum	Dor abdominal, náusea
Incomum	Vômito, dispepsia
Muito raro	Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival
Distúrbios hepatobiliares	
Muito raro	Hepatite, icterícia
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Incomum	Alopecia, púrpura, descoloração da pele, fotosensibilidade
Muito comum	Angioedema, urticária, eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson
Distúrbios do tecido conectivo e musculoesquelético	
Incomum	Dor nas costas, espasmos musculares, mialgia, artralgia
Distúrbios urinários e renais	
Incomum	Desordens de micção, noctúria, polaciúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	
Incomum	Ginecomastia, disfunção erétil
Distúrbios gerais e do local de aplicação	
Comum	Edema, fadiga
Incomum	Astenia, dor, mal estar , dor no peito
Laboratoriais	
Incomum	Diminuição de peso, aumento de peso
Muito comum	Aumento das enzimas hepáticas (mais comumente colestase)

Valsartana

As reações adversas relatadas na indicação de hipertensão a partir dos estudos clínicos, da experiência pós-comercialização e dos achados laboratoriais estão listados abaixo de acordo com a classificação dos sistemas de orgânicos.

Todas as reações adversas relatadas em experiência pós-comercialização e em achados laboratoriais possuem a frequência descrita como “desconhecida” uma vez que não é possível determiná-las.

Tabela 2 – Reações Adversas com valsartana

Distúrbios dos sistemas linfático e sanguíneo	
Desconhecido	Diminuição de hemoglobina, diminuição de hematócrito, neutropenia, trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Desconhecido	Hipersensibilidade incluindo doença do soro
Distúrbios nutricionais e metabólicos	
Desconhecido	Aumento do potássio sérico
Distúrbios do labirinto e ouvido	
Incomum	Vertigem
Distúrbios vasculares	
Desconhecido	Vasculite
Distúrbios do mediastino, torácicos e respiratórios	
Incomum	Tosse
Distúrbios gastrointestinais	
Incomum	Dor abdominal
Distúrbios hepatobiliares	
Desconhecido	Alteração dos valores de função hepática incluindo aumento da bilirrubina sérica
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	
Desconhecido	Angioedema, erupção cutânea e prurido
Distúrbios do tecido conectivo e músculo-esquelético	
Desconhecido	Mialgia
Distúrbios urinários e renais	
Desconhecido	Insuficiência e disfunção renal, elevação da creatinina sérica
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Incomum	Fadiga

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

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida tem sido extensivamente prescrita ao longo dos anos, frequentemente em doses superiores à contida em Exforge HCTTM. As seguintes reações adversas têm sido relatadas em pacientes tratados com diuréticos tiazídicos, em monoterapia, inclusive hidroclorotiazida.

Tabela 3 Reações adversas com hidroclorotiazida

Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Muito comum	Principalmente em altas doses, aumento dos lipídeos no sangue
Comum	Hipomagnesemia e hiperuricemia.
Rara	Hipercalcemia, hiperglicemia, glicosúria e piora do estado metabólico diabético.
Muito rara	Alcalose hipoclorêmica

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Comum	Urticária e outras formas de <i>rash</i>
Rara	Reação de fotosensibilidade
Muito rara	Vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica, reações parecidas com lúpus eritematoso sistêmico, reativação do lúpus eritematoso sistêmico
Desconhecida	Eritema multiforme
Distúrbios gastrointestinais	
Comum	Diminuição do apetite, náusea e vômitos leves
Rara	Desconforto abdominal, constipação e diarreia
Muito rara	Pancreatite
Distúrbios hepatobiliares	
Rara	Colestase ou icterícia
Distúrbios vasculares	
Comum	Hipotensão ortostática, que pode ser agravada pelo álcool, anestésicos ou sedativos
Distúrbios cardíacos	
Rara	Arritmia
Distúrbios do sistema nervoso	
Rara	Dor de cabeça, tontura, distúrbios do sono, depressão e parestesia
Distúrbios dos olhos	
Rara	Comprometimento visual, particularmente nas primeiras semanas de tratamento
Desconhecida	Glaucoma agudo de ângulo fechado
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Rara	Trombocitopenia, algumas vezes com púrpura
Muito rara	Leucopenia, agranulocitose, falência da medula óssea e anemia hemolítica
Desconhecida	Anemia aplástica
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Comum	Impotência
Distúrbios do sistema imune	
Muito rara	Reações de hipersensibilidade – dificuldade respiratória incluindo pneumonite e edema pulmonar
Distúrbios renais e urinários	
Desconhecida	Falência renal aguda, distúrbios renais
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Desconhecida	Pirexia, astenia
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conectivos	
Desconhecida	Espasmo muscular

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há experiência de superdose com Exforge HCT™. O principal sintoma de superdose com valsartana é provavelmente hipotensão pronunciada com tontura. A superdose com anlodipino pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e possivelmente em taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica acentuada e potencialmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal.

A superdosagem com anlodipino pode resultar em excessiva vasodilatação periférica e possível taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica acentuada e potencialmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal. A ocorrência de hipotensão clinicamente significativa devido à superdosagem de anlodipino requer medida de suporte cardiovascular ativa, incluindo monitorização frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, atenção para o volume de fluido circulante e eliminação urinária.

Um vasoconstritor pode ser útil na recuperação do tônus vascular e pressão sanguínea, desde que o uso do mesmo não seja contraindicado.

Se a ingestão for recente, a indução do vômito ou lavagem gástrica deve ser considerada.

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

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

MS - 1.0068.1082

Farm. Resp.: Virginia da Silva Giraldo - CRF-SP 15.779

Importado por:

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

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

TM = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CDS 09.11.12
2012-PSB/GLC-0575-s
VPS2

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/12/2012.