



## MODELO DE BULA

---

# BRATOR H

**valsartana + hidroclorotiazida**

---

### I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: **BRATOR H**

Nome genérico: **valsartana + hidroclorotiazida**

### APRESENTAÇÕES

**BRATOR H (valsartana + hidroclorotiazida) 80 mg + 12,5 mg:** embalagens com 10, 14, 28 ou 30 comprimidos revestidos.

**BRATOR H (valsartana + hidroclorotiazida) 160 mg + 12,5 mg:** embalagens com 10, 14, 28 ou 30 comprimidos revestidos.

**BRATOR H (valsartana + hidroclorotiazida) 160 mg + 25 mg:** embalagens com 10, 14, 28 ou 30 comprimidos revestidos.

**BRATOR H (valsartana + hidroclorotiazida) 320 mg + 12,5 mg:** embalagens com 10, 14, 28 ou 30 comprimidos revestidos.

**BRATOR H (valsartana + hidroclorotiazida) 320 mg + 25 mg:** embalagens com 10, 14, 28 ou 30 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO:

**Cada comprimido revestido de BRATOR H (valsartana + hidroclorotiazida) 80 mg + 12,5 mg contém:**

valsartana.....	80 mg
hidroclorotiazida.....	12,5 mg



Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, talco, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, álcool isopropílico, cloreto de metileno.

**Cada comprimido revestido de BRATOR H (valsartana + hidroclorotiazida) 160 mg + 12,5 mg contém:**

valsartana.....	160 mg
hidroclorotiazida.....	12,5 mg

Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, talco, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro vermelho, álcool isopropílico, cloreto de metileno.

**Cada comprimido revestido de BRATOR H (valsartana + hidroclorotiazida) 160 mg + 25 mg contém:**

valsartana.....	160 mg
hidroclorotiazida.....	25 mg

Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, talco, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo, álcool isopropílico, cloreto de metileno.

**Cada comprimido revestido de BRATOR H (valsartana + hidroclorotiazida) 320 mg + 12,5 mg contém:**

valsartana.....	320 mg
hidroclorotiazida.....	12,5 mg

Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, talco, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro vermelho, álcool isopropílico, cloreto de metileno.

**Cada comprimido revestido de BRATOR H (valsartana + hidroclorotiazida) 320 mg + 25 mg contém:**

Valsartana.....	320 mg
Hidroclorotiazida.....	25 mg

Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, talco, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, álcool isopropílico, cloreto de metileno.



## **II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

### **1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) é indicado para o tratamento da pressão alta.

Uma vez que a monoterapia inicial apresenta eficácia em apenas 40% a 50% dos casos, o uso de fármacos anti-hipertensivos em associações pode ser considerado como um tratamento alternativo nos casos em que o efeito anti-hipertensivo do tratamento com apenas um dos dois fármacos não seja suficiente.

### **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) possui os princípios ativos valsartana e hidroclorotiazida, que atuam no tratamento da pressão alta.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Seu médico deve ser informado caso você apresente doença renal ou hepática. Este medicamento não é indicado para pacientes que possuem alergia à valsartana, hidroclorotiazida ou qualquer um dos componentes da formulação. É contraindicado também durante a gravidez e amamentação.

**Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.**

### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

O paciente deve observar suas reações ao dirigir veículos, operar máquinas ou realizar outras atividades que requeiram atenção, pois assim como outros medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão, a associação valsartana + hidroclorotiazida pode provocar em alguns pacientes efeitos como tontura ou desmaio.

Caso ocorra confirmação de gravidez, o uso deste medicamento deve ser imediatamente interrompido. A utilização de valsartana + hidroclorotiazida durante a gestação pode provocar danos graves ao feto. Assim como não deve ser utilizado durante a amamentação. Seu médico deve ser informado imediatamente caso surja forte suspeita ou confirmação de gravidez. O uso deste medicamento não deve ser interrompido sem antes consultar um médico. Seu médico deve ser informado caso esteja amamentando.



*Interações medicamentosas:*

Seu médico deve estar ciente sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Informe ainda se você estiver utilizando qualquer medicamento para pressão alta, principalmente diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) deve ser armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegido da umidade.

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

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

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) 80 mg + 12,5 mg: Comprimido revestido com coloração branca a quase branca, formato oval, biconvexo, borda chanfrada, com marcação "1071" em um dos lados e plano do outro.

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) 160 mg + 12,5 mg: Comprimido revestido com coloração rosa, formato oval, biconvexo, borda chanfrada com marcação "1072" em um dos lados e plano do outro.

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) 160 mg + 25 mg: Comprimido revestido com coloração amarela, formato oval, biconvexo, borda chanfrada e sulcado em ambos os lados

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) 320 mg + 12,5 mg: Comprimido revestido com coloração rosa, formato oval, biconvexo, borda chanfrada com marcação "1074" em um dos lados e plano do outro.



**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) 320 mg + 25 mg: Comprimido revestido com coloração branca a quase branca, formato oval, biconvexo, borda chanfrada, com sulco um dos lados e plano do outro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

É importante lembrar que a hipertensão não apresenta normalmente sintomas e que este medicamento serve para manter a pressão arterial dentro dos limites da normalidade. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. **BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) deve ser administrado preferencialmente no período da manhã com o auxílio de um líquido. Pode ser administrado com ou sem alimentos.

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) também pode ser administrado a pacientes idosos (acima de 65 anos).

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.**

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Caso você se esqueça de tomar uma dose, retorne ao seu esquema de tratamento normalmente e não tome dois comprimidos de uma única vez (não tome a dose dobrada).



**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Seu médico deve ser informado caso surjam reações desagradáveis. Como qualquer outro medicamento, **BRATOR H** (valsartana + hidrocortizida) pode provocar reações indesejáveis em alguns pacientes. Algumas dessas reações podem ser semelhantes com os sintomas provocados pela sua condição médica específica; outras reações podem não ser adversas e não estarem relacionadas ao seu tratamento.

Podem surgir algumas reações raras ou muito raras e que podem ser sérias: inflamação na garganta; febre ou tremores (sinais de distúrbio sanguíneo); pele ou olhos com coloração amarela (icterícia); dormência ou formigamento nas mãos, pés ou lábios; sangramento ou manchas roxas na pele incomuns (sinais de trombocitopenia); visão borrada; batimento cardíaco irregular; dor abdominal com náusea, vômito ou febre (sinais de pancreatite); inflamação dos vasos com ou sem a presença de dor (sinal de vasculite necrotizante); erupção na pele com bolhas; problemas respiratórios (sinais de pneumonite e edema pulmonar); reações alérgicas (inchaço na face, lábios, pálpebras); funcionamento prejudicado dos rins (insuficiência renal); ansiedade; sonolência e boca seca.

Seu médico deve ser informado imediatamente caso você apresente alguma dessas reações.

Podem ocorrer outras possíveis reações desagradáveis: dor de cabeça; tontura ao se levantar a partir da posição sentada ou deitada; desmaio; distúrbios estomacais; fraqueza ou cansaço incomum (podendo ser considerado em algumas situações como sinal de perda de potássio); perda do apetite; erupção na pele ou coceira; aumento da sensibilidade da pele à luz solar; dor muscular; dificuldade em alcançar a ereção ou perda do interesse sexual; vômito, náusea; diarreia; dor nas costas ou no estômago; constipação; dor nas juntas; sintomas de resfriado e gripe; tosse seca; vertigem (sensação de rotação); erupção na pele e distúrbio do sono.

Seu médico deve ser informado caso você apresente alguma dessas reações com grave intensidade.

Verifique com seu médico caso você apresente alguma reação que não tenha sido descrita acima.



**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

A ingestão de valsartana em quantidade elevada pode provocar uma acentuada diminuição da pressão arterial que pode levar a uma depressão do nível de consciência, colapso do sistema circulatório e/ou choque. É necessário induzir o vômito caso a ingestão tenha sido recente, caso contrário, o tratamento usual seria uma infusão intravenosa de solução salina fisiológica.

Hemodiálise não é capaz de remover a valsartana, devido a forte ligação com as proteínas plasmáticas; entretanto, a depuração da hidroclorotiazida é aumentada através da diálise.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **III – INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

### **1. INDICAÇÕES**

Este medicamento está indicado para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

Uma vez que a monoterapia inicial apresenta eficácia em apenas 40% a 50% dos casos, o uso de fármacos anti-hipertensivos em associações pode ser considerado como um tratamento alternativo nos casos em que o efeito anti-hipertensivo do tratamento com apenas um dos dois fármacos não seja suficiente.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

#### *Dados de segurança pré-clínicos*

Não foi observada nenhuma evidência de toxicidade sistêmica ou em órgãos-alvo em vários estudos pré-clínicos de segurança, realizados com diversas espécies de animais, com valsartana, hidroclorotiazida ou com a associação de ambos. Doses



elevadas da associação valsartana + hidroclorotiazida (100:31,25 a 600:187,5 mg/kg de peso corpóreo) provocaram, em ratos, uma diminuição nos parâmetros das células vermelhas do sangue (eritrócitos, hemoglobina e hematócrito) e demonstraram evidências de alterações na hemodinâmica renal (aumento moderado a grave da ureia plasmática, elevação dos níveis de magnésio e potássio plasmáticos, leve elevação do volume urinário dos eletrólitos, basofilia tubular considerada de mínima a discreta e hipertrofia da arteríola aferente com a dosagem maior). Em marmotas (doses de 30:9,375 a 400:125 mg/kg) foram observadas alterações semelhantes, porém com maior intensidade, principalmente com a maior dosagem e no rins, onde as alterações evoluíram para uma nefropatia com índices de ureia e creatinina elevados.

Em ambas as espécies, foi observada também hipertrofia das células justaglomerulares renais. Considerou-se que todas as alterações foram provocadas pela ação farmacológica da associação considerada sinérgica (onde o efeito foi potencializado cerca de 10 vezes em comparação com a valsartana isolada) e não por ação aditiva produtora da hipotensão prolongada, principalmente em marmotas. Considerando as doses terapêuticas de valsartana + hidroclorotiazida, em seres humanos, a hipertrofia das células justaglomerulares não demonstra ter qualquer importância clínica. Os achados pré-clínicos de segurança mais relevantes são atribuídos à ação farmacológica dos compostos, que demonstram agir sinergicamente, sem nenhuma evidência de interação entre os mesmos compostos. Na prática clínica, observou-se que a ação dos dois componentes é aditiva e os achados pré-clínicos não demonstraram ter qualquer importância clínica.

Uma vez que não há evidência de qualquer tipo de interação entre os dois fármacos, não foram realizados testes para avaliação da mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade com a associação valsartana + hidroclorotiazida. Entretanto, os dois fármacos foram avaliados individualmente com relação à mutagenicidade, clastogenicidade e carcinogenicidade, obtendo resultados negativos.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

*Grupo farmacoterapêutico:* combinação de antagonista de angiotensina II (valsartana) com diurético (hidroclorotiazida).





### *Farmacodinâmica:*

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

A angiotensina exerce vários efeitos fisiológicos, direta e indiretamente, na regulação da pressão arterial através da ligação a receptores específicos localizados na membrana das células de vários tecidos. Por ser considerado um potente vasoconstritor, a angiotensina II exerce uma resposta pressora direta e, além disso, provoca retenção de sódio e estimulação da secreção de aldosterona. A valsartana é um antagonista potente e específico dos receptores de angiotensina II (Ang II), ativo por via oral. Possui ação seletiva no receptor subtipo AT<sub>1</sub>, responsável pelas ações já conhecidas da angiotensina II. Os altos níveis plasmáticos da Ang II após bloqueio da AT<sub>1</sub> com valsartana são capazes de estimular o receptor AT<sub>2</sub> não bloqueado, que aparentemente contrabalança o efeito do receptor AT<sub>1</sub>. A valsartana não possui atividade agonista parcial em relação aos receptores AT<sub>1</sub> e possui uma afinidade muito maior (aproximadamente 20.000 vezes) com os receptores AT<sub>1</sub> do que com receptores AT<sub>2</sub>.

A valsartana não provoca a inibição da ECA, também conhecida como cininase II, que é responsável por converter Ang I em Ang II e degradar a bradicinina. Não é esperada nenhuma potencialização dos efeitos colaterais ligados à bradicinina. Nos estudos clínicos em que foi realizada a comparação entre valsartana e inibidores da ECA, a incidência de tosse foi significativamente menor ( $p < 0,05$ ) em pacientes que receberam valsartana do que naqueles que receberam inibidores da ECA (2,6% contra 7,9%, respectivamente). Em um estudo clínico realizado com pacientes que apresentavam histórico de tosse durante o tratamento com inibidores da ECA, 19,5% dos pacientes que foram tratados com valsartana e 19,0% daqueles que receberam um diurético tiazídico apresentaram episódios de tosse, comparativamente a 68,5% dos pacientes que receberam inibidores da ECA ( $p < 0,05$ ). A valsartana não apresenta ligação ou bloqueio aos outros receptores hormonais ou canais de íons importantes na regulação cardiovascular.

A administração de valsartana a pacientes com hipertensão provoca a redução da pressão arterial sem alterar a frequência cardíaca. Após a administração de uma dose única oral, o início da ação anti-hipertensiva ocorre dentro de 2 horas e o pico de redução da pressão arterial é atingido em 4 a 6 horas na maioria dos pacientes.



Após a administração, o efeito anti-hipertensivo se mantém por 24 horas. Durante administrações repetidas, a diminuição máxima da pressão arterial com qualquer dosagem é normalmente obtida em 2 a 4 semanas e persiste durante o tratamento em longo prazo. Quando associado com a hidroclorotiazida, é obtida uma redução adicional relevante na pressão arterial.

O túbulo contornado distal dos rins é o principal sítio de ação dos diuréticos tiazídicos. É comprovado que existe uma alta afinidade por receptores no córtex renal, sendo estes o principal sítio de ligação para a ação dos diuréticos tiazídicos e a inibição do transporte de NaCl no túbulo contornado distal. Os diuréticos tiazídicos possuem como mecanismo de ação a promoção de uma forte inibição do transporte dos íons Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup>, talvez por competição pelo sítio de ligação para Cl<sup>-</sup>, o que afeta os mecanismos de reabsorção de eletrólitos. Com isso, é obtida diretamente uma excreção elevada de sódio e cloro em quantidades aproximadamente iguais. Indiretamente, a ação diurética provoca redução do volume plasmático, com conseqüente elevação da atividade da renina plasmática e elevação da secreção de aldosterona, aumentando a perda urinária de potássio e reduzindo o potássio sérico. A ligação renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II e, sendo assim, a administração conjunta de um antagonista de angiotensina II é capaz de provocar a reversão do quadro de perda urinária de potássio relacionada a esses diuréticos.

#### *Farmacocinética:*

##### *Valsartana*

A valsartana é rapidamente absorvida após administração oral, embora ocorra grande variação da quantidade absorvida. A valsartana apresenta uma biodisponibilidade absoluta média de 23% e um decaimento cinético multiexponencial ( $t_{1/2}$  alfa < 1 h e  $t_{1/2}$  beta cerca de 9 h).

No intervalo de dose avaliada, a valsartana apresenta uma farmacocinética linear. Administrações repetidas não provocam alterações na cinética da valsartana e quando administrada uma vez ao dia, ocorre pouco acúmulo. As concentrações plasmáticas observadas em ambos os sexos foram semelhantes.

A valsartana possui elevada taxa de ligação à proteínas séricas (94 a 97%), principalmente à albumina sérica. No estado de equilíbrio (*steady-state*) o volume de distribuição de valsartana é baixo (aproximadamente 17 L). Quando comparada com a circulação sanguínea hepática (aproximadamente 30 L/h), a depuração



plasmática é relativamente lenta (aproximadamente 2 L/h). De toda a dose absorvida, 70% são excretados nas fezes e 30% na urina, principalmente na forma de composto inalterado. Quando a valsartana é administrada com as refeições, a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) é reduzida em 48%, embora aproximadamente 8 horas depois da administração as concentrações plasmáticas de valsartana sejam semelhantes nos pacientes que receberam o produto em jejum ou com alimentos. Porém, a redução da AUC não é acompanhada de redução clinicamente importante nos efeitos terapêuticos.

#### *Hidroclorotiazida*

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida após dose oral ( $t_{\text{máx}}$  cerca de 2 horas), com absorção semelhante para as formas farmacêuticas comprimido e suspensão. A distribuição e a eliminação possuem cinéticas geralmente descritas por uma função de decaimento biexponencial, com uma meia-vida terminal de 6 a 15 horas. O aumento da AUC na média é considerado linear e proporcional à dose na faixa terapêutica. Administrações repetidas não provocam alterações na cinética da hidroclorotiazida e quando administrada em dose única diária o acúmulo é mínimo. Após administração oral, a hidroclorotiazida apresenta uma biodisponibilidade absoluta de 60 a 80%, sendo que mais de 95% da dose absorvida são excretados na urina na forma de composto inalterado e cerca de 4% na forma de composto hidrolisado (2-amino-4-cloro-*m*-benzenodisulfonamida).

Tem sido observado que a administração de hidroclorotiazida com alimentos pode provocar diminuição ou aumento da disponibilidade sistêmica da hidroclorotiazida, quando comparado com a administração em jejum. Esse efeito possui uma magnitude pequena e pouca relevância clínica.

#### *Valsartana + hidroclorotiazida*

A disponibilidade sistêmica da hidroclorotiazida sofre redução de aproximadamente 30% quando o medicamento é administrado concomitantemente com valsartana. A administração concomitante com hidroclorotiazida não afeta de forma acentuada a cinética da valsartana. Essa interação observada não afeta o uso da associação valsartana + hidroclorotiazida, uma vez que foi demonstrado claramente em estudos clínicos um efeito anti-hipertensivo maior do que o obtido com o medicamento administrado isoladamente ou com placebo.

#### *Populações de pacientes especiais*

##### *Pacientes idosos*



Em idosos, foi observada uma exposição sistêmica à valsartana um pouco maior do que em jovens; porém isso não demonstrou ter alguma importância clínica.

Dados limitados indicam que a depuração sistêmica de hidroclorotiazida é reduzida tanto em idosos sadios como em idosos que possuem hipertensão, quando comparados com voluntários jovens sadios.

#### *Pacientes com insuficiência renal*

Em pacientes com depuração de creatinina entre 30 a 70 mL/min, não é necessário ajustar a dose.

Não existem informações disponíveis sobre a utilização de valsartana + hidroclorotiazida em pacientes que apresentam insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) ou que estão sob diálise. Entretanto, a valsartana apresenta uma elevada taxa de ligação à proteínas séricas, tornando improvável sua remoção através de diálise, enquanto que a depuração de hidroclorotiazida pode ser aumentada através da diálise.

A depuração renal da hidroclorotiazida se dá através de uma filtração passiva e secreção ativa no túbulo renal. Conforme esperado para um composto que possui excreção quase que exclusivamente renal, a função dos rins determina efeito acentuado sobre a cinética da hidroclorotiazida (vide “Contraindicações”).

#### *Pacientes com insuficiência hepática*

Em um estudo farmacocinético realizado em pacientes que apresentavam distúrbios hepáticos de intensidade leve (n = 6) a moderada (n = 5), a exposição à valsartana sofreu um aumento de cerca de duas vezes, quando comparado a de pessoas sadias. Não existem informações disponíveis sobre a utilização de valsartana em pacientes com distúrbios hepáticos graves (vide “Advertências e Precauções”).

Uma vez que distúrbios hepáticos não afetam de forma significativa a farmacocinética da hidroclorotiazida, não é necessário qualquer ajuste de dose.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado a pacientes que possuem hipersensibilidade conhecida à valsartana, hidroclorotiazida, outras sulfonamidas ou a qualquer um dos componentes da formulação.

É contraindicado ainda durante a gravidez (vide “Advertências e Precauções”) e a pacientes que apresentam insuficiência hepática grave, cirrose biliar, colestase,



anúria, insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min), hipocalcemia refratária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### *Alterações dos eletrólitos séricos*

Deve ser realizado com cuidado o uso concomitante com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outros medicamentos que aumentem o nível sérico de potássio (heparina, etc.). Tem sido observada a ocorrência de hipocalcemia em pacientes sob terapia com diuréticos tiazídicos. Portanto, aconselha-se monitorização frequente do potássio sérico.

A terapia com diuréticos tiazídicos, inclusive a hidroclorotiazida, tem sido associada à hiponatremia e alcalose hipoclorêmica. As tiazidas, inclusive a hidroclorotiazida, provocam o aumento da excreção urinária de magnésio, o que pode acarretar uma hipomagnesemia.

### *Depleção de sódio e de volume*

Raramente, nos pacientes com depleção grave de sódio e/ou hipovolemia, como naqueles que estejam sendo tratados com doses elevadas de diuréticos, pode ocorrer hipotensão sintomática após o início do tratamento com valsartana + hidroclorotiazida.

Antes do início do tratamento com valsartana + hidroclorotiazida, a depleção de sódio e/ou a hipovolemia devem ser tratadas.

Caso ocorra hipotensão, o paciente deve ser mantido em posição supina e, se necessário, deve-se administrar infusão de solução salina fisiológica por via venosa. Logo que a pressão arterial estiver estabilizada, o tratamento com valsartana + hidroclorotiazida pode ser reiniciado.

### *Estenose arterial renal*

O uso de valsartana + hidroclorotiazida em pacientes comestenose de artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose em rim único, não está estabelecida.

### *Insuficiência renal*

Não é necessário realizar ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal (clearance (depuração) de creatinina > 30 mL/min).



### *Insuficiência hepática*

Não é necessária a realização de ajuste de dose, em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, sem colestase; todavia, deve-se ter cuidado ao utilizar valsartana + hidroclorotizida. A farmacocinética da hidroclorotiazida não é alterada significativamente por problemas hepáticos.

### *Lúpus eritematoso sistêmico*

Há relatos que o lúpus eritematoso sistêmico pode ser acentuado ou ativado pelo uso de diuréticos tiazídicos, inclusive a hidroclorotiazida.

### *Outros distúrbios metabólicos*

A tolerância à glicose e a elevação dos níveis séricos do colesterol, triglicérides e ácido úrico, podem ser alterados pelo uso de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida.

### *Gestação e Amamentação*

O risco para o feto não deve ser excluído devido ao mecanismo de ação dos antagonistas de angiotensina II. Em exposição do útero a inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (uma classe específica de medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona – SRAA), administrados a mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestres da gestação, foram relatadas lesões e morte do feto em desenvolvimento. Além disso, nos dados retrospectivos, a utilização de inibidores da ECA nos primeiros três meses de gestação foi associado a um risco potencial de anomalias congênitas. A exposição intrauterina a diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, está relacionada com trombocitopenia fetal ou neonatal, podendo ser relacionada com outras reações adversas que ocorrem em adultos. Aborto espontâneo, oligodrâmnio e disfunção renal no recém-nascido foram relatados quando a gestante utilizou a valsartana de forma inadvertida. Durante a gestação (veja “*Contraindicações*”) ou em mulheres que planejam engravidar, não deve ser utilizado qualquer medicamento que atue diretamente sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), incluindo a associação valsartana + hidroclorotiazida

Os médicos que prescrevem qualquer agente que atue no sistema renina-angiotensina-aldosterona ( SRAA) devem orientar as mulheres que apresentem potencial de engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gestação. Caso seja diagnosticado gravidez durante o tratamento, a administração do medicamento deve ser interrompida o quanto antes.



Não há estudos que indiquem que a valsartana é eliminada no leite humano. A valsartana foi eliminada no leite de ratas lactantes. A hidroclorotiazida atravessa a placenta e é eliminada no leite humano.

Sendo assim, a utilização de valsartana + hidroclorotiazida em lactantes não é recomendada.

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

Recomenda-se cuidado ao se operar máquinas e/ou guiar veículos, como indicado para outros agentes anti-hipertensivos.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) pode ter o seu efeito anti-hipertensivo aumentado se este for administrado juntamente com outros fármacos anti-hipertensivos.

O uso de **BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) associado a diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outros medicamentos que possam alterar os níveis de potássio (heparina, etc.) deve ser realizado com cuidado e os níveis de potássio devem ser monitorados com frequência.

Há relatos de aumento reversível dos níveis séricos de lítio e toxicidade durante a administração de inibidores da ECA e de diuréticos tiazídicos. Não há experiência com o uso de valsartana e lítio. Sendo assim, é recomendado a monitoração dos níveis séricos de lítio durante o uso concomitante.

Não foram observadas interações de significância clínica, durante monoterapia com valsartana com os seguintes fármacos: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, anlodipino e glibenclamida.

Em função do componente tiazídico de **BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida), as seguintes interações medicamentosas potenciais podem ocorrer:

A ação de derivados do *curare* é potencializada pelos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida.

A atividade diurética e anti-hipertensiva do componente tiazídico de **BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida), pode ser diminuída ao se administrar concomitante anti-inflamatórios não-esteroides (por exemplo, derivados do ácido salicílico, indometacina). A insuficiência renal aguda pode ser induzida pela hipovolemia concomitante.



Diuréticos depletos de potássio, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G e derivados do ácido salicílico, podem exacerbar o efeito hipocalêmico dos diuréticos.

Como efeito não desejado podem ocorrer a hipocalemia ou a hipomagnesemia induzidas por diuréticos tiazídicos, o que contribui para a incidência de arritmia cardíaca induzida por digitálicos.

O ajuste na dose de insulina e/ou de antidiabéticos orais pode ser necessário.

A coadministração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode elevar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol, o risco de efeitos adversos provocados por amantadina e o efeito hiperglicêmico do diazóxido, e também pode diminuir a excreção renal de medicamentos citotóxicos (por exemplo, ciclofosfamida e metotrexato) e intensificar seus efeitos mielossupressores.

Aparentemente em função da diminuição da motilidade gastrintestinal e da taxa de esvaziamento gástrico, a biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos pode ser aumentada por agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno).

Casos de anemia hemolítica ao se utilizar concomitantemente hidroclorotiazida e metildopa tem sido descritos na literatura.

A absorção dos diuréticos tiazídicos, inclusive da hidroclorotiazida, é reduzida pela colestiramina.

A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou sais de cálcio pode intensificar o aumento do cálcio sérico.

O risco de hiperuricemia e complicações da gota pode ser aumentado pelo tratamento simultâneo com ciclosporina.

Pacientes que estejam sendo tratados simultaneamente com hidroclorotiazida e carbamazepina podem desenvolver hiponatremia. É necessário que esses pacientes sejam avisados sobre o risco de acontecer reações de hiponatremia e que sejam monitorados adequadamente.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegido da umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.





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

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

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) 80 mg + 12,5 mg: Comprimido revestido com coloração branca a quase branca, formato oval, biconvexo, borda chanfrada, com marcação “1071” em um dos lados e plano do outro.

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) 160 mg + 12,5 mg: Comprimido revestido com coloração rosa, formato oval, biconvexo, borda chanfrada com marcação “1072” em um dos lados e plano do outro.

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) 160 mg + 25 mg: Comprimido revestido com coloração amarela, formato oval, biconvexo, borda chanfrada e sulcado em ambos os lados

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) 320 mg + 12,5 mg: Comprimido revestido com coloração rosa, formato oval, biconvexo, borda chanfrada com marcação “1074” em um dos lados e plano do outro.

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) 320 mg + 25 mg: Comprimido revestido com coloração branca a quase branca, formato oval, biconvexo, borda chanfrada, com sulco um dos lados e plano do outro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A dose indicada de **BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida) é de 1 comprimido uma vez ao dia. Quando clinicamente apropriado pode ser administrado 80 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida ou 160 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida ou 320 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida. Se necessário, pode ser utilizado 160 mg de valsartana e 25 mg de hidroclorotiazida ou 320 mg de valsartana e 25 mg de hidroclorotiazida. O efeito antihipertensivo máximo é obtido entre 2 e 4 semanas.



Não é necessário o ajuste de dose em pacientes que apresentam insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina > 30 mL/min). Para pacientes com insuficiência hepática de origem não biliar leve a moderada e sem colestase (vide “Advertências e Precauções”) não há necessidade de ajuste de dose.

Não foram determinadas a segurança e a eficácia de valsartana + hidroclorotiazida em crianças

Pacientes idosos: não há necessidade de ajuste de dose (vide “Farmacocinética”).

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

A avaliação da segurança de valsartana + hidroclorotiazida foi realizada em mais de 4.300 pacientes. As reações adversas foram, em geral, de intensidade leve e de natureza passageira.

A tabela de reações adversas abaixo está baseada em três estudos controlados que englobaram 7.616 pacientes. Destes, 4.372 pacientes receberam valsartana combinada com hidroclorotiazida. A valsartana + hidroclorotiazida apresentou incidência total de reações adversas ocorridas semelhante ao do placebo.

Na tabela a seguir, estão incluídas todas as reações adversas que ocorreram no grupo que foi tratado com valsartana + hidroclorotiazida, com incidência igual ou superior a 1%, não dependendo de sua relação causal com a medicação do estudo.

Tabela 1

	Valsartana/HCTZ(%) N= 4372 <sup>†</sup>	Placebo (%) N = 262
Diarreia	1,1	1,1
Infecção do trato respiratório superior	1,2	3,4
Cefaleia	3,7	14,5
Nasofaringite <sup>†</sup>	2,4	1,9
Dor nas costas	1,2	2,7
Fadiga	1,6	1,5
Artralgia	1,0	1,1
Tontura	3,5	3,8
Tosse	1,2	0,8



† Engloba todas as associações de valsartana 80 mg, 160 mg e 320 mg com hidroclorotiazida 12,5 mg e 25 mg

‡ Nasofaringite incluindo faringite + rinite

HCTZ = hidroclorotiazida

Com frequência menor que 1%, outras reações adversas foram relatadas, incluindo: dor abdominal, dor no abdome superior, ansiedade, artrite, astenia, bronquite, bronquite aguda, dor no peito, tontura postural, dispepsia, dispneia, boca seca, disfunção erétil, gastroenterite, hiperidrose, hipostasia, hipocalemia, hipotensão, resfriado, insônia, espasmos musculares, tensão muscular, náusea, congestão nasal, dor no pescoço, edema, edema periférico, otite média, dor nas extremidades, palpitações, parestesia, dor faringolaríngea, poliúria, pirexia, congestão sinusal, sinusite, sonolência, torção ligamentar, síncope, taquicardia, tinitus, infecção do trato urinário, vertigem, infecção viral, visão borrada e distúrbios da visão. Não foi estabelecido se essas reações adversas têm relação causal com o tratamento.

Dados de pós-comercialização demonstraram casos muito raros de prurido, erupção cutânea, edema angioneurótico, outras reações de hipersensibilidade alérgicas, incluindo vasculite e doença do soro. Casos muito raros de mialgia e insuficiência renal, também foram observados, e vários casos de edema pulmonar induzido por hidroclorotiazida com infiltração granulocítica e deposição de IgG nas membranas alveolares.

Uma reação idiossincrática rara mediada imunologicamente pela hidroclorotiazida pode ser o edema pulmonar não cardiogênico.

#### *Dados laboratoriais*

Foi observada uma redução superior a 20% no potássio sérico em 3,7% dos pacientes que receberam com valsartana + hidroclorotiazida, ao se comparar com o placebo ( 3,1%) (vide “*Advertências e Precauções*”).

Nos estudos clínicos controlados, o aumento da creatinina e ureia nitrogenada sanguínea (UNS) ocorreu em 0,4% e 6,3% respectivamente em pacientes que receberam placebo e em 1,9% e 14,7% respectivamente dos pacientes que receberam valsartana + hidroclorotiazida.



Em 0,1% dos pacientes tratados com valsartana + hidroclorotiazida *versus* 0,4% dos pacientes tratados com placebo foi observada neutropenia.

#### *Valsartana*

Em estudos clínicos com pacientes apenas utilizando valsartana, outras reações adversas foram relatadas, independente de sua relação causal com o medicamento:

Com frequência inferior a 1%: insuficiência renal aguda, aumento ocasional nos valores da função hepática e diminuição da libido.

#### *Hidroclorotiazida*

Ao passar dos anos a hidroclorotiazida tem sido muito prescrita, frequentemente em doses maiores à contida em valsartana + hidroclorotiazida. Em pacientes tratados com diuréticos tiazídicos, em monoterapia, inclusive hidroclorotiazida, houve relatos das seguintes reações adversas: Distúrbios metabólicos e eletrolíticos (vide “*Advertências e Precauções*”).

#### *Outras*

*Comuns*: náusea leve e vômitos, diminuição do apetite, hipotensão ortostática, que pode ser agravada pelo uso de anestésicos, sedativos ou álcool, disfunção erétil e urticária e outras formas de erupção cutânea.

*Raras*: distúrbios da visão, colestase ou icterícia, desconforto abdominal, cefaleia, depressão, doenças do sono, reação de fotossensibilidade, diarreia, parestesia, arritmia, constipação, trombocitopenia, algumas vezes acompanhada de púrpura e tonturas.

*Muito raras*: reações cutâneas semelhantes ao lúpus eritematoso, anemia hemolítica, pancreatite, agranulocitose, reação de hipersensibilidade, depressão medular, necrólise epidérmica tóxica, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, vasculite necrotizante, distúrbios respiratórios, inclusive pneumonite e edema pulmonar e leucopenia.

*Pneumonia intersticial*: sintomas associados à pneumonia intersticial, tais como febre, tosse, dispnéia e anormalidades radiográficas torácicas podem ocorrer com o uso de valsartana. Se tais sintomas forem observados após o tratamento com a valsartana, o medicamento deve ser descontinuado e devem ser iniciadas medidas apropriadas, como a administração de hormônios adrenocorticosteróides.



Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## **10. SUPERDOSE**

Acentuada hipotensão que pode levar a uma depressão do nível de consciência, colapso do sistema circulatório e/ou choque são alguns sintomas resultantes da superdose com valsartana. Caso a ingestão seja recente, deve-se realizar a indução ao vômito, caso contrário, o tratamento usual seria a utilização de solução salina fisiológica por infusão intravenosa.

A valsartana não pode ser eliminada por hemodiálise, devido a sua forte ligação com as proteínas plasmáticas; entretanto, a diálise aumenta a depuração da hidroclorotiazida.

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

## **IV – DIZERES LEGAIS**

**MS – 1.0525.0050**

**Farmacêutica Responsável:**

**Dra. Kelly C. Kociko - CRF-SP nº 25.502**

**Importado e registrado por:**

**Torrent do Brasil Ltda.**

**Av. Tamboré, 1180 – Módulo A-5 – Tamboré**

**Barueri – SP – CEP 06460-000**

**CNPJ 33.078.528/0001-32**

**Fabricado por: Torrent Pharmaceuticals Ltd.**

**Indrad-382 721, Dist Mehsana, Índia.**

**SAC: 0800.7708818**



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

