

DIOVAN AMLO™

valsartana + besilato de anlodipino

Formas farmacêuticas e apresentações

Comprimidos revestidos de 80 mg ou 160 mg de valsartana.

Comprimidos de 5 mg de besilato de anlodipino.

Embalagem contendo 14 ou 28 comprimidos revestidos de valsartana + 14 ou 28 comprimidos de besilato de anlodipino (blister calendário)

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido revestido contém 80 mg ou 160 mg de valsartana.


Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto (somente no comprimido de 160 mg).

Cada comprimido contém 5 mg de anlodipino, na forma de besilato de anlodipino.

Excipientes: celulose microcristalina, hidrogeno fosfato de cálcio anidro, estearato de magnésio, amido glicolato de sódio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: DIOVAN AMLO é utilizado para tratamento da pressão alta.

Cuidados de armazenamento:  produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).


Prazo de validade: A data de validade está impressa no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: Informe imediatamente ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está

amamentando. DIOVAN AMLO não deve ser utilizado durante a lactação e por mulheres grávidas ou que planejam engravidar.

Cuidados de administração: DIOVAN AMLO deve ser ingerido de preferência pela manhã com o auxílio de um líquido, com ou sem alimentos. Se você se esquecer de tomar uma dose, retorne ao seu esquema de tratamento. Não tome a dose dobrada (quatro comprimidos de uma única vez). Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

 **efeitos adversos:** *valsartana*: infecções virais, neutropenia, tontura postural e hipotensão ortostática; *anlodipino*: rubor, fadiga, edema, tontura, dor de cabeça, dor abdominal, náusea, palpitações e sonolência; **informações adicionais da combinação:** em estudos clínicos duplo-cegos, ativo ou placebo controlados finalizados, a incidência de edema periférico foi estatisticamente menores em pacientes tratados com a combinação (5,8%) do que em pacientes tratados com anlodipino em monoterapia (9%).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento, especialmente medicamentos para pressão alta, principalmente diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio.

Contra-indicações e precauções: DIOVAN AMLO está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade às substâncias ativas (valsartana e/ou anlodipino), às diidropiridinas, e a qualquer componente das formulações. Seu uso é também contra-indicado durante a gravidez e a amamentação. Informe ao seu médico se tiver doença dos rins ou do fígado ou qualquer outra doença.

Habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: O paciente deve estar atento sobre suas reações quando dirigir veículos e/ou operar máquinas ou realizar outras tarefas que

exijam atenção, pois, como muitos outros medicamentos usados no tratamento da pressão alta, DIOVAN AMLO pode afetar a capacidade de concentração.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

valsartana

Farmacodinâmica

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

O hormônio ativo do SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona) é a angiotensina II, formada a partir da angiotensina I pela enzima conversora da angiotensina (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.

A valsartana é um potente e específico antagonista dos receptores de angiotensina II (Ang II) ativo por via oral. Ele atua seletivamente no receptor subtipo AT_1 , responsável pelas conhecidas ações da angiotensina II. Os níveis plasmáticos aumentados de Ang II seguindo-se ao bloqueio do receptor AT_1 com a 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 angiotensina I em angiotensina 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 com inibidores da ECA, a incidência de tosse seca foi significativamente menor ($P < 0,05$) em pacientes tratados com a 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 a 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, importantes na regulação cardiovascular.

Resultados de eficácia

Hipertensão

A administração de valsartana a 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 terapia em longo prazo. Em associação com hidroclorotiazida, obtém-se uma redução adicional significativa na pressão arterial.

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

Em estudos de doses múltiplas em pacientes hipertensos, a 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 em longo prazo Val-HeFT, a noradrenalina plasmática e o peptídeo cerebral natriurético (PCN) foram significativamente reduzidos em relação à fase inicial no grupo da valsartana quando comparado ao placebo.

Morbidade e mortalidade

O Val-HeFT foi um estudo multinacional, randomizado e controlado onde se comparou a 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 e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 40% e diâmetro diastólico interno do ventrículo esquerdo (DDIVE) > 2.9 cm/m². Foram incluídos 5.010 pacientes no estudo em 16 países, que foram randomizados para receber a 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 drogas inotrópicas ou vasodilatadoras por quatro horas ou mais sem hospitalização. Mortalidade por todas as causas foi similar nos grupos tratados com a valsartana e com placebo. A morbidade foi significativamente reduzida em 13,2% com a valsartana comparado 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 um bloqueador do receptor de angiotensina II, a 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 da classe 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 classe 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 80 mg a 160 mg uma vez ao dia foi tão eficaz quanto enalapril 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 a valsartana demonstraram uma melhora significativa na classe da NYHA e nos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, incluindo dispnéia, fadiga, edema e estertores (percebidos na ausculta do tórax) em comparação ao placebo. Os pacientes tratados com a 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 a 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 duplo-cego 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 $\leq 40\%$ por ventriculografia por radionuclídeos ou $\leq 35\%$ 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: a 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 (97,5 % CI = 60 – 139%). Combinar a 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.

Farmacocinética

A absorção da valsartana após administração oral é rápida, embora a quantidade absorvida varie amplamente. A biodisponibilidade absoluta média para a valsartana é de 23%. A valsartana apresenta um decaimento cinético multiexponencial ($t_{1/2}$ alfa < 1h e $t_{1/2}$ beta cerca de 9h).

A farmacocinética da valsartana é linear no intervalo de dosagem testada. Não ocorrem alterações na cinética da valsartana em administrações repetidas e há pouco acúmulo quando administrado uma vez ao dia. As concentrações plasmáticas observadas foram similares em homens e mulheres.

A valsartana tem alta taxa de ligação a proteínas séricas (94 – 97%), principalmente à albumina sérica. O volume de distribuição no *steady-state* (estado de equilíbrio) é baixo (cerca de 17 litros). O *clearance* (depuração) plasmático é relativamente lento (cerca de 2 L/h) quando comparado com a circulação sanguínea hepática (cerca de 30 L/h). Do total da dose absorvida, 70% são excretados nas fezes e 30% na urina, principalmente como composto inalterado.

Quando administrado com alimentos, a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) da valsartana sofre redução de 48%, embora cerca de 8 horas após a administração, as concentrações plasmáticas da valsartana sejam similares em pacientes que ingeriram o produto em jejum ou com alimentos. Entretanto, a redução da AUC, não se acompanha de redução clinicamente significativa nos efeitos terapêuticos, podendo o medicamento ser administrado com ou sem alimentos.

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 saudáveis. Os valores AUC e C_{max} 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. A depuração aparente da valsartana após uma administração oral é aproximadamente 4,5 L/h. A idade não afeta a depuração aparente em pacientes com insuficiência cardíaca.

Populações especiais de pacientes

Pacientes idosos

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

Pacientes com insuficiência renal

Como esperado para um composto no qual o *clearance* (depuração) renal de 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 se realizou em pacientes sob diálise. No entanto, a valsartana possui alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas, sendo improvável sua remoção por diálise.

Pacientes com insuficiência hepática

Cerca de 70% da dose absorvida são excretados na bile, principalmente como composto inalterado. A valsartana não sofre biotransformação extensa 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 AUC é aproximadamente o dobro em pacientes com cirrose biliar ou obstrução biliar (veja “**Precauções e advertências**”).

anlodipino

Propriedades Farmacodinâmicas

O anlodipino é um inibidor do influxo de cálcio (bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana do íon cálcio no interior da musculatura lisa cardíaca e vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensiva do anlodipino deve-se ao efeito relaxante direto na musculatura vascular lisa. O mecanismo preciso pelo qual o anlodipino alivia a angina não está completamente definido, mas o anlodipino reduz o grau de isquemia total pelas duas seguintes ações:

- O anlodipino dilata as arteríolas periféricas e, desta maneira, reduz a resistência periférica total (pós-carga) contra o trabalho cardíaco. Uma vez que a frequência cardíaca permanece estável, esta redução de carga diminui o consumo de energia miocárdica e a necessidade de oxigênio.
- O mecanismo de ação do anlodipino envolve provavelmente também a dilatação das artérias coronárias principais e arteríolas coronárias, em regiões normais e isquêmicas. Esta dilatação aumenta a liberação de oxigênio no miocárdio em pacientes com espasmo coronariano arterial (Angina de *Prinzmetal* ou angina variante) e abranda a vasoconstrição coronariana induzida pelo fumo.

Em pacientes com hipertensão, a dose única diária proporciona reduções clinicamente significantes na pressão sanguínea durante intervalo de 24 horas, tanto nas posições supina quanto do indivíduo em pé. Devido ao lento início de ação, a hipotensão aguda não constitui uma característica da administração de anlodipino.

Em pacientes com angina, a administração de dose única diária de anlodipino aumenta o tempo total de exercício, tempo de início da angina e tempo para atingir 1 mm de depressão no segmento ST, e diminui a frequência de crises anginosas e o consumo de comprimidos de nitroglicerina.

Os estudos *in vitro* demonstraram que cerca de 97,5% do anlodipino circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

O anlodipino não foi associado a qualquer efeito metabólico adverso ou alteração nos lípidos plasmáticos, sendo adequado para uso em pacientes com asma, diabetes e gota.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de doses terapêuticas o anlodipino é bem absorvido com picos de níveis plasmáticos entre 6 e 12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%. O volume de distribuição é de aproximadamente 21 L/kg. A absorção do anlodipino não é alterada pela ingestão de alimentos.

Metabolismo e Eliminação

A meia-vida de eliminação terminal plasmática do anlodipino é de cerca de 35 a 50 horas, o que é consistente com a dose única diária. Os níveis plasmáticos de equilíbrio (*steady-state*) são obtidos após 7 – 8 dias de doses consecutivas. O anlodipino é amplamente metabolizado no fígado em metabólitos inativos com 10% da droga inalterada e 60% dos metabólitos excretados na urina.

Uso em Pacientes Idosos

O tempo para alcançar o pico de concentração plasmática de anlodipino é similar para indivíduos jovens e idosos. Em pacientes idosos o *clearance* do anlodipino tende a estar diminuído resultando em aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia vida de eliminação plasmática. Aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia-vida de eliminação plasmática em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ocorreram conforme o esperado para pacientes com a idade do grupo estudado.

Resultados de eficácia

Uso em Pacientes com Doença Arterial Coronária (DAC)

Os efeitos de anlodipino em morbidade e mortalidade cardiovascular, a progressão de arteriosclerose coronária e arteriosclerose carótida foram estudadas em um estudo clínico, o qual incluiu pacientes com infarto prévio do miocárdio (45%), angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT) na linha de base (42%) e história de angina (69%). A gravidade da DAC variou de 1 vaso doente (45%) a 3 ou mais vasos doentes (21%). Os pacientes com hipertensão não controlada (pressão arterial diastólica > 95 mmHg) foram excluídos do estudo. Um comitê de avaliação de desfecho avaliou, de modo cego, os principais eventos cardiovasculares. Embora não tenha existido nenhum efeito demonstrável da velocidade de progressão das lesões na artéria coronária, o anlodipino impediu a progressão do espessamento da carótida íntima-média. Foi observada uma redução significativa (- 31%) em pacientes tratados com anlodipino no desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, derrame, angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT), revascularização cirúrgica do miocárdio, hospitalização para angina instável e piora da insuficiência cardíaca congestiva. Uma redução significativa (- 42%) no

processo de revascularização (ACPT e revascularização cirúrgica do miocárdio) foi também observada em pacientes tratados com anlodipino. Foi observado um número de hospitalizações (- 33%) menor para angina instável em pacientes tratados com anlodipino quando comparado ao grupo placebo.

Uso em pacientes com Insuficiência cardíaca

Estudos hemodinâmicos e estudos clínicos controlados baseados na resposta ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes II-IV-NYHA demonstraram que o anlodipino não levou a uma deterioração clínica quando avaliada pela tolerância ao exercício, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo placebo controlado (PRAISE) para avaliar pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV recebendo digoxina, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) demonstrou que o anlodipino não leva a um aumento no risco da mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas em pacientes com insuficiência cardíaca.

Em um estudo de acompanhamento de longo prazo, placebo-controlado com anlodipino (PRAISE-2) em pacientes com insuficiência cardíaca III-IV-NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais sugestivos de doença isquêmica pré-existente, em doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, o anlodipino não teve qualquer efeito na mortalidade total ou cardiovascular. Nesta mesma população o anlodipino foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar apesar de não existir qualquer diferença significativa na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparado com o placebo.

Indicações

DIOVAN AMLO é indicado para o tratamento da hipertensão arterial nos casos em que o paciente não é adequadamente controlado com um único agente anti-hipertensivo.

Tratamento da hipertensão arterial associada a quadros de isquemia miocárdica, devido tanto à obstrução fixa (angina estável) como ao vasoespasma/vasoconstrição (Angina de *Prinzmetal* ou angina variante) da vasculatura coronária, já que o besilato de anlodipino é medicamento de primeira linha. O besilato de anlodipino pode ser usado em situações clínicas sugestivas, mas não confirmadas, de possível componente vasoespástico/vasoconstritor.

Contra-indicações

DIOVAN AMLO está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade à valsartana e/ou ao besilato de anlodipino ou a qualquer componente da formulação e também nas seguintes situações:

- *Gravidez e lactação (veja “Gravidez e lactação”).*
- *Pacientes com hipersensibilidade às diidropiridinas.*

Precauções e advertências

valsartana

Depleção de sódio e volume

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 a valsartana. A depleção de sódio e/ou a hipovolemia devem ser corrigidas antes do início do tratamento com a 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 com a valsartana pode ser continuado, uma vez que a pressão arterial esteja estabilizada.

Estenose arterial renal

A administração de valsartana por curto prazo a 12 pacientes com hipertensão renovascular, secundária à estenose de artéria renal unilateral, não induziu qualquer mudança significativa na hemodinâmica renal, na creatinina sérica ou na uréia nitrogenada sangüínea (UNS). No entanto, como os medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) podem aumentar a uréia sangüínea e a creatinina sérica em pacientes com estenose de artéria renal unilateral ou bilateral, recomenda-se a monitorização desses pacientes como medida de segurança.

Insuficiência renal

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

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 (veja

“Farmacocinética”). Deve-se tomar cuidado especial ao se administrar a valsartana a pacientes com distúrbios biliares obstrutivos.

Insuficiência cardíaca/Pós-infarto do miocárdio

Pacientes com insuficiência cardíaca ou em tratamento do pós-infarto do miocárdio que utilizam a 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 “Posologia”).

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 SRAA, o tratamento com inibidores 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 a valsartana.

Gravidez e lactação

Devido ao mecanismo de ação dos antagonistas de angiotensina II, o risco para o feto não deve ser excluído. Em exposição in utero, a inibidores da enzima conversora de angiotensina ECA (uma classe específica de medicamentos que agem no SRA), administrados a gestantes durante o segundo e terceiro 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. Como para qualquer medicamento que atue diretamente sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), a valsartana não deve ser usada durante a gravidez (veja “Contra-indicações”) ou em mulheres que planejam engravidar. Os médicos que prescrevem qualquer agente que atua no SRA devem aconselhar as mulheres com potencial de engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o tratamento, a valsartana deve ser descontinuada assim que possível.

Esse medicamento pertence à categoria de risco na gravidez X, portanto, não deve ser

utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

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.

anlodipino

Uso em pacientes com Insuficiência Cardíaca

*Em um estudo placebo-controlado de longo prazo com anlodipino (PRAISE-2), em pacientes com insuficiência cardíaca III-IV-NYHA de etiologia não isquêmica, o anlodipino foi associado com um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir nenhuma diferença significativa na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparado com o placebo (veja “**Propriedades Farmacodinâmicas**”).*

Gravidez e lactação

A segurança do anlodipino na gravidez humana ou lactação não está estabelecida. O anlodipino não demonstrou toxicidade em estudos reprodutivos em animais a não ser o atraso do trabalho de parto em ratos, em níveis de dose cinquenta vezes superiores à dose máxima recomendada em humanos. Desta maneira, o uso na gravidez é recomendado apenas quando não existe alternativa mais segura e quando a doença por si só acarreta risco maior para a mãe e para o feto.

Esse medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso na Insuficiência Hepática

Assim como com todos antagonistas de cálcio, a meia-vida do anlodipino é prolongada em pacientes com insuficiência hepática e as recomendações posológicas neste caso não estão estabelecidas. Portanto, o medicamento deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

Pacientes Pediátricos

A segurança e eficácia do anlodipino não foram estabelecidas para pacientes pediátricos.

Uso em Pacientes Idosos

*As mesmas orientações dadas aos adultos jovens devem ser seguidas pelos pacientes idosos (veja “**Propriedades farmacocinéticas – Uso em idosos**”).*

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

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

Interações medicamentosas

valsartana

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

O uso concomitante de valsartana com diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, triantereno, amilorida), suplementos à base de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio podem acarretar aumento do potássio sérico. Se o uso simultâneo desses compostos for considerado necessário, recomenda-se cuidado.

O efeito redutor da pressão arterial pode ser reforçado por outros anti-hipertensivos.

anlodipino

O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, antiinflamatórios não-esteróides, antibióticos e hipoglicemiantes orais.

Dados *in vitro* de estudos com plasma humano indicam que o anlodipino não afeta a ligação às proteínas dos medicamentos testados (digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina).

Estudos especiais: Efeito de outros agentes sobre o anlodipino

Com cimetidina: a co-administração de anlodipino com cimetidina não alterou a farmacocinética do anlodipino.

Suco de *grapefruit*: a co-administração de 240 mL de suco de *grapefruit* com uma dose única oral de 10 mg de anlodipino em 20 voluntários sadios não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino.

Com alumínio/magnésio (antiácido): a co-administração de um antiácido à base de alumínio/magnésio com uma dose única de anlodipino não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino.

Com sildenafil: uma dose única de 100 mg de sildenafil em indivíduos com hipertensão não produziu efeito nos parâmetros farmacocinéticos do anlodipino. Quando o anlodipino e a

sildenafil foram usados em combinação, cada agente, independentemente, exerceu seu efeito próprio na diminuição da pressão sanguínea.

Estudos especiais: Efeito do anlodipino sobre outros agentes

Com atorvastatina: a co-administração de doses múltiplas de anlodipino e 80 mg de atorvastatina não resultou em qualquer mudança significativa nos parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio (*steady state*) de atorvastatina.

Com digoxina: a co-administração de anlodipino e digoxina não alterou os níveis séricos ou o *clearance* renal de digoxina nos voluntários saudáveis.

Com etanol (álcool): dose única e doses múltiplas de 10 mg de anlodipino não tiveram efeito significativo na farmacocinética do etanol.

Com varfarina: a co-administração de anlodipino e varfarina não alterou o tempo de resposta de protrombina da varfarina.

Com ciclosporina: os estudos farmacocinéticos com ciclosporina demonstraram que o anlodipino não altera significativamente a farmacocinética da ciclosporina.

Interações medicamentos/Testes laboratoriais: desconhecidas.

Reações adversas

valsartana

Hipertensão

Estudos placebo-controlados que envolveram 2316 pacientes com hipertensão tratados com a valsartana, mostraram incidência total de reações adversas nesses pacientes comparável à do placebo.

Um estudo de extensão aberto de 6 meses envolvendo 642 pacientes com hipertensão tratados com a valsartana 320 mg mostrou uma incidência geral de reações adversas comparáveis às observadas nos estudos placebo-controlados.

A tabela seguinte de reações adversas baseia-se em dez estudos placebo-controlados nos quais os pacientes foram tratados com diversas doses de valsartana (10 mg a 320 mg) por até 12 semanas. Dos 2316 pacientes, 1281 e 660 receberam 80 mg ou 160 mg, respectivamente. Não parece existir uma relação entre incidência e dose ou duração do tratamento para qualquer das reações adversas; conseqüentemente as reações adversas que ocorreram com todas as doses de valsartana foram agrupadas. A incidência das reações adversas não está associada ao sexo, idade ou raça. Todas as reações adversas com incidência maior ou igual a 1%, no grupo tratado com a valsartana em estudos clínicos placebo-controlados, estão incluídas na tabela 1, independentemente da sua associação

causal com o medicamento em estudo. Também estão incluídas as reações adversas ao medicamento de relatos pós-comercialização em pacientes hipertensos.

As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); não-comum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$)

Infecções e Infestações

Comum: Infecções virais

Incomum: Infecção do trato respiratório superior, faringite, sinusite

Muito raro: Rinite

Distúrbios dos sistemas linfático e sanguíneo

Comum: Neutropenia

Muito raro: **Trombocitopenia**

Distúrbios do sistema imunológico

Muito raro: Hipersensibilidade incluindo doença sérica

Distúrbios nutricionais e metabólicos

Incomum: Hipercalemia[#]

Distúrbios psiquiátricos

Incomum: Insônia, diminuição da libido

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: Tontura postural

Incomum: **Síncope**

Raro: Tontura^{##}

Muito raro: Dor de cabeça^{##}

Distúrbios do labirinto e ouvido

Incomum: Vertigem

Distúrbios cardíacos

Incomum: **Insuficiência cardíaca***

Distúrbios vasculares

Comum: Hipotensão ortostática[#]

Incomum: Hipotensão^{###}

Muito raro: Vasculite

Distúrbios do mediastino, torácicos e respiratórios

Incomum: Tosse

Distúrbios gastrointestinais

Incomum: Diarréia, dor abdominal

Muito raro: Náusea^{##}

Distúrbios do tecido subcutâneo e pele

Muito raro: Edema angioneurótico^{**}, erupção cutânea, prurido

Distúrbios do tecido conectivo e músculo-esquelético

Incomum: Dor nas costas

Muito raro: Artralgia, mialgia

Distúrbios urinários e renais

Muito raro: Disfunção renal^{**##}, insuficiência renal aguda^{**}, insuficiência renal^{**}

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Incomum: Fadiga, astenia, edema

*relatado na indicação de pós-infarto do miocárdio; [#]relatado na indicação de insuficiência cardíaca

**relatado como não-comum na indicação de pós-infarto do miocárdio; ^{##}relatado mais freqüentemente na indicação de insuficiência cardíaca (comum: tontura, disfunção renal, hipotensão; não-comum: dor de cabeça, náusea)

Informações adicionais da combinação

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

Insuficiência cardíaca

As reações adversas do medicamento relatadas em estudos duplo-cegos de insuficiência cardíaca de curta duração, incluindo os primeiros 4 meses do estudo de insuficiência cardíaca com a valsartana (VAL-HeFT), os eventos adversos relacionados ao medicamento foram observados com uma incidência maior que 1% e mais freqüentes em pacientes tratados com a valsartana do que com placebo são mostrados na Tabela 1 acima. Todos os pacientes receberam a terapêutica padrão para insuficiência cardíaca, freqüentemente como medicações múltiplas, as quais podiam incluir diuréticos, digitálicos, betabloqueadores ou inibidores da ECA.

Dos dados em longo prazo do estudo VAL-HeFT, não pareceu haver nenhum evento adverso significativo, ainda não identificado durante a exposição em curto prazo.

Pós-infarto do miocárdio

No estudo duplo-cego, randomizado, controlado ativamente e de grupos paralelos VALIANT, comparando a eficácia e a segurança do tratamento em longo prazo com a valsartana, captopril e suas combinações em pacientes de alto risco pós-infarto do miocárdio, o perfil de segurança da valsartana foi consistente com a farmacologia do medicamento e doenças de base com fatores de risco cardiovasculares e com o curso clínico de pacientes tratados no cenário do pós-infarto do miocárdio.

Eventos adversos sérios (EASs) foram principalmente cardiovasculares e geralmente relacionados à doença de base como refletido no desfecho primário de eficácia de mortalidade por todas as causas. Os eventos adversos sérios não fatais com suspeita de relação com o medicamento estudado observados com uma incidência de $\geq 0,1\%$ estão incluídos na Tabela 1 acima.

A porcentagem de descontinuações permanentes devido aos eventos adversos foi 5,8% em pacientes tratados com a valsartana e 7,7% naqueles tratados com captopril.

Dados laboratoriais

Em raros casos, a valsartana pode ser associada com a redução do nível de hemoglobina e do hematócrito. Em estudos clínicos controlados, constatou-se redução significativa ($> 20\%$) do hematócrito em 0,8% e da hemoglobina em 0,4% dos pacientes tratados com a valsartana. Em comparação, observou-se redução do hematócrito ou da hemoglobina em 0,1% dos pacientes tratados com placebo.

Verificou-se neutropenia em 1,9% dos pacientes tratados com a valsartana e em 1,6% dos pacientes tratados com um inibidor da ECA.

Em estudos clínicos controlados com pacientes hipertensos, observaram-se elevações significativas da concentração de creatinina sérica, potássio e bilirrubina total no soro, em 0,8%; 4,4% e 6% dos pacientes tratados com a valsartana versus 1,6%; 6,4% e 12,9% dos pacientes tratados com um inibidor da ECA, respectivamente.

Em pacientes com insuficiência cardíaca observou-se um aumento maior que 50% na creatinina sérica em 3,9% dos pacientes tratados com a valsartana comparado a 0,9% dos pacientes tratados com placebo. Nestes pacientes, um aumento maior que 20% no potássio sérico foi observado em 10% dos pacientes tratados com a valsartana comparados a 5,1% dos pacientes tratados com placebo.

Em pacientes no pós-infarto do miocárdio, a duplicação de creatinina sérica foi observada em 4,2% dos pacientes tratados com a valsartana, 4,8% dos pacientes tratados com a valsartana + captopril e 3,4% dos pacientes tratados com captopril.

Não é necessário uma monitorização de parâmetros laboratoriais para pacientes somente hipertensos recebendo terapia com a valsartana.

Ocasionais elevações dos valores da função hepática foram relatadas em pacientes hipertensos tratados com a valsartana.

Nos estudos de insuficiência cardíaca, aumentos maiores que 50% de uréia nitrogenada sangüínea (UNS) foram observados em 16,6% dos pacientes tratados com a valsartana comparado a 6,3% dos pacientes tratados com placebo.

anlodipino

O **besilato de anlodipino** é bem tolerado. Em estudos clínicos placebo-controlados envolvendo pacientes com hipertensão ou angina, os efeitos colaterais mais comumente observados foram:

Sistema nervoso autônomo: rubor.

Geral: fadiga.

Cardiovascular, geral: edema.

Sistema nervoso central e periférico: tontura e dor de cabeça.

Gastrintestinal: dor abdominal e náusea.

Ritmo/freqüência cardíaca: palpitações.

Psiquiátrico: sonolência.

Nestes estudos clínicos não foram observados quaisquer tipos de anormalidades clinicamente significantes nos testes laboratoriais relacionados ao anlodipino.

Os efeitos colaterais menos comumente observados com a difusão do uso no mercado incluem:

Sistema nervoso autônomo: boca seca, sudorese aumentada.

Geral: astenia, dor nas costas, mal-estar, dor, aumento ou diminuição de peso.

Cardiovascular, geral: hipotensão, síncope.

Sistema nervoso central e periférico: hipertonia, hipoestesia/parestesia, neuropatia periférica, tremor.

Endócrino: ginecomastia.

Gastrintestinal: função intestinal alterada, dispepsia (incluindo gastrite), hiperplasia gengival, pancreatite, vômito.

Metabólico/nutricional: hiperglicemia.

Músculo-esquelético: artralgia, câibra muscular, mialgia.

Hematológico: púrpura, trombocitopenia.

Psiquiátrico: impotência, insônia, mudanças no humor.

Respiratório: tosse, dispnéia, rinite.

Pele/anexos: alopecia, descoloração da pele, urticária.

Sentidos especiais: alteração de paladar, ruído no ouvido.

Urinário: aumento na freqüência urinária, distúrbios miccionais, noctúria.

Vascular (extracardíaco): vasculite.

Visão: distúrbios visuais.

Células brancas do sangue/sistema reticuloendotelial: leucopenia.

Raramente foram observadas reações alérgicas, incluindo prurido, erupção cutânea, angioedema e eritema multiforme.

Foram raramente relatados casos de hepatite, icterícia e elevações da enzima hepática (a maioria compatível com colestase). Alguns casos graves requerendo hospitalização foram relatados em associação ao uso do anlodipino. Em muitos casos, a relação de causalidade é incerta.

Assim como outros bloqueadores do canal de cálcio, os seguintes eventos adversos foram raramente relatados e não podem ser distinguidos da história natural da doença de base: infarto do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação atrial) e dor torácica.

Posologia

A dose de DIOVAN AMLO recomendada para o tratamento da hipertensão é de 80 mg de valsartana + 5 mg de besilato de anlodipino uma vez ao dia, independentemente de idade, raça ou sexo. Nos pacientes que não apresentarem controle adequado da pressão arterial com a dose diária recomendada, esta pode ser aumentada para DIOVAN AMLO 160 mg de valsartana + 5 mg de besilato de anlodipino uma vez ao dia.

No tratamento da hipertensão associada à angina, a dose inicial usual é de besilato de anlodipino 5 mg + valsartana 80 mg uma vez ao dia. Doses maiores de anlodipino poderão ser necessárias dependendo da resposta individual do paciente.

A segurança e a eficácia de DIOVAN AMLO não estão estabelecidas para o uso em crianças.

Superdose

valsartana

A superdose com a 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.

A valsartana não pode ser removida por hemodiálise.

anlodipino

Os dados disponíveis sugerem que uma grande superdose poderia resultar em excessiva vasodilatação periférica e possível taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica acentuada e provavelmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal. A administração de carvão ativado a voluntários sadios imediatamente ou até duas horas após

a administração de 10 mg de anlodipino demonstrou uma diminuição significativa na absorção do anlodipino. Em alguns casos, lavagem gástrica pode ser necessária. Uma hipotensão clinicamente significativa devido a superdosagem do besilato de anlodipino requer medida de suporte cardiovascular ativa, incluindo monitorização freqüente 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 sangüínea, desde que o uso do mesmo não seja contra-indicado. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos dos bloqueadores do canal de cálcio. Uma vez que o anlodipino é altamente ligado às proteínas plasmáticas, a diálise não constitui um benefício para o paciente.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0943

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



Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

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

anlodipino: Fabricado por: Sandoz Private Ltd., na Strides Arcolab Ltd, Índia, para Sandoz GmbH – Kundl, Áustria. Uma empresa do grupo Novartis.

Importado, embalado e

distribuído por: Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 – Complexos 441/3 – Taboão da Serra, SP.
CNPJ: 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira

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

BPI 19.10.06 (2006-PSB/GLC-0032-s) + bula referência Norvasc e-bulas (07/02/07)