valsartana

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
comprimidos revestidos
80 mg; 160 mg e 320 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

valsartana

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

Comprimidos revestidos

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 80 mg, 160 mg e 320 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de valsartana 80 mg contém:

valsartana.....80 mg
Excipientes: crospovidona, dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e corante óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de valsartana 160 mg contém:

valsartana.....160 mg
Excipientes: crospovidona, dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e corante óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de valsartana 320 mg contém:

valsartana.....320 mg
Excipientes: crospovidona, dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, corante óxido de ferro marrom e corante óxido de ferro preto.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Tratamento da hipertensão arterial.

- Tratamento de insuficiência cardíaca (classes II a IV da NYHA) em pacientes recebendo tratamento padrão tais como diuréticos, digitálicos e também inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou betabloqueadores, mas não ambos; a presença de todas estas terapêuticas padronizadas não é obrigatória.

- A valsartana melhora a morbidade nesses pacientes, principalmente através da redução da hospitalização por insuficiência cardíaca. A valsartana retarda também a progressão da insuficiência cardíaca, melhora a classe funcional da NYHA, a fração de ejeção, os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca e melhora a qualidade de vida versus o placebo (vide "Características farmacológicas").

- A valsartana é indicada para melhorar a sobrevida após infarto do miocárdio em pacientes clinicamente estáveis com sinais, sintomas ou evidência radiológica de insuficiência ventricular esquerda e/ou com disfunção sistólica ventricular esquerda (vide item "3. Características farmacológicas").

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hipertensão

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

Na maioria dos pacientes, após a administração de uma dose oral única, o início da atividade anti-hipertensiva ocorre 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 terapêutica a longo prazo. Em associação com hidroclorotiazida, obtém-se uma redução adicional significativa na pressão arterial.

A retirada abrupta de valsartana não foi associada com hipertensão de rebote ou outro efeito clínico adverso.

Em estudos de doses múltiplas em pacientes hipertensos, valsartana não demonstrou efeitos significativos sobre as dosagens do colesterol total, dos triglicérides em jejum, da glicemia de jejum ou do ácido úrico.

Insuficiência cardíaca

Hemodinâmica e neuro-hormônios

A hemodinâmica e os neuro-hormônios plasmáticos foram medidos em pacientes com insuficiência cardíaca classe II – IV da NYHA (New York Heart Association) com pressão capilar pulmonar > 15 mmHg em 2 estudos de tratamento crônico de curta duração. Em um estudo, que incluiu pacientes cronicamente tratados com inibidores da ECA, doses únicas e múltiplas de valsartana administradas em combinação com inibidores da ECA melhoraram a hemodinâmica, incluindo a pressão capilar pulmonar (PCP), a pressão diastólica da artéria pulmonar (PDAP) e a pressão arterial sistólica (PAS). Foi observada uma redução nos níveis da aldosterona plasmática (AP) e da noradrenalina plasmática (NP) após 28 dias de tratamento. No segundo estudo, que incluiu somente pacientes não tratados com inibidores da ECA por pelo menos 6 meses antes da inclusão, a valsartana melhorou significativamente a PCP, a resistência vascular sistêmica (RVS), o débito cardíaco (DC) e a PAS após 28 dias de tratamento. No estudo a longo prazo Val-HeFT, a noradrenalina plasmática e o peptídeo cerebral natriurético (PCN) foram significativamente reduzidos em relação à fase inicial no grupo valsartana quando comparado ao placebo.

Morbidade e mortalidade

O Val-HeFT foi um estudo multinacional, randomizado e controlado em que se comparou valsartana ao placebo na morbidade e mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca classe II (62%), III (36%) e IV (2%) da NYHA recebendo terapêutica usual com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 40% e diâmetro diastólico interno do ventrículo esquerdo (DDIVE) > 2,9 cm/m^2. Foram incluídos 5.010 pacientes no estudo em 16 países, que foram randomizados para receber valsartana ou placebo em adição a todas as outras terapêuticas apropriadas incluindo os inibidores da ECA (93%), os diuréticos (86%), a digoxina (67%) e os betabloqueadores (36%). A duração média do acompanhamento foi de aproximadamente dois anos. A dose média diária de valsartana no estudo Val-HeFT foi de 254 mg. O estudo teve 2 desfechos primários: mortalidade por todas as causas (tempo até o óbito) e a morbidade da insuficiência cardíaca (tempo até o primeiro evento mórbido) definido como morte, morte súbita com ressuscitação, hospitalização por insuficiência cardíaca, ou administração intravenosa de medicamentos inotrópicos ou vasodilatadores por quatro horas ou mais sem hospitalização. Mortalidade por todas as causas foi similar nos grupos tratados com valsartana e com placebo. A morbidade foi significativamente reduzida em 13,2% com a valsartana comparada ao placebo. O principal benefício foi uma redução de 27,5% no risco para o tempo até a primeira hospitalização por insuficiência cardíaca. Os maiores benefícios foram nos pacientes que não estavam recebendo um inibidor da ECA ou um betabloqueador. Entretanto, reduções de risco favorecendo o placebo foram observadas para aqueles pacientes tratados com a tripla combinação de um betabloqueador, um inibidor da ECA e valsartana. Estudos adicionais como o VALIANT (vide "Pós-infarto do miocárdio"), nos quais a mortalidade não foi aumentada nesses pacientes, reduziram as preocupações em relação à tripla combinação.

Capacidade e tolerância ao exercício

Os efeitos da valsartana em adição à terapêutica usual da insuficiência cardíaca na tolerância ao exercício usando o Protocolo Modificado de Naughton foram medidos em pacientes com insuficiência cardíaca das classes II – IV da NYHA com disfunção ventricular esquerda (FEVE ≤ 40%). O aumento do tempo de exercício em relação à fase inicial foi observado para todos os grupos do tratamento. Aumentos médios maiores em relação à fase inicial no tempo de exercício foram observados para o grupo valsartana comparado ao grupo placebo, embora não tenha atingido significância estatística. As melhoras mais importantes foram observadas no subgrupo dos pacientes que não estavam recebendo terapêutica com inibidor da ECA, nos quais as variações médias no tempo de exercício foram 2 vezes maiores para o grupo valsartana comparado ao grupo placebo. Os efeitos da valsartana comparados aos do enalapril na capacidade ao exercício utilizando o teste da caminhada de seis minutos foram determinados nos pacientes com insuficiência cardíaca classes II e III da NYHA e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≤ 45% que estavam recebendo terapêutica com inibidor da ECA por pelo menos 3 meses antes do início do estudo. A valsartana de 80 mg a 160 mg uma vez ao dia foi tão eficaz quanto enalapril de 5 mg a 10 mg duas vezes ao dia, com referência à capacidade ao exercício, conforme avaliado pelo teste da caminhada dos seis minutos nos pacientes estabilizados previamente com inibidores da ECA e diretamente substituídos para valsartana ou enalapril.

Classe da NYHA, sinais e sintomas, qualidade de vida e fração de ejeção

No estudo clínico Val-HeFT, os pacientes tratados com valsartana demonstraram uma melhora significativa na classe da NYHA e nos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, incluindo dispneia, fadiga, edema e estertores em comparação ao placebo. Os pacientes tratados com valsartana tiveram uma melhor qualidade de vida como demonstrado pelas mudanças na pontuação do questionário "Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life" em relação ao placebo.

A fração de ejeção em pacientes tratados com valsartana aumentou significativamente e o DDIVE foi reduzido significativamente no desfecho em relação à fase inicial quando comparado ao placebo.

Pós-infarto do miocárdio

O estudo de valsartana no infarto agudo do miocárdio (VALIANT) foi randomizado, controlado, multinacional e duplocego em 14.703 pacientes com infarto do miocárdio agudo e sinais, sintomas ou evidência radiológica de insuficiência cardíaca congestiva e/ou evidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (manifestado como uma fração de ejeção ≤ 40% por ventriculografia por radionuclídeos ou ≤ 35% por ecocardiografia ou angiografia ventricular de contraste). Os pacientes foram randomizados dentro

de 12 horas a 10 dias após o início dos sintomas de infarto do miocárdio em um dos três grupos de tratamento: valsartana (titulada a partir de 20 mg duas vezes ao dia para a maior dose tolerada até um máximo de 160 mg duas vezes ao dia), o inibidor de ECA captopril (titulado a partir de 6,25 mg três vezes ao dia para a maior dose tolerada até um máximo de 50 mg três vezes ao dia) ou a combinação de valsartana mais captopril. No grupo de combinação, a dose de valsartana foi titulada a partir de 20 mg duas vezes ao dia para a maior dose tolerada até um máximo de 80 mg duas vezes ao dia; a dose de captopril foi a mesma para monoterapia. A duração média do tratamento foi de dois anos. A dose diária média de valsartana no grupo de monoterapia foi de 217 mg.

A terapêutica basal incluiu ácido acetilsalicílico (91%), betabloqueadores (70%), inibidores da ECA (40%), trombolíticos (35%) e estatinas (34%). A população estudada foi de 69% de homens, 94% de caucasianos e 53% com 65 anos de idade ou mais velhos. O desfecho primário foi o tempo para a mortalidade por todas as causas.

A valsartana foi pelo menos tão efetiva quanto o captopril na redução da mortalidade por todas as causas pós-infarto do miocárdio. A mortalidade por todas as causas foi similar nos grupos de valsartana (19,9%), captopril (19,5%) e valsartana + captopril (19,3%). A valsartana foi também efetiva na prolongação do tempo para redução da mortalidade cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recorrente, parada cardíaca ressuscitada e em acidente vascular cerebral não-fatal (desfecho composto secundário).

Uma vez que este foi um estudo com um controle ativo (captopril), uma análise adicional da mortalidade por todas as causas foi realizada para estimar o quanto a valsartana desempenhou versus placebo. Usando os resultados das referências prévias dos estudos do infarto do miocárdio – SAVE, AIRE e TRACE – o efeito estimado da valsartana preservou 99,6% do efeito do captopril (IC de 97,5% = 60 – 139%). Combinar valsartana com captopril não adicionou mais benefícios sobre o captopril isolado. Não houve diferença na mortalidade por todas as causas com base na idade, sexo, raça, terapêuticas basais ou doença de base.

Não houve diferença na mortalidade por todas as causas ou mortalidade cardiovascular ou morbidade quando betabloqueadores foram administrados juntos com a combinação de valsartana + captopril, valsartana isolada ou captopril isolado. Independentemente do tratamento do medicamento estudado, a mortalidade foi maior no grupo de pacientes não tratados com um betabloqueador, sugerindo que o conhecido benefício do betabloqueador nesta população foi mantido neste estudo. Além disto, os benefícios do tratamento da combinação de valsartana + captopril, monoterapia de valsartana e monoterapia de captopril foram mantidos em pacientes tratados com betabloqueadores.

Referências Bibliográficas

1. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial comparing valsartan 20 mg, 80 mg, 160 mg and 320 mg to placebo in patients with essential hypertension followed by an open-label extension of 52 weeks duration. Clinical Trial Summary and Clinical Trial Report Protocol 31. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 11 Aug 95. Volume 57, Page 264. [1]

2. Multinational, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled, between patient trial to determine the antihypertensive effect and to assess the tolerability of valsartan 80 mg once daily in patients with uncomplicated essential arterial hypertension treated for eight weeks Clinical Trial Summary and Report Protocol 51. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 24 Jun 95. Volume 63, Page 001. [2]

3. Randomised, double-blind, placebo-controlled, optional titration parallel group trial comparing valsartan to lisinopril and placebo in patients with essential hypertension Clinical Trial Summary and Clinical Trial Report Protocol 50. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 23 Jun 95. Volume 61, Page 001. [3]

4. Multicentre, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled, between patient trial comparing the efficacy and tolerability of valsartan 160 mg, valsartan 80 mg, valsartan 40 mg to placebo and lisinopril 10 mg all given once daily in elderly patients with essential arterial hypertension. Clinical Trial Summary and Report Protocol 23. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 10 Jul 95. Volume 52, Page 301. [4]

5. A double-blind, placebo-controlled, fixed dose, parallel trial in patients with mild to moderate hypertension Clinical Trial Summary and Report Protocol 10. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 14 Apr 94. Volume 45, Page 001. [5]

6. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed dose, parallel design trial of 10 weeks duration in caucasian patients with mild to moderate hypertension followed by an open-label extension of 98 weeks duration Clinical Trial Summary and Report Protocol 11. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 30 Nov 94. Volume 46, Page 107. [6]

7. Double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel design trial of twelve to fourteen weeks duration to determine the effect of food on the antihypertensive response of CGP 48 933 80 mg in patients with mild of moderate essential hypertension Clinical Trial Summary and Report Pooled Protocol 17. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 13 Dec 94. Volume 48, Page 001. [7]

8. CGP 48 933 - Valsartan. Summary of Clinical Pharmacology. Ciba Pharmaceuticals, Horsham, UK. 23 Oct 95. Volume 02, Page 264. [32]

9. Integrated Summary of Efficacy (ISE) for valsartan. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 03 Nov 95. Volume 02, Page 336. [8]

10. Randomised, double-blind, parallel group trial comparing tolerability of titrated doses of valsartan to titrated doses of lisinopril both given once daily in elderly patients with essential arterial hypertension treated for 52 weeks. Clinical Trial Summary and Clinical Trial Report Protocol 28 (Interim Report). Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 20 Jul 95. Volume 55, Page 001. [16]

11. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose, parallel design trial of ten weeks duration in caucasian patients with mild to moderate hypertension followed by an open-label extension of 98 weeks duration. Clinical Trial Report Protocol 11E (first year extension). Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 20 Jan 95. Volume 64, Page 001. [49]

12. CGP 48 933 Valsartan. A double-blind, randomized, active controlled, parallel design trial comparing the efficacy of the combination of hydrochlorothiazide 12.5 mg or 25 mg plus valsartan 80 mg once daily to valsartan 160 mg once daily in hypertensive patients inadequately controlled with valsartan 80 mg once daily. Clinical Trial Report Protocol 19. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 14 Jul 95. Volume 61, Page 001. [9]

13. Integrated Summary of Safety for valsartan. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 10 Nov 95. Volume 03, Page 001. [34]

14. A double-blind, placebo-controlled, dose response trial to determine the acute and chronic central hemodynamic effects of valsartan in patients with symptomatic congestive heart failure. Study Report Protocol 104; Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA; 06-Oct-89. [79]

15. A multicenter, double-blind, randomized, placebo- and active-controlled, between patient trial to assess the cardiac hemodynamic effects of valsartan 40 mg, 80 mg and 160 mg, all twice daily, in patients with chronic, stable, congestive heart failure (NYHA Class II-IV) treated for four weeks. Study Report Protocol 103; Ciba-Geigy AG, Basel, Switzerland, 20-May-97. [80]

16. A multicountry, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to assess the effect of valsartan on morbidity and mortality, signs and symptoms, and quality of life in patients with stable, chronic congestive heart failure (NYHA Class II-IV). Study Report Protocol 107, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; 06-Apr-01. [77]

17. A multinational, multicenter, double-blind, randomized, active controlled, parallel group study design comparing the efficacy and safety of long-term treatment with valsartan, captopril and their combination in high-risk patients after myocardial infarction. Study Report Protocol 108. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA; 17-Oct-03. [84]

18. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial to assess the effect of valsartan on exercise capacity, quality of life, and signs and symptoms, in patients with stable, chronic, congestive heart failure (NYHA Class II-IV). Study Report Protocol 106, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA; 12-Mar-01. [81]

19. A twelve week, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled study to assess the efficacy and safety of valsartan compared to enalapril on exercise capacity in patients with stable, moderate, chronic heart failure (NYHA class II-III). Study Report Protocol 110; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; 20-Dec-00. [82]

20. Diovan®, (Valsartan) 40 mg, 80 mg and 160 mg film-coated tablets, Congestive Heart Failure. Expert Report on the clinical documentation, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 20-Apr-01. [78]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: bloqueadores do receptor da angiotensina II simples. **Código ATC**: C09C A03.

Farmacodinâmica

O hormônio ativo do SRAA é a angiotensina II, formada a partir da angiotensina I pela ECA. A angiotensina II se liga a receptores específicos localizados na membrana das células de vários tecidos, exercendo diversos efeitos fisiológicos, inclusive em particular no envolvimento direto e indireto na regulação da pressão arterial. Como um potente vasoconstritor, a angiotensina II exerce uma resposta pressora direta. Além disso, promove retenção de sódio e estimulação da secreção de aldosterona.

Valsartana é um potente e específico antagonista dos receptores de angiotensina II (Ang II) ativo por via oral. Ela atua seletivamente no receptor subtipo AT_1, responsável pelas conhecidas ações da angiotensina II. As concentrações plasmáticas aumentadas de Ang II seguindo-se ao bloqueio do receptor AT_1 com valsartana pode estimular o receptor AT_2 não-bloqueado, o que parece contrabalançar o efeito do receptor AT_1. A valsartana não apresenta atividade agonista parcial sobre os receptores AT_1 e tem afinidade muito maior (cerca de 20.000 vezes) para com receptores AT_1 do que para com receptores AT_2.

A valsartana não inibe a ECA, também conhecida como cininase II, que converte Ang I em Ang II e degrada a bradicinina. Uma vez que não existe efeito sobre a ECA e nenhuma potencialização da bradicinina ou substância P, é improvável que os antagonistas de angiotensina II estejam associados à tosse. Em estudos clínicos em que a valsartana foi comparada aos inibidores da ECA, a incidência de tosse seca foi significativamente menor ($P < 0,05$) em pacientes tratados com valsartana do que naqueles tratados com inibidores da ECA (2,6% versus 7,9%, respectivamente). Em um estudo clínico em pacientes com história de tosse seca durante terapêutica com inibidores da ECA, 19,5% dos pacientes que recebiam valsartana e 19,0% desses que recebiam um diurético tiazídico apresentaram episódios de tosse, comparados a 68,5% daqueles tratados com inibidores da ECA ($P < 0,05$). A valsartana não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais ou canais de íons conhecidos, importantes na regulação cardiovascular.

Farmacocinética

Absorção

Após a administração oral de valsartana isolada o pico da concentração plasmática da valsartana é atingido em 2-4 horas. A biodisponibilidade absoluta média é de 23%. Quando a valsartana é administrada com alimentos, a área sob a curva de concentração

plasmática (ASC) de valsartana sofre redução de 48%, embora cerca de 8 horas após a administração, as concentrações plasmáticas de valsartana sejam similares em pacientes que ingeriram o produto em jejum ou com alimentos. Entretanto, esta redução da ASC não se acompanhada de redução clinicamente significativa nos efeitos terapêuticos, podendo a valsartana ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição no *steady-state* (estado de equilíbrio) da valsartana após administração intravenosa, é cerca de 17 litros, indicando que a valsartana não é distribuída extensivamente pelos tecidos. A valsartana tem alta taxa de ligação às proteínas séricas (94 – 97%), principalmente à albumina sérica.

Biotransformação

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

Eliminação

A valsartana apresenta um decaimento cinético multiexponencial ($t_{1/2}$ α< 1h e $t_{1/2}$ β cerca de 9 h). A valsartana é eliminada principalmente nas fezes (cerca de 83% da dose) e urina (cerca de 13% da dose), principalmente como fármaco inalterado. Após administração intravenosa, o *clearance* (depuração) plasmático da valsartana é cerca de 2 L/h e seu *clearance* (depuração) renal é de 0,62 L/h (cerca de 30% do *clearance* total). A meia-vida da valsartana é de 6 horas.
A farmacocinética de valsartana é linear no intervalo de dose testada. Não ocorrem alterações na cinética de valsartana em administrações repetidas e há pouco acúmulo quando administrado uma vez ao dia. As concentrações plasmáticas observadas foram similares em homens e mulheres.
O tempo médio para o pico de concentração e a meia-vida de eliminação da valsartana em pacientes com insuficiência cardíaca é similar ao observado em pacientes sadios. Os valores ASC e $C_{máx}$ da valsartana aumentam linearmente e são praticamente proporcionais com o aumento da dose dentro da faixa clínica (40 a 160 mg duas vezes ao dia). O fator de acumulação médio é aproximadamente 1,7. O *clearance* (depuração) aparente da valsartana após uma administração oral é aproximadamente 4,5 L/h. A idade não afeta o *clearance* (depuração) aparente em pacientes com insuficiência cardíaca.

Populações especiais de pacientes

Pacientes geriátricos (65 anos ou acima)

Maior exposição sistêmica à valsartana foi observada em indivíduos idosos comparados com indivíduos jovens; entretanto, isso não apresentou nenhum significado clínico.

Insuficiência renal

Como esperado para um composto no qual o *clearance* (depuração) renal contribui com apenas 30% do *clearance* (depuração) plasmático total, não existe correlação entre a função renal e a exposição sistêmica à valsartana. Portanto, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Nenhum estudo foi realizado em pacientes sob diálise. No entanto, valsartana possui alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, sendo improvável sua remoção por diálise.

Insuficiência hepática

Cerca de 70% da dose absorvida é excretada na bile, principalmente como composto inalterado. Valsartana não sofre biotransformação extensiva e, como esperado, a exposição sistêmica à valsartana não se relaciona com o grau de disfunção hepática. Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática de origem não biliar e sem colestase. Observou-se que a ASC da valsartana é aproximadamente o dobro em pacientes com cirrose biliar ou obstrução biliar (vide "Advertências e precauções").

Dados de segurança pré-clínicos

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

Segurança farmacológica e toxicidade de longo prazo: em diversos estudos pré-clínicos de segurança realizados com várias espécies de animais, não houve resultados que excluem o uso de doses terapêuticas de valsartana em humanos. Em estudos de segurança pré-clínicos, altas doses de valsartana (200 a 600 mg/kg/dia de peso corporal) em ratos, causou uma redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito) e evidência de alterações na hemodinâmica renal (nitrogênio na ureia levemente aumentado no sangue, hiperplasia tubular renal e basofília nos machos). Estas doses em ratos (200 e 600 mg/kg/dia) são aproximadamente 6 e 18 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m2 (cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um paciente de 60 kg). Em macacos saguis, em doses comparáveis, as alterações foram semelhantes, embora mais graves, particularmente nos rins onde as alterações desenvolveram para uma nefropatia, incluindo aumento no sangue de nitrogênio na ureia e creatinina. A hipertrofia das células justa glomerulares renais também foi observada em ambas as espécies. Todas as alterações foram consideradas como sendo causadas pela ação farmacológica da valsartana, que produziu hipotensão

prolongada, particularmente nos macacos saguis. Para doses terapêuticas de valsartana em humanos, a hipertrofia das células justa glomerulares renais não parece ter qualquer relevância.

Toxicidade reprodutiva: em um estudo de fertilidade em ratos a valsartana não apresentou reações adversas sobre o desempenho reprodutivo de ratos machos ou fêmeas com doses orais de até 200 mg/kg/dia, aproximadamente 18 vezes a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m^2 (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia em um paciente de 60 kg).

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida à valsartana ou a qualquer dos excipientes de valsartana (vide item "Composição").

Uso concomitante de bloqueadores de receptores de angiotensina – incluindo valsartana – ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2 (vide item "6. Interações medicamentosas – Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) com BRA`s, IECAs ou alisquireno").

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

Este medicamento é contraindicado durante a gravidez.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez: D.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com depleção do volume e/ou de sódio

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 terapêutica com valsartana. A depleção de sódio e/ou a hipovolemia devem ser corrigidas antes do início do tratamento com valsartana, por exemplo, pela redução da dose do diurético.

Se ocorrer hipotensão, manter o paciente em posição supina e, se necessário, administrar infusão venosa de solução salina fisiológica. O tratamento pode ser continuado, uma vez que a pressão arterial esteja estabilizada.

Pacientes com estenose de artéria renal

A administração de valsartana por curto prazo a doze pacientes com hipertensão renovascular, secundária a estenose de artéria renal unilateral, não induziu qualquer alteração significativa na hemodinâmica renal, na creatinina sérica ou na ureia nitrogenada sanguínea (UNS). No entanto, como os medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) podem aumentar a ureia sanguínea e a creatinina sérica em pacientes com estenose de artéria renal unilateral ou bilateral, recomenda-se a monitoração de ambos parâmetros desses pacientes como medida de segurança.

Pacientes com insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal. No entanto, não existem dados disponíveis em casos graves [*clearance* (depuração) de creatinina < 10 mL/min], recomenda-se cautela.

O uso de bloqueadores de receptores de angiotensina – incluindo valsartana – ou inibidores da ECA juntamente com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) vide item "6. Interações medicamentosas – Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) com BRA`s, IECAs ou alisquireno").

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. A valsartana é eliminada principalmente como composto inalterado na bile, e pacientes com distúrbios biliares obstrutivos mostraram *clearance* (depuração) mais baixo de valsartana (vide item "Farmacocinética"). Deve-se tomar cuidado especial ao se administrar valsartana a pacientes com distúrbios biliares obstrutivos.

Pacientes com insuficiência cardíaca/Pós-infarto do miocárdio

Pacientes com insuficiência cardíaca ou em tratamento do pós-infarto do miocárdio que utilizam valsartana normalmente apresentam alguma redução na pressão arterial, mas a descontinuação da terapêutica devida a uma hipotensão sintomática persistente não é usualmente necessária quando a posologia correta é seguida.

Cuidados devem ser tomados ao iniciar o tratamento em pacientes com insuficiência cardíaca ou pós-infarto do miocárdio (vide item "8. Posologia e Modo de usar").

Como consequência da inibição do SRAA, alterações na função renal podem ser antecipadas em indivíduos suscetíveis.

Nos pacientes com insuficiência cardíaca grave, cuja função renal pode depender da atividade do SRAA, o tratamento com inibidores da ECA ou com antagonistas do receptor da angiotensina foi associado à oligúria e/ou azotemia e (raramente) com insuficiência renal aguda e/ou morte. A avaliação dos pacientes com insuficiência cardíaca ou pós-infarto do miocárdio deve sempre incluir a avaliação da função renal.

Em pacientes com insuficiência cardíaca, cuidados devem ser tomados com a tripla combinação de um inibidor da ECA, de um betabloqueador e valsartana (vide item "3. Características farmacológicas").

Para pacientes com infarto do miocárdio recente, a combinação de captopril e valsartana não demonstrou nenhum benefício clínico adicional, porém demonstraram um aumento no risco dos efeitos adversos comparado à monoterapia.

Portanto, esta combinação não é recomendada para pacientes com infarto do miocárdio recente, ao contrário da monoterapia com valsartana que é indicado para melhorar a sobrevida após infarto do miocárdio em pacientes clinicamente estáveis (vide item "1. Indicações").

Angioedema

Em pacientes tratados com valsartana tem sido reportado angioedema, incluindo inchaço de laringe e glote, levando a obstrução das vias áreas e/ou inchaço de face, lábios, faringe e/ou língua. Alguns destes pacientes apresentaram previamente angioedema com outros fármacos, incluindo inibidores da ECA. A valsartana deve ser imediatamente descontinuado em pacientes que desenvolverem angioedema, e não deve ser readministrado.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA)

É necessário precaução na coadministração de bloqueadores de receptores de angiotensina (BRAs), incluindo valsartana, com outros agentes inibidores do sistema renina-angiotensina como IECAs ou alisquireno.

Gravidez

Sumário de risco

Como qualquer fármaco que atua diretamente sobre o SRAA, valsartana não deve ser usada durante a gravidez (veja "Contraindicações"). Devido ao mecanismo de ação dos antagonistas de angiotensina II, o risco para o feto não deve ser excluído. Em exposição in útero a inibidores da ECA (uma classe específica de medicamentos que agem no SRAA), durante o segundo e terceiros trimestres da gestação, houve relatos de lesões e morte de fetos em desenvolvimento. Além disso, nos dados retrospectivos, o uso de inibidores da ECA no primeiro trimestre foi associado a um risco potencial de anomalias congênitas. Houve relatos de aborto espontâneo, oligodrâmnio e disfunção renal em recém-nascidos quando mulheres grávidas tomaram inadvertidamente a valsartana. Se gravidez for detectada durante o tratamento, valsartana deve ser descontinuado assim que possível (vide "Dados de segurança pré-clínicos").

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

Risco fetal/neonatal
Oligodrâmnio em gestantes que usam medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina no segundo e terceiro trimestres da gravidez pode resultar em: redução da função renal fetal levando a anúria e insuficiência renal, hipoplasia pulmonar fetal, deformações esqueléticas, incluindo hipoplasia craniana, hipotensão e morte. Em caso de exposição acidental à terapia BRA, deve ser considerada uma monitorização fetal adequada.
Bebês cujas mães fizeram terapia BRA devem ser cuidadosamente observados quanto à hipotensão.

Dados em animais

Em estudos de desenvolvimento embrionário em camundongos, ratos e coelhos, observou-se fetotoxicidade em associação com toxicidade materna em ratos com doses de valsartana de 600 mg/kg/dia aproximadamente 6 vezes a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m^2 (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia em um paciente de 60 kg) e em coelhos com doses de 10 mg/kg/dia aproximadamente 0,6 vezes a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m^2 (os cálculos

assumem uma dose oral de 320 mg/dia em um paciente de 60 kg). Não houve evidência de toxicidade materna ou fetotoxicidade em camundongos até um nível de dose de 600 mg/kg/dia aproximadamente 9 vezes a dose humana máxima recomendada em mg/m2 (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia em um paciente de 60 kg).

Lactação

Sumário de risco

Não se sabe se a valsartana é excretada no leite humano. A valsartana foi excretada no leite de ratas lactantes. Portanto, não se recomenda o uso de valsartana em lactantes.

Mulheres em idade fértil

Como qualquer fármaco que atua diretamente sobre o SRAA, a valsartana não deve ser usada por mulheres que planejam engravidar. Os médicos que prescrevem qualquer agente que atue no SRAA devem aconselhar as mulheres com potencial de engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez.

Infertilidade

Não há dados dos efeitos de valsartana na fertilidade humana. Estudos em ratos não demonstraram qualquer efeito da valsartana na fertilidade (vide item "Dados de segurança pré-clínicos").

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

Assim como outros agentes anti-hipertensivos, recomenda-se cautela ao se operar máquinas e/ou dirigir veículos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) com BRAs, IECAs ou alisquireno: o uso concomitante de bloqueadores de receptores de angiotensina (BRAs), incluindo valsartana, com outros medicamentos que agem no SRA é associado com o aumento da incidência de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal em comparação com a monoterapia. É recomendada a monitoração da pressão arterial, função renal e eletrólitos em pacientes em tratamento com valsartana e outros agentes que afetam o SRA (vide "Advertências e precauções").

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

O uso concomitante de BRAs, incluindo valsartana, ou IECAs com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes tipo 2 (vide item "4. Contraindicações").

Potássio: o uso concomitante com diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triantereno, amilorida), suplementos à base de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.) podem acarretar aumento do potássio sérico e, em pacientes com insuficiência cardíaca, aumento de creatinina sérica. Se o uso simultâneo desses compostos for considerado necessário, recomenda-se monitoramento do potássio sérico.

Agentes anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) incluindo inibidor seletivo da ciclooxigenase 2 (inibidor da COX2): quando os antagonistas de angiotensina II são administrados simultaneamente com os AINEs, pode ocorrer atenuação do efeito anti-hipertensivo. Além disso, em pacientes idosos, com depleção de volume (incluindo aqueles sobre terapia com diurético) ou que tiver comprometimento da função renal, o uso concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs podem levar ao aumento de risco da piora da função renal. Portanto, recomenda-se o monitoramento da função renal quando se inicia ou modifica o tratamento em pacientes com valsartana e que estão tomando AINEs simultaneamente.

Lítio: foram relatados aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio e inibidores da ECA ou bloqueadores do receptor de angiotensina II, incluindo o valsartana.

Portanto, recomenda-se monitoração cuidadosa das concentrações séricas de lítio durante o uso concomitante. Se um diurético também for usado, o risco de toxicidade por lítio pode presumidamente ser aumentado ainda mais com valsartana.

Transportadores: o resultado de um estudo humano in vitro com tecido de fígado indicou que a vasaltarna é um substrato para o transportador hepático de captação OATP1B1 e para o transportador - hepático de efluxo MRP2. A coadministração de inibidores do transportador por captação (por exemplo rifampicina e ciclosporina) ou do transportador de efluxo (por exemplo ritonavir) pode aumentar a exposição sistêmica da valsartana.

O uso concomitante de valsartana com:

- Lítio: pode levar a uma intoxicação por lítio;

- Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs): pode reduzir a eficácia anti-hipertensiva;

- Ritonavir: aumento da exposição da valsartana;

- Agentes que bloqueiam o SRAA: pode levar à hipercalemia.

Não foram observadas interações de significância clínica. Entre os fármacos com os quais se realizaram estudos clínicos incluem-se: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, anlodipino e glibenclamida.

Como a valsartana não sofre extensa metabolização, interações do tipo medicamento-medicamento clinicamente relevantes, em termos de indução ou inibição metabólica do sistema do citocromo P450, não são esperadas com a valsartana. Embora a valsartana possua alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, estudos in vitro não mostraram qualquer interação nesse nível com uma série de moléculas que também têm alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, como diclofenaco, furosemida e varfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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 eorganolépticas:

O comprimido revestido de valsartana 80 mg é oblongo e rosa-claro.

O comprimido revestido de valsartana 160 mg é circular e amarelo.

O comprimido revestido de valsartana 320 mg é oblongo e marrom-acinzentado

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Valsartana pode ser administrada independentemente das refeições e deve ser administrada com água por via oral.

Hipertensão

A dose inicial recomendada de valsartana é de um comprimido revestido de 80 mg ou 160 mg uma vez ao dia, independente da raça, idade ou sexo. O efeito anti-hipertensivo manifesta-se efetivamente dentro de 2 semanas e o efeito máximo após 4 semanas. Nos pacientes que não apresentarem controle adequado da pressão arterial, a dose diária pode ser aumentada para um comprimido revestido de 320 mg, ou um diurético pode ser associado.

A valsartana pode ser administrada concomitantemente com outros agentes anti-hipertensivos.

Insuficiência cardíaca

A dose diária recomendada para o início de tratamento é de um comprimido revestido de 40 mg de valsartana duas vezes ao dia. A titulação para 80 mg e 160 mg duas vezes ao dia deve ser feita para a maior dose conforme tolerado pelo paciente. Deve-se considerar a redução da dose dos diuréticos concomitantes. A dose máxima diária administrada nos estudos clínicos é de 320 mg em doses fracionadas.

A avaliação dos pacientes com insuficiência cardíaca deve sempre incluir a avaliação da função renal.

Pós-infarto do miocárdio

A terapêutica pode ser iniciada 12 horas após um infarto do miocárdio. Após uma dose inicial de 20 mg duas vezes ao dia, a terapêutica com valsartana deve ser titulada para um comprimido revestido de 40 mg, 80 mg e 160 mg duas vezes ao dia durante as próximas semanas. A dose inicial é oferecida por comprimidos de 40 mg.

A dose alvo máxima é 160 mg duas vezes ao dia. Em geral, é recomendado que os pacientes atinjam um nível de dose de 80 mg duas vezes ao dia por duas semanas após o início do tratamento e que o atingimento da dose alvo máxima ocorra em três meses com base na tolerabilidade do paciente à valsartana durante a titulação. Se hipotensão sintomática ou disfunção renal ocorrer, deve-se considerar a redução da dose.

A valsartana pode ser usada em pacientes tratados com outras terapêuticas do pós-infarto do miocárdio, por exemplo, trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueadores ou estatinas.

A avaliação em pacientes com pós-infarto do miocárdio deve sempre incluir uma avaliação da função renal.

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada somente devem tomar doses acima de 80 mg duas vezes ao dia se o benefício clínico for superior ao risco associado com a exposição aumentada a valsartana.

OBSERVAÇÃO para todas as indicações: nenhum ajuste de dose é requerido para pacientes com a disfunção renal ou para pacientes com insuficiência hepática de origem não biliar e sem colestase.

No Brasil, valsartana não é aprovado para crianças e adolescentes (menores de 18 anos).

A dose máxima diária de valsartana é de 320 mg.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos controlados com pacientes adultos com hipertensão, a incidência geral de reações adversas foi comparável ao placebo e é consistente com a farmacologia da valsartana. A incidência de reações adversas não está relacionada com a dose ou duração do tratamento e também pareceu não estar associada ao sexo, idade ou etnia.

Os relatos de reações adversas dos estudos clínicos, da experiência pós-comercialização e dos achados laboratoriais estão listados abaixo de acordo com a classificação dos sistemas de órgãos.

As reações adversas estão classificadas por frequência, sendo as mais frequentes listadas no início, utilizando-se o seguinte critério: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a <1/10); incomum (≥ 1/1.000 a <1/100); rara (≥ 1/10.000 a <1/1.000); muito rara (<1/10.000), incluindo relatos isolados. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão classificadas em ordem decrescente de gravidade.

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 aplicar a frequência de reações adversas.

Reações adversas em Hipertensão

Distúrbios dos sistemas linfático e sanguíneo	
Desconhecido	Hemoglobina diminuída, hematócrito diminuído, neutropenia, trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Desconhecido	Hipersensibilidade incluindo doença do soro
Distúrbios nutricionais e metabólicos	
Desconhecido	Potássio no sangue aumentado
Distúrbios do labirinto e ouvido	
Incomum	Vertigem
Distúrbios vasculares	
Desconhecido	Vasculite
Distúrbios mediastinais, torácicos e respiratórios	
Incomum	Tosse
Distúrbios gastrintestinais	
Incomum	Dor abdominal
Distúrbios hepatobiliares	
Desconhecido	Teste da função hepática anormal, incluindo aumento da bilirrubina no sangue
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	
Desconhecido	Angioedema, dermatite bolhosa, erupção cutânea e prurido
Distúrbios do tecido conjuntivo e músculoesquelético	
Desconhecido	Mialgia
Distúrbios urinários e renais	
Desconhecido	Insuficiência e disfunção renal, creatinina no sangue aumentada
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.

Pós-infarto do miocárdio e/ou Insuficiência cardíaca

O perfil de segurança observado em estudos clínicos controlados em pacientes com pós-infarto do miocárdio e/ou insuficiência cardíaca varia com relação ao perfil de segurança observado em pacientes hipertensos. Este fato pode estar relacionado a doenças subjacentes. As reações adversas que ocorreram em pacientes com pós-infarto do miocárdio e/ou insuficiência cardíaca estão listadas abaixo.

Reações adversas em Pós-infarto do miocárdio e/ou Insuficiência cardíaca

Distúrbios dos sistemas linfático e sanguíneo	
Desconhecido	Trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Desconhecido	Hipersensibilidade incluindo doença do soro
Distúrbios nutricionais e metabólicos*	
Incomum	Hipercalemia
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	Tontura, tontura postural
Incomum	Síncope, dor de cabeça
Distúrbios do labirinto e ouvido	
Incomum	Vertigem
Distúrbios cardíacos	
Incomum	Insuficiência cardíaca
Distúrbios vasculares	
Comum	Hipotensão, hipotensão ortostática
Desconhecido	Vasculite
Distúrbios mediastinais, torácicos e respiratórios	
Incomum	Tosse
Distúrbios gastrintestinais	
Incomum	Náusea diarréia
Distúrbios hepatobiliares	
Desconhecido	Teste da função hepática anormal
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	
Incomum	Angioedema
Desconhecido	Dermatite bolhosa, erupção cutânea, prurido
Distúrbios do tecido conjuntivo e músculoesquelético	
Desconhecido	Mialgia
Distúrbios urinários e renais	
Comum	Disfunção e insuficiência renal
Incomum	Insuficiência renal aguda, creatinina no sangue aumentada
Desconhecido	Ureia do sangue aumentada
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Incomum	Astenia, fadiga

* Potássio no sangue aumentado (frequência desconhecida) – relatado no relatório de pós-comercialização.

Os seguintes eventos também foram observados durante os estudos clínicos com pacientes com pós-infarto do miocárdio e/ou insuficiência cardíaca desconsiderando sua associação causal com o medicamento em estudo: artralgia, dor abdominal, dor nas costas, insônia, diminuição da libido, neutropenia, edema, faringite, rinite, sinusite, infecção do trato respiratório superior, infecções virais.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed**, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

10. SUPERDOSE

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

É improvável que a valsartana seja removida por hemodiálise.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0647

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos – SP

Ou

Embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
13/07/2016	2073078/16-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	Comprimidos revestidos com 80 mg, 160 mg ou 320 mg
28/11/2018	1122524/18-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO. 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos com 80 mg, 160 mg ou 320 mg

10/06/2019	0513505/19-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2018	1208840/18-4	1959 - GENERICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	11/02/2019	**VP** III – DIZERES LEGAIS **VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos com 80 mg, 160 mg ou 320 mg
10/11/2020	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário – RDC 60/12	21/10/2020	3650782/20-2	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos com 160 mg