

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Valsartan Farmoz 40 mg comprimidos revestidos por película
Valsartan Farmoz 80 mg comprimidos revestidos por película
Valsartan Farmoz 160 mg comprimidos revestidos por película
Valsartan Farmoz 320 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Valsartan Farmoz
Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de valsartan.

Valsartan Farmoz
Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de valsartan.

Valsartan Farmoz
Cada comprimido revestido por película contém 160 mg de valsartan.

Valsartan Farmoz
Cada comprimido revestido por película contém 320 mg de valsartan.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

[40 mg] Amarelo, redondo e convexo, ranhurado numa das faces. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

[80 mg] Rosa, redondo e convexo, ranhurado numa das faces. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

[160 mg] Amarelo a alaranjado, oblongo e convexo, ranhurado numa das faces. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

[320 mg] Acastanhado, oblongo e convexo, ranhurado numa das faces. A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição, e não para dividir em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão (apenas 40 mg)

Tratamento da hipertensão em crianças e adolescentes de 6 a menos de 18 anos de idade.

Hipertensão (apenas 80mg, 160 mg e 320 mg)

Tratamento da hipertensão arterial essencial em adultos e hipertensão em crianças e adolescentes de 6 a menos de 18 anos de idade.

Enfarte do miocárdio recente (apenas 40 mg, 80 mg e 160 mg)

Tratamento de doentes adultos, clinicamente estáveis, com insuficiência cardíaca sintomática, ou disfunção ventricular sistólica esquerda assintomática, após um enfarte do miocárdio recente (12 horas – 10 dias) (ver secção 4.4. e 5.1).

Insuficiência cardíaca (apenas 40 mg, 80 mg e 160 mg)

Tratamento de doentes adultos com insuficiência cardíaca sintomática, quando os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) não são tolerados, ou em doentes intolerantes a bloqueadores beta, como terapêutica adicional aos inibidores da ECA, quando os antagonistas dos recetores mineralcorticóides não podem ser usados (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Hipertensão (apenas 80 mg, 160 mg e 320 mg)

A dose inicial recomendada de Valsartan Farmoz é de 80 mg uma vez por dia. O efeito anti-hipertensor está substancialmente presente no espaço de 2 semanas, e os efeitos máximos atingem-se no período de 4 semanas. Em alguns doentes cuja pressão arterial não é devidamente controlada, a dose pode ser aumentada para 160 mg e para um máximo de 320 mg.

Valsartan Farmoz pode também ser administrado com outros agentes anti-hipertensores. (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). A associação de um diurético, como a hidroclorotiazida, baixará ainda mais a pressão arterial nestes doentes.

Enfarte do miocárdio recente (apenas 40 mg, 80 mg e 160 mg)

Em doentes clinicamente estáveis, a terapêutica pode ser iniciada logo ao fim de 12 horas, após um enfarte do miocárdio. Após uma dose inicial de 20 mg, duas vezes por dia, a dose de valsartan deve ser ajustada para 40 mg, 80 mg e 160 mg, duas vezes por dia, durante as semanas seguintes. A dose inicial é obtida a partir do comprimido divisível de 40 mg.

A dose máxima que se pretende atingir é de 160 mg duas vezes por dia. Em geral, recomenda-se que os doentes alcancem um nível de dose de 80 mg, duas vezes por dia, até duas semanas após o início do tratamento, e que a dose máxima a atingir, 160 mg duas vezes por dia, seja alcançada ao fim de três meses, com base na tolerabilidade do doente. Se ocorrer hipotensão sintomática, ou disfunção renal, deve considerar-se uma redução da dose.

Valsartan pode ser usado em doentes tratados com outras terapêuticas pós-enfarte do miocárdio, por ex., trombolíticos, ácido acetilsalicílico, bloqueadores-beta, estatinas e diuréticos. A associação com inibidores da ECA não é recomendada (ver secção 4.4. e 5.1).

A avaliação dos doentes, no pós-enfarte do miocárdio, deve incluir sempre a avaliação da função renal.

Insuficiência cardíaca (apenas 40 mg, 80 mg e 160 mg)

A dose inicial recomendada de Valsartan Farmoz é de 40 mg, duas vezes por dia. O ajuste crescente para 80 mg e 160 mg, duas vezes por dia, deve ser efetuado a intervalos de pelo menos duas semanas, até à dose mais elevada que for tolerada

pelo doente. Deve ser considerada a redução da dose dos diuréticos concomitantes. A dose diária máxima administrada em ensaios clínicos é de 320 mg em doses divididas.

Valsartan pode ser administrado em associação com outras terapêuticas para a insuficiência cardíaca. Contudo, a associação tripla de um inibidor da ECA, valsartan e um bloqueador beta, ou um diurético poupador de potássio, não é recomendada (ver secções 4.4 e 5.1). A avaliação de doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal.

Informações adicionais sobre populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes adultos com uma depuração de creatinina >10 ml/min (ver secção 4.4 e 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Valsartan Farmoz é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave, cirrose biliar e em doentes com colestase (ver secção 4.3, 4.4 e 5.2). Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose de valsartan não deverá exceder os 80 mg.

População pediátrica

Hipertensão pediátrica

Crianças e adolescentes de 6 a menos de 18 anos de idade

A dose inicial é de 40 mg, uma vez por dia, em crianças com peso inferior a 35 kg, e de 80 mg, uma vez por dia, em crianças com 35 kg de peso ou mais. A dose deve ser ajustada com base na resposta da pressão arterial e tolerabilidade. As doses máximas estudadas em ensaios clínicos encontram-se na tabela abaixo.

Doses mais elevadas do que as mencionadas não foram estudadas e, portanto, não são recomendadas.

Peso	Dose máxima de comprimidos estudada em ensaios clínicos
≥18 kg a <35 kg	80 mg
≥35 kg a <80 kg	160 mg
≥80 kg a ≤160 kg	320 mg

Crianças com menos de 6 anos de idade

A informação disponível encontra-se descrita nas secções 4.8, 5.1 e 5.2. No entanto, a segurança e a eficácia de Valsartan Farmoz, em crianças com menos de 1 ano de idade, não foram estabelecidas.

Utilização em doentes pediátricos de 6 a menos de 18 anos com compromisso renal

A utilização em doentes pediátricos com depuração de creatinina <30 ml/min, e em doentes pediátricos a fazer diálise, não foi estudada. Por conseguinte, o valsartan não é recomendado nestes doentes. Não é necessário ajuste posológico em doentes

pediátricos com uma depuração de creatinina >30 ml/min. A função renal e o potássio sérico devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.4 e 5.2).

Utilização em doentes pediátricos de 6 a menos de 18 anos com compromisso hepático

Tal como nos adultos, o Valsartan Farmoz é contraindicado em doentes pediátricos com compromisso hepático grave, cirrose biliar e em doentes com colestase (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2). Existe pouca experiência clínica com Valsartan em doentes pediátricos com compromisso hepático ligeiro a moderado. A dose de valsartan não deve exceder os 80 mg nestes doentes.

Insuficiência cardíaca e enfarte do miocárdio recente em pediatria

Valsartan Farmoz não é recomendado no tratamento de insuficiência cardíaca, ou enfarte do miocárdio recente, em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Modo de administração

Valsartan Farmoz pode ser tomado fora das refeições e deve ser administrado com água.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso hepático grave, cirrose biliar e colestase.

Segundo e terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4 e 4.6).

O uso concomitante de Valsartan Farmoz e medicamentos contendo aliscireno em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal ($TFG < 60$ ml/min/ $1,73m^2$) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipercaliemia

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

Compromisso da função renal

Não existe atualmente qualquer experiência sobre a utilização segura em doentes com depuração de creatinina <10 ml/min, nem em doentes a fazer diálise. Por conseguinte, valsartan deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Não é necessário ajuste posológico em doentes com uma depuração de creatinina > 10 ml/min (ver secção 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, Valsartan Farmoz deve ser usado com precaução (ver secção 4.2 e 5.2).

Doentes com depleção de sódio e/ou do volume

Nos doentes com depleção grave de sódio e/ou do volume, nomeadamente nos doentes tratados com doses elevadas de diuréticos, pode ocorrer hipotensão

sintomática em casos raros após o início da terapêutica com Valsartan Farmoz. A depleção de sódio e/ou do volume deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Valsartan Farmoz, por exemplo, por redução da dose de diurético.

Estenose arterial renal

O uso seguro de Valsartan Farmoz ainda não foi estabelecido em doentes com estenose arterial renal bilateral, ou estenose de rim único.

A administração a curto prazo de Valsartan em doze doentes com hipertensão renovascular, secundária a estenose arterial renal unilateral, não induziu quaisquer alterações significativas da hemodinâmica renal, creatinina sérica, ou azoto da ureia sanguínea (BUN). Contudo, uma vez que outros agentes com efeito sobre o sistema renina-angiotensina podem aumentar a ureia sanguínea, e a creatinina sérica, de doentes com estenose arterial renal unilateral, recomenda-se a monitorização da função renal com doentes tratados com valsartan.

Transplante renal

Não há experiência sobre o uso seguro de Valsartan em doentes com transplante renal recente.

Hiperaldosteronismo primário

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

Estenose aórtica e da válvula mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

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

Gravidez

Os ARA não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar, o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secção 4.3 e 4.6).

Enfarte do miocárdio recente (apenas 40mg, 80 mg e 160 mg)

A associação de captopril e valsartan não demonstrou qualquer benefício clínico adicional, tendo aumentado o risco de acontecimentos adversos em comparação com o tratamento com as respetivas terapêuticas (ver secção 4.2 e 5.1). Por conseguinte, a associação de valsartan com um inibidor da ECA não é recomendada.

Deve ser tida precaução ao iniciar a terapêutica em doentes no pós-enfarte do miocárdio. A avaliação dos doentes no pós-enfarte do miocárdio deve incluir sempre a avaliação da função renal (ver secção 4.2).

O uso de Valsartan Farmoz em doentes no pós-enfarte do miocárdio resulta frequentemente em alguma redução na pressão arterial, mas a interrupção da terapêutica, devido a hipotensão sintomática continuada, não é geralmente necessária, desde que sejam seguidas as instruções de dose (ver secção 4.2).

Insuficiência cardíaca (apenas 40mg, 80 mg e 160 mg)

O risco de reações adversas, especialmente hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda), pode aumentar quando Valsartan Farmoz é usado em associação com um inibidor da ECA. Em doentes com insuficiência cardíaca, a associação tripla de um inibidor da ECA, um bloqueador beta e Valsartan Farmoz, não demonstrou qualquer benefício clínico (ver secção 5.1). Esta associação, aparentemente, aumenta o risco de acontecimentos adversos e é, portanto, não recomendada. A associação tripla de um inibidor da ECA, um antagonista dos recetores mineralcorticóides e valsartan, também não é recomendada. O uso destas associações deve estar sob supervisão de um especialista e sujeito a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial

Deverá ter-se precaução ao iniciar a terapêutica em doentes com insuficiência cardíaca. A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal (ver secção 4.2).

O uso de Valsartan Farmoz, em doentes com insuficiência cardíaca, geralmente resulta em alguma redução na pressão arterial, mas a descontinuação da terapêutica, devido a hipotensão sintomática contínua, geralmente não é necessária quando as instruções posológicas fornecidas são seguidas (ver secção 4.2).

Em doentes cuja função renal possa depender da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona - (por exemplo doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com inibidores da ECA tem sido associado com oligúria e/ou azotemia progressiva e, em casos raros, a insuficiência renal aguda e/ou morte. Como o valsartan é um antagonista dos recetores da angiotensina II, não pode ser excluído que o uso de Valsartan Farmoz pode ser associado com o compromisso da função renal.

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

Antecedentes de angioedema

Tem sido notificado angioedema, incluindo edema da laringe e da glote, provocando obstrução das vias respiratórias e/ou edema da face, lábios, faringe e/ou língua, em doentes tratados com valsartan; alguns destes doentes desenvolveram anteriormente angioedema com outros medicamentos, incluindo inibidores da ECA. A administração de Valsartan Farmoz deve ser imediatamente interrompida em doentes que desenvolvam angioedema, e não deve voltar a ser realizada (ver secção 4.8).

Outros quadros com estimulação do sistema renina-angiotensina (apenas 320 mg)

Em doentes cuja função renal possa depender da atividade do sistema renina-angiotensina - (por ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina tem sido associado a oligúria e/ou azotemia progressiva e, em casos raros, a insuficiência renal aguda e/ou morte. Como o valsartan é um antagonista da angiotensina II, não se pode excluir que o uso de Valsartan Farmoz possa estar associado a compromisso da função renal.

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

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

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

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

População pediátrica

Compromisso da função renal

A utilização em doentes pediátricos com uma depuração de creatinina <30 ml/min e em doentes pediátricos a fazer diálise não foi estudada, por conseguinte, valsartan não é recomendado nestes doentes. Não é necessário ajuste posológico em doentes pediátricos com uma depuração de creatinina > 30 ml/min (ver secções 4.2 e 5.2). A função renal e o potássio sérico devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com valsartan. Isto aplica-se particularmente quando o valsartan é administrado na presença de outras perturbações (febre, desidratação) que podem afetar a função renal.

Compromisso hepático

Tal como nos adultos, o Valsartan Farmoz é contraindicado em doentes pediátricos com compromisso hepático grave, cirrose biliar e em doentes com colestase (ver secções 4.3 e 5.2). Existe pouca experiência clínica com Valsartan em doentes pediátricos com compromisso hepático ligeiro a moderado. A dose de valsartan não deve exceder os 80 mg nestes doentes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Duplo bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) com ARA, inibidores da ECA, ou aliscireno

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

Utilização concomitante não recomendada

Lítio

Foram relatados aumentos reversíveis das concentrações séricas do lítio e da toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, ou antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo Valsartan. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio. Se está a tomar também algum

diurético, o risco de toxicidade de lítio pode presumivelmente ser aumentada ainda mais.

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

Cuidado necessário com utilização concomitante

Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico > 3 g/dia), e AINEs não seletivos. Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com AINEs, pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensor. Adicionalmente, a utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs pode levar a um aumento do risco de degradação da função renal e a um aumento no potássio sérico. Assim, recomenda-se a monitorização da função renal no início do tratamento, bem como a hidratação adequada do doente.

Transportadores

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

Outros

Nos estudos de interações medicamentosas com valsartan, não foram observadas quaisquer interações clinicamente significativas com valsartan ou com qualquer um dos fármacos seguintes: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida.

População pediátrica

Na hipertensão em crianças e adolescentes, onde as anomalias renais subjacentes são frequentes, recomenda-se precaução com a utilização concomitante de valsartan e outras substâncias inibidoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que podem aumentar o potássio sérico. A função renal e o potássio sérico devem ser cuidadosamente monitorizados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade, após a exposição aos inibidores da ECA durante o 1º trimestre de gravidez, não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados, relativos ao risco associado aos antagonistas

dos recetores da angiotensina (ARA), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar, a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas, cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia); ver também secção 5.3 "Dados de segurança pré-clínica.

No caso de a exposição a ARA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a ARA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de valsartan durante o aleitamento, a terapêutica com Valsartan Farmoz não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou lactentes pré-termo.

Fertilidade

Valsartan não teve efeitos adversos sobre o desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas com doses orais até 200 mg/kg/dia. Esta dose é 6 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente com 60 kg).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos clínicos controlados realizados em doentes adultos com hipertensão, a incidência geral de reações adversas medicamentosas (RAMs) foi comparável ao placebo e é coerente com a farmacologia de valsartan. A incidência de RAMs não pareceu estar relacionada com a dose ou duração do tratamento e também não mostrou qualquer associação com género, idade ou raça.

As RAMs notificadas de estudos clínicos, experiência pós-comercialização e resultados laboratoriais, estão listadas a seguir de acordo com a classe de sistema de órgãos.

Reações Adversas Medicamentosas

As reações adversas medicamentosas estão ordenadas por frequência, primeiro as mais frequentes, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$);

frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

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

Relativamente a todas as RAMs relatadas da experiência pós-comercialização e resultados laboratoriais, não é possível aplicar qualquer frequência de RAM, pelo que a sua frequência vem indicada como "desconhecida".

Hipertensão

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecida	Diminuição na hemoglobina, Diminuição do hematócrito, Neutropenia, Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Desconhecida	Hipersensibilidade, incluindo doença do soro
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Desconhecida	Aumento do potássio sérico, Hiponatremia
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes	Vertigens
Vasculopatias	
Desconhecida	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Tosse
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes	Dor abdominal
Afeções hepatobiliares	
Desconhecida	Elevação dos valores da função hepática incluindo aumento da bilirrubina sérica
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Desconhecida	Angioedema, Dermatite bolhosa, Erupção cutânea, Prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Desconhecida	Mialgia
Doenças renais e urinárias	
Desconhecida	Insuficiência e compromisso renal, Elevação da creatinina sérica
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes	Fadiga

População pediátrica

Hipertensão

O efeito anti-hipertensor de valsartan foi avaliado em dois ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação (cada um seguido por um período de extensão ou estudo) e um estudo sem ocultação. Estes estudos incluíram 711 doentes pediátricos de 6 a menos de 18 anos de idade com e sem insuficiência renal crónica (IRC), dos

quais 560 doentes receberam valsartan. Com exceção de casos isolados de distúrbios gastrointestinais (tais como dor abdominal, náuseas, vômitos) e tonturas, não foram identificadas diferenças relevantes em relação ao tipo, frequência e gravidade das reações adversas entre o perfil de segurança para os doentes pediátricos de 6 a menos de 18 anos de idade e o anteriormente notificado para os doentes adultos.

A avaliação neurocognitiva e do desenvolvimento dos doentes pediátricos de 6 a 16 anos de idade revelou não existir em geral impacto adverso clinicamente relevante após tratamento com valsartan com duração até um ano.

Foi realizada uma análise conjunta de 560 doentes hipertensos pediátricos (com idades entre 6-17 anos) que receberam valsartan em monoterapia [n = 483] ou terapêutica anti-hipertensora combinada, incluindo valsartan [n=77]. Dos 560 doentes, 85 (15,2%) apresentaram IRC (TFG basal <90 mL/min/1,73 m²). No geral, 45 (8,0%) doentes descontinuaram um estudo devido a reações adversas. No geral, 111 (19,8%) doentes apresentaram uma reação adversa medicamentosa (RAM), tendo sido a dor de cabeça (5,4%), tonturas (2,3%) e hipercaliemia (2,3%) as mais frequentes. Em doentes com IRC, as RAMs mais frequentes foram hipercaliemia (12,9%), cefaleia (7,1%), aumento da creatinina no sangue (5,9%) e hipotensão (4,7%). Em doentes sem IRC, as RAMs mais frequentes foram dor de cabeça (5,1%) e tonturas (2,7%). As RAMs foram observadas com maior frequência em doentes que receberam valsartan em combinação com outros medicamentos anti-hipertensores do que com o valsartan isoladamente. O efeito anti-hipertensor de valsartan em crianças de 1 a menos de 6 anos de idade foi avaliado em três estudos clínicos aleatorizados, em dupla ocultação (cada um seguido por um período de extensão). No primeiro estudo em 90 crianças de 1 a menos de 6 anos, foram observadas duas mortes e casos isolados de fortes elevações das transaminases hepáticas. Estes casos ocorreram numa população com comorbilidades significativas. Não foi estabelecida uma relação causal com o valsartan. Nos dois estudos subsequentes em que foram aleatorizadas 202 crianças de 1 a menos de 6 anos de idade, não ocorreram mortes nem elevações significativas das transaminases com o tratamento com valsartan.

Numa análise conjunta dos dois estudos subsequentes em 202 crianças hipertensas (com idade entre 1 a menos de 6 anos), todos os doentes receberam valsartan em monoterapia nos períodos de dupla ocultação (excluindo o período de suspensão do placebo). Destes, 186 doentes continuaram no estudo de extensão ou no período aberto. Dos 202 doentes, 33 (16,3%) tinham IRC (TFG basal <90 ml / min). No período de dupla ocultação, dois doentes (1%) descontinuaram devido a um evento adverso e no período aberto ou de extensão quatro doentes (2,1%) descontinuaram devido a um evento adverso. No período de dupla ocultação, 13 (7,0%) doentes apresentaram pelo menos uma RAM. As RAMs mais frequentes foram vômitos n = 3 (1,6%) e diarreia n = 2 (1,1%). Houve uma RAM (diarreia) no grupo com IRC. No período aberto, 5,4% dos doentes (10/186) apresentaram pelo menos uma RAM. A RAM mais frequente foi a diminuição do apetite, notificada por dois doentes (1,1%). Tanto no período de dupla ocultação, quanto no período aberto, foi notificada hipercaliemia para um doente em cada período. Não houve casos de hipotensão ou tonturas nos períodos de dupla ocultação ou aberto.

A hipercaliemia foi mais frequentemente observada em crianças e adolescentes de 1 a menos de 18 anos com insuficiência renal crónica subjacente (IRC). O risco de

hipercaliemia pode ser maior em crianças de 1 a 5 anos em comparação com crianças de 6 a menos de 18 anos.

O perfil de segurança visto em estudos clínicos controlados em doentes adultos no pós-enfarte do miocárdio, e/ou com insuficiência cardíaca, varia em relação ao perfil de segurança geral visto em doentes hipertensos. Tal pode estar relacionado com a doença subjacente dos doentes. As RAMs que ocorreram em doentes adultos no pós-enfarte do miocárdio, e/ou doentes com insuficiência cardíaca, estão listadas abaixo:

Pós-enfarte do miocárdio e/ou insuficiência cardíaca (estudado apenas em doentes adultos)

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecida	Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Desconhecida	Hipersensibilidade incluindo doença do soro
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Pouco frequentes	Hipercaliemia
Desconhecida	Aumento do potássio sérico, Hiponatremia
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Tonturas, Tontura postural
Pouco frequentes	Síncope, Cefaleia
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes	Vertigens
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Insuficiência cardíaca.
Vasculopatias	
Frequentes	Hipotensão, Hipotensão ortostática
Desconhecida	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Tosse
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes	Náuseas, Diarreia
Afeções hepatobiliares	
Desconhecida	Elevação dos valores da função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	Angioedema
Desconhecida	Dermatite bolhosa, Erupção cutânea, Prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Desconhecida	Mialgia
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Compromisso e insuficiência renal
Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda, Elevação da creatinina sérica
Desconhecida	Aumento do azoto ureico no sangue
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes	Astenia, Fadiga

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Uma sobredosagem com Valsartan Farmoz pode resultar em hipotensão acentuada, que poderá levar a um nível deprimido de consciência, colapso circulatório e/ou choque.

Tratamento

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

Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em decúbito e deverá ser iniciada a correção de volume sanguíneo.

É pouco provável que valsartan seja eliminado por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.2. Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Antagonistas dos recetores da angiotensina, Código ATC: C09CA03

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

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

Hipertensão (apenas 80 mg, 160 mg e 320 mg)

A administração de valsartan, a doentes com resultados de hipertensão, provoca uma redução da pressão arterial sem afetar a frequência cardíaca.

Na maioria dos doentes, após a administração de uma dose oral única, o início da atividade anti-hipertensora ocorre no intervalo de 2 horas, atingindo-se a redução máxima da pressão arterial no intervalo de 4-6 horas. O efeito anti-hipertensor persiste ao longo de 24 horas após a administração. Durante a administração de doses repetidas, o efeito hipertensor está substancialmente presente no espaço de 2 semanas e os efeitos máximos são obtidos no espaço de 4 semanas, mantendo-se durante o tratamento prolongado. Quando em associação com hidroclorotiazida, obtém-se uma redução adicional significativa na pressão arterial.

A interrupção súbita de valsartan não foi associada a hipertensão arterial de resalto ou a outros acontecimentos adversos clínicos.

Em doentes hipertensos com diabetes tipo 2 e microalbuminúria, o valsartan mostrou diminuir a excreção urinária de albumina. O estudo MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) avaliou a redução na excreção urinária de albumina (UAE) com valsartan (80-160 mg/uma vez por dia) versus amlodipina (5-10 mg/uma vez por dia), em 332 doentes com diabetes tipo 2 (idade média: 58 anos; 265 homens) com microalbuminúria (valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipina: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), pressão arterial normal ou alta e com função renal conservada (creatinina plasmática $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Às 24 semanas, a UAE baixou ($p < 0,001$) em 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% IC: -40,4 a -19,1) com valsartan e cerca de 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% IC: -5,6 a 14,9) com amlodipina, apesar de taxas semelhantes de redução da pressão arterial em ambos os grupos.

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

Enfarte do miocárdio recente (apenas 40 mg, 80 mg e 160 mg)

O ensaio VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) foi um estudo aleatorizado, controlado, multinacional, em dupla ocultação, em 14 703 doentes com enfarte agudo do miocárdio e sinais, sintomas ou evidência radiológica de insuficiência cardíaca congestiva e/ou evidência de disfunção sistólica ventricular esquerda (manifestada como uma fração de ejeção $\leq 40\%$ por ventriculografia de radionuclídeos ou $\leq 35\%$ por ecocardiografia ou angiografia ventricular de contraste). Os doentes foram aleatorizados no intervalo de 12 horas a 10 dias após o início dos sintomas de enfarte do miocárdio para valsartan, captopril ou a associação de ambos. A duração média do tratamento foi de dois anos. O objetivo primário foi a altura para mortalidade por todas as causas.

O valsartan foi tão eficaz como o captopril na redução da mortalidade por todas as causas após enfarte do miocárdio. A mortalidade por todas as causas foi semelhante nos grupos valsartan (19,9%), captopril (19,5%) e valsartan + captopril (19,3%). Associar valsartan com captopril não resultou em benefício relativamente ao captopril isoladamente. Não se verificaram diferenças entre valsartan e captopril na mortalidade por todas as causas com base na idade, género, raça, terapêuticas basais ou doença subjacente. O valsartan foi também eficaz a prolongar o tempo e reduzir a mortalidade cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, paragem cardíaca com ressuscitação e AVC não fatal (segundo objetivo composto).

O perfil de segurança de valsartan foi coerente com o percurso clínico de doentes tratados no cenário pós-enfarte do miocárdio. Relativamente à função renal, foi observado o aumento para o dobro da creatinina sérica em 4,2% dos doentes tratados com valsartan, 4,8% dos doentes tratados com valsartan+captopril, e 3,4% dos doentes tratados com captopril. As interrupções provocadas por vários tipos de disfunção renal ocorreram em 1,1% de doentes tratados com valsartan, 1,3% de doentes tratados com valsartan+captopril e 0,8% de doentes tratados com captopril. Deverá incluir-se uma avaliação da função renal na avaliação de doentes no pós-enfarte do miocárdio.

Não se verificaram diferenças na mortalidade por todas as causas, mortalidade ou morbidade cardiovascular, quando se administraram bloqueadores-beta juntamente com a associação de valsartan+captopril, valsartan isoladamente ou captopril isoladamente. Independente do tratamento, a mortalidade foi inferior no grupo de doentes tratados com um bloqueador-beta, sugerindo que o conhecido benefício dos bloqueadores-beta nesta população foi mantido neste ensaio.

Insuficiência cardíaca (apenas 40 mg, 80 mg e 160 mg)

Val-HeFT foi um ensaio clínico aleatorizado, controlado, multinacional, de valsartan em comparação com placebo na morbidade e mortalidade em 5010 doentes, com insuficiência cardíaca das classes II (62%), III (36%) e IV (2%) da NYHA, a receber a terapêutica convencional com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF) $<40\%$ e diâmetro diastólico interno ventricular esquerdo (LVIDD) $>2,9$ cm/m². A terapêutica de base incluiu inibidores da ECA (93%), diuréticos (86%), digoxina (67%) e bloqueadores-beta (36%). A duração média do seguimento foi de aproximadamente dois anos. A dose diária média de valsartan no Val-HeFT foi de 254 mg. O estudo teve dois objetivos principais: a mortalidade por todas as causas (tempo de sobrevivência) e a mortalidade composta e a morbidade por insuficiência cardíaca (tempo até ao primeiro evento mórbido), definida como morte, morte súbita com reanimação, hospitalização por insuficiência cardíaca ou administração de agentes vasodilatadores ou inotrópicos intravenosos, durante quatro horas ou mais sem hospitalização.

A mortalidade por todas as causas foi semelhante ($p=NS$) nos grupos de valsartan (19,7%) e de placebo (19,4%). O principal benefício foi uma redução de 27,5% (95% IC: 17 a 37%) no risco para o tempo até à primeira hospitalização por insuficiência cardíaca (13,9% vs. 18,5%). Resultados que pareciam favorecer o placebo (mortalidade e morbidade composta foi 21,9% no placebo vs. 25,4% no grupo de valsartan) foram observados nos doentes a receber a associação tripla de um inibidor da ECA, um bloqueador-beta e valsartan.

Num subgrupo de doentes que não estavam a tomar um inibidor da ECA ($n=366$), os benefícios de morbidade foram superiores. Neste subgrupo, a mortalidade por todas as causas baixou significativamente com valsartan, comparativamente com placebo em 33% (95% IC: -6% a 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) e o risco de mortalidade e morbidade composta baixou significativamente em 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

Em doentes a receber um inibidor da ECA sem um bloqueador-beta, a mortalidade por todas as causas foi semelhante ($p=NS$) nos grupos de valsartan (21,8%) e placebo (22,5%). O risco de mortalidade e morbidade composta baixou significativamente em 18,3% (95% IC: 8% a 28%) com valsartan comparativamente com placebo (31,0% vs. 36,3%).

Na população geral do estudo Val-HeFT, os doentes tratados com valsartan apresentaram uma melhoria significativa na classe da NYHA e nos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, incluindo dispneia, fadiga, edema e fevres, quando comparados com o placebo. Os doentes tratados com valsartan tiveram uma melhor qualidade de vida, tal como demonstrado pela mudança na pontuação na escala Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life a partir do valor basal até ao objetivo, do que o placebo. A fração de ejeção, nos doentes tratados com valsartan, foi significativamente aumentada, e o diâmetro diastólico interno ventricular esquerdo, significativamente reduzido, desde o valor basal até ao objetivo, em comparação com o placebo.

Outro: duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

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

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

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

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

O estudo ALTITUDE ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos

recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular, ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo, e os acontecimentos adversos, e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal), foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

População pediátrica

Hipertensão

O efeito anti-hipertensor de valsartan foi avaliado em quatro estudos aleatorizados, em dupla ocultação, em 561 doentes pediátricos, de 6 a menos de 18 anos de idade, e 165 doentes pediátricos, de 1 a 6 anos de idade. Afeções renais e urinárias e obesidade foram as condições médicas subjacentes mais frequentes que potencialmente contribuíram para a hipertensão nas crianças envolvidas nestes estudos.

Experiência clínica em crianças com 6 anos de idade ou mais

Num estudo clínico envolvendo 261 doentes pediátricos hipertensos, de 6 a 16 anos de idade, os doentes com peso <35 kg receberam 10, 40 ou 80 mg de valsartan em comprimidos diariamente (dose baixa, média e alta), e os doentes com ≥ 35 kg receberam 20, 80 e 160 mg de valsartan em comprimidos diariamente (dose baixa, média e alta). Ao fim de 2 semanas, o valsartan reduziu a pressão arterial sistólica e diastólica de forma dependente da dose. No total, os três níveis de dose de valsartan (baixo, médio e alto) reduziram significativamente a pressão arterial sistólica, respetivamente, em 8, 10, 12 mmHg relativamente aos valores iniciais. Os doentes voltaram a ser aleatorizados para continuarem a receber a mesma dose de valsartan ou para mudarem para placebo. Nos doentes que continuaram a receber as doses média e alta de valsartan, a pressão arterial sistólica no vale era -4 e -7 mmHg mais baixa do que nos doentes que receberam o tratamento com placebo. Nos doentes a receber a dose mais baixa de valsartan, a pressão arterial sistólica no vale foi semelhante à dos doentes que receberam o tratamento com placebo. Globalmente, o efeito anti-hipertensor dependente da dose de valsartan foi consistente em todos os subgrupos demográficos.

Num segundo estudo clínico envolvendo 300 doentes pediátricos hipertensos, de 6 a menos de 18 anos de idade, os doentes elegíveis foram aleatorizados para receber comprimidos de valsartan ou enalapril durante 12 semanas. As crianças com peso entre ≥ 18 kg e <35 kg receberam 80 mg de valsartan ou 10 mg de enalapril, as com peso entre ≥ 35 kg e <80 kg receberam 160 mg de valsartan ou 20 mg de enalapril, as com ≥ 80 kg receberam 320 mg de valsartan ou 40 mg de enalapril. As reduções na pressão arterial sistólica foram comparáveis em doentes que receberam valsartan (15 mmHg) e enalapril (14 mmHg) (valor p-não inferioridade <0,0001). Observaram-se resultados consistentes nas reduções de pressão arterial diastólica com reduções de 9,1 mmHg e 8,5 mmHg com valsartan e enalapril, respetivamente.

Num terceiro estudo clínico sem ocultação, envolvendo 150 doentes hipertensos pediátricos de 6 a 17 anos de idade, os doentes elegíveis (PA sistólica \geq percentil 95 para idade, género e estatura) receberam valsartan durante 18 meses para avaliar a segurança e tolerabilidade. Dos 150 doentes que participaram neste estudo, 41

doentes também receberam medicação anti-hipertensora concomitante. As doses iniciais e de manutenção foram determinadas com base nas categorias de peso dos doentes. Doentes com peso ≥ 18 e < 35 kg, ≥ 35 e < 80 kg e ≥ 80 e < 160 kg receberam 40 mg, 80 mg e 160 mg e as doses foram tituladas para 80 mg, 160 mg e 320 mg, respetivamente, após uma semana. Metade dos doentes envolvidos (50,0%, n = 75) apresentava IRC tendo 29,3% (44) dos doentes doença renal crónica de estágio 2 (TFG 60 - 89 mL / min / 1,73m²) ou estágio 3 (TFG 30-59 mL / Min / 1,73m²). As reduções médias da pressão arterial sistólica foram de 14,9 mmHg em todos os doentes (133,5 mmHg de linha de base), 18,4 mmHg em doentes com IRC (131,9 mmHg de linha de base) e 11,5 mmHg em doentes sem IRC (linha de base 135,1 mmHg). A percentagem de doentes que atingiram o controlo geral da PA (pressão arterial sistólica e diastólica < percentil 95) foi ligeiramente maior no grupo IRC (79,5%) em comparação com o grupo não- IRC (72,2%).

Experiência clínica em crianças com menos de 6 anos de idade

Foram realizados três estudos clínicos com 291 doentes de 1 a 5 anos de idade. Nestes estudos não foram incluídas crianças com menos de 1 ano de idade. No primeiro estudo, com 90 doentes não foi demonstrada uma resposta à dose mas no segundo estudo com 75 doentes, doses mais elevadas de valsartan estiveram associadas a maiores reduções da pressão arterial.

O terceiro estudo foi um estudo aleatorizado com dupla ocultação de 6 semanas para avaliar a resposta à dose de valsartan em 126 crianças de 1 a 5 anos de idade com hipertensão, com ou sem IRC aleatorizada para 0,25 mg/kg ou 4 mg/kg de peso corporal. Relativamente ao objetivo do estudo, a redução na pressão arterial sistólica média (PASM)/pressão arterial diastólica média (PADM) com valsartan 4,0 mg/kg em comparação com valsartan 0,25mg/kg foi 8,5/6,8 mmHg vs. 4,1/0,3 mmHg, respetivamente; (p = 0,0157 / p <0,0001). Da mesma forma, o subgrupo IRC também mostrou reduções na PASM/PADM com valsartan 4,0 mg/kg em comparação com 0,25 mg/kg (9,2 / 6,5 mmHg vs 1,2 / +1,3 mmHg).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com valsartan em todos os subgrupos da população pediátrica na insuficiência cardíaca e insuficiência cardíaca após enfarte do miocárdio recente. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

Após a administração oral de valsartan isoladamente, o pico das concentrações plasmáticas de valsartan é atingido em 2–4 horas, com comprimidos, e em 1–2 horas, com a formulação em solução. A biodisponibilidade média absoluta é de 23% e 39% com comprimidos e com a formulação em solução, respetivamente. A exposição sistémica e o pico de concentração plasmática de valsartan são cerca de 1,7 vezes e 2,2 vezes superiores com a solução em comparação com os comprimidos.

A alimentação diminui a exposição (conforme medida pela AUC) ao valsartan em cerca de 40% e a concentração plasmática máxima (C_{máx}) em cerca de 50%, embora a partir das 8 h, as concentrações plasmáticas de valsartan após administração sejam semelhantes para os grupos alimentados e em jejum. Esta redução na AUC não é, contudo, acompanhada por uma redução clinicamente

significativa no efeito terapêutico e o valsartan pode, por conseguinte, ser administrado com ou sem ingestão de alimentos.

Distribuição:

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

Biotransformação:

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

Eliminação:

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

Em doentes com insuficiência cardíaca (apenas 40 mg, 80 mg e 160 mg):

O tempo médio até à concentração máxima e o tempo de semivida de eliminação do valsartan nos doentes com insuficiência cardíaca são semelhantes aos observados nos voluntários saudáveis. Os valores de AUC e C_{\max} de valsartan são quase proporcionais ao aumento da dose ao longo do intervalo de doses clínicas (40 mg a 160 mg, duas vezes por dia). O fator de acumulação médio é de cerca de 1,7. A depuração aparente do valsartan, após a administração oral, é de cerca de 4,5 l/h. A idade não afeta a depuração aparente nos doentes com insuficiência cardíaca.

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso da função renal

Conforme seria de esperar num composto em que a depuração renal perfaz apenas 30% da depuração plasmática total, não foi observada qualquer correlação entre a função renal e a exposição sistémica a valsartan. O ajuste posológico não se torna, deste modo, necessário em doentes com compromisso renal (depuração de creatinina > 10 ml/min). Não existe atualmente qualquer experiência sobre a utilização segura em doentes com depuração de creatinina < 10 ml/min, nem em doentes a fazer diálise. Por conseguinte, valsartan deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 4.2 e 4.4).

O valsartan apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas e é pouco provável que seja eliminado através de diálise.

Compromisso hepático

Cerca de 70% da dose absorvida é eliminada na bÍlis, essencialmente na forma inalterada. Valsartan não passa por qualquer biotransformação digna de registo. Observou-se um duplicar da exposição (AUC) em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, em comparação com indivíduos saudáveis. Contudo, não foi observada correlação entre a concentração plasmática de valsartan e o grau de disfunção hepática. Valsartan Farmoz não foi estudado em doentes com disfunção hepática grave (ver secção 4.2, 4.3 e 4.4).

População pediátrica

Num estudo em 26 doentes hipertensos pediátricos (de 1 a 16 anos de idade), a quem foi administrada uma dose única de uma suspensão de valsartan (média: 0,9 a 2 mg/kg, com uma dose máxima de 80 mg), a depuração (litros/h/kg) de valsartan foi comparável em todas as idades de 1 aos 16 anos e semelhante à dos adultos a receber a mesma formulação (consulte as informações de Absorção na secção 5.2).

Compromisso da função renal

A utilização em doentes pediátricos com depuração de creatinina <30 ml/min, e em doentes pediátricos a fazer diálise, não foi estudada. Por conseguinte, o valsartan não é recomendado nestes doentes. Não é necessário ajuste posológico em doentes pediátricos com uma depuração de creatinina >30 ml/min. A função renal e o potássio sérico devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam qualquer risco especial para o ser humano, estes foram baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dosagem repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

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

Em estudos não clínicos de segurança, doses elevadas de valsartan (200 a 600 mg/kg de peso corporal) provocaram em ratos a redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito) e a evidência de alterações hemodinâmicas renais (ureia plasmática levemente aumentada e hiperplasia tubular renal e basofilia nos machos). Estas doses em ratos (200 a 600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 6 e 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em macacos saguís com doses similares as alterações foram similares, apesar de apresentarem maior gravidade, particularmente nos rins, onde as alterações evoluíram para nefropatia, que incluiu aumento de ureia e creatinina. Foram também verificadas, em ambas as espécies, hipertrofia das células renais justaglomerulares. Considerou-se que todas as alterações foram causadas pela ação farmacológica de valsartan, o qual produz uma hipotensão prolongada, particularmente nos macacos saguís. Para doses terapêuticas de valsartan no ser

humano, a hipertrofia das células renais justaglomerulares parece não ter qualquer relevância.

População pediátrica

A administração oral diária a ratos recém-nascidos/juvenis (desde o dia 7 pós-natal ao dia 70 pós-natal) de valsartan com doses tão baixas quanto 1 mg/kg/dia (cerca de 10-35% da dose pediátrica máxima recomendada de 4 mg/kg/dia numa base de exposição sistémica) provocou lesões renais irreversíveis e persistentes. Estes efeitos acima mencionados representam um efeito farmacológico exagerado esperado com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com bloqueadores dos recetores tipo 1 da angiotensina II; estes efeitos são observáveis se os ratos forem tratados durante os primeiros 13 dias de vida. Este período coincide com 36 semanas de gestação em seres humanos, o que poderia ocasionalmente prolongar-se até 44 semanas após a conceção em seres humanos. Os ratos, no estudo com valsartan em juvenis, foram tratados até ao dia 70, e os efeitos na maturação renal (4-6 semanas pós-natal) não podem ser excluídos. A maturação renal funcional é um processo contínuo durante o primeiro ano de vida em seres humanos. Consequentemente, não pode ser excluída uma relevância clínica em crianças <1 ano de idade, enquanto os dados pré-clínicos não indicam uma questão de segurança em crianças com mais de 1 ano de idade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

[40 mg e 80 mg]

Núcleo do comprimido:
Celulose microcristalina
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose 2910 (6 cps)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 8000
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

[160 mg e 320 mg]

Núcleo do comprimido:
Celulose microcristalina
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose 2910 (6 cps)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 8000
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de 7, 10, 14, 28, 56, 60, 98 e 280 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz- Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande nº 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5445366 - 14 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blister

Nº de registo: 5445374 - 56 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blister

Nº de registo: 5568522 - 14 comprimidos revestidos por película, 80 mg, blister

Nº de registo: 5445408 - 28 comprimidos revestidos por película, 80 mg, blister

Nº de registo: 5445416 - 56 comprimidos revestidos por película, 80 mg, blister

Nº de registo: 5568530 - 14 comprimidos revestidos por película, 160 mg, blister

Nº de registo: 5445424 - 28 comprimidos revestidos por película, 160 mg, blister

Nº de registo: 5445432 - 56 comprimidos revestidos por película, 160 mg, blister

Nº de registo: 5568548 - 14 comprimidos revestidos por película, 320 mg, blister

Nº de registo: 5545440 - 28 comprimidos revestidos por película, 320 mg, blister

Nº de registo: 5568555 - 56 comprimidos revestidos por película, 320 mg, blister

APROVADO EM 16-09-2022 INFARMED

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

Data da primeira autorização: 29 de fevereiro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO