

APROZIDE[®]
(irbesartana / hidroclorotiazida)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido

150mg/12,5mg

300mg/12,5mg

APROZIDE®

irbesartana / hidroclorotiazida

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 150 mg / 12,5 mg: embalagem com 30.

Comprimidos revestidos 300 mg / 12,5 mg: embalagem com 30.

USO ORAL. USO ADULTO.**COMPOSIÇÃO**

APROZIDE 150 mg/12,5 mg: cada comprimido revestido contém 150 mg de irbesartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

APROZIDE 300 mg/12,5 mg: cada comprimido revestido contém 300 mg de irbesartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, croscarmellose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, cera de carnaúba, macrogol 3000, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

APROZIDE é indicado no tratamento da hipertensão arterial (pressão alta) em pacientes cuja pressão arterial não é controlada adequadamente com o uso de medicação única. Pode ser usado isoladamente ou em associação com outros medicamentos anti-hipertensivos (por exemplo, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio de ação prolongada). APROZIDE também pode ser usado como tratamento inicial nos casos em que a hipertensão é suficientemente grave, de forma que o rápido controle da pressão arterial (dentro de dias ou semanas) é de extrema importância.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

APROZIDE é um medicamento que possui irbesartana e hidroclorotiazida. A associação destas duas substâncias proporciona efeito aditivo na redução da pressão arterial.

Tempo médio de início de ação

Resposta aguda: 3 a 6 horas.

Efeito máximo: entre a 6ª e 8ª semana.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

APROZIDE é contraindicado caso você apresente hipersensibilidade (alergia ou intolerância) à irbesartana, a derivados sulfonamídicos (por exemplo, diuréticos tiazídicos) ou a qualquer outro componente da fórmula. Geralmente as reações de hipersensibilidade ocorrem com maior probabilidade em pacientes com histórico de alergia ou asma brônquica.

APROZIDE é contraindicado em pacientes que não produzem urina.

APROZIDE não deve ser coadministrado com medicamentos que contenham alisquireno em pacientes com diabetes ou que apresentem insuficiência renal (redução da função dos rins) moderada a severa.

APROZIDE também não deve ser coadministrado com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em pacientes com nefropatia diabética (doença no rim ocasionada pela diabetes).

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

Fale com seu médico ou farmacêutico antes de tomar APROZIDE e se alguma das seguintes situações se aplicar a você: Fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar APROZIDE se tiver tido câncer da pele ou dos lábios.

- Fale com o seu médico imediatamente se você desenvolver:

• Sensibilidade ao sol ou luz UV

• Uma lesão cutânea inesperada durante o tratamento.

- O tratamento com hidroclorotiazida, particularmente o uso prolongado com altas doses, pode aumentar o risco de câncer de pele e lábio não melanoma.

- Proteja a sua pele da exposição ao sol e dos raios ultravioletas, incluindo o bronzamento artificial, enquanto toma APROZIDE.

- Se você desenvolver níveis baixos de açúcar no sangue (os sintomas podem incluir sudorese, fraqueza, fome, tontura, tremor, dor de cabeça, rubor ou palidez, dormência e batimento cardíaco acelerado), principalmente se estiver sendo tratado para diabetes.

- Se tiver diminuição da visão ou dor em um ou em ambos os olhos enquanto toma APROZIDE. Você deve descontinuar o tratamento com o APROZIDE e procurar atendimento médico de imediato, pois podem ser sintomas de acúmulo de fluido

no olho (efusão coroidal) ou um aumento da pressão em seu olho (glaucoma) e pode ocorrer dentro de horas ou semanas após tomar APROZIDE. Isso pode levar a perda permanente da visão, se não tratada. Se você teve alergia à penicilina ou sulfonamida, você pode ter maior risco de desenvolver isso.

Câncer de pele não melanoma

Foi observado um aumento do risco de câncer de pele e labial não melanoma (carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma de células escamosas (CCE)) com aumento acumulativo da dose de exposição à hidroclorotiazida em dois estudos epidemiológicos baseados nos registros de câncer Nacional Dinamarquês. Ações fotossensibilizantes da hidroclorotiazida poderiam agir como um possível mecanismo para o câncer de pele e labial não melanoma.

Os pacientes em uso de hidroclorotiazida devem ser informados do risco de câncer de pele e labial não melanoma e aconselhados a verificar sua pele regularmente quanto a quaisquer novas lesões e reportar imediatamente quaisquer lesões de pele suspeitas.

É recomendado atenção especial para paciente com fatores de risco conhecidos para câncer de pele, como: fototipos de pele I e II (pele branca pálida e clara), histórico familiar de câncer de pele, histórico de dano na pele pela exposição ao sol/irradiação UV e radioterapia, fumantes e em tratamento fotossensibilizante.

Devem ser recomendadas aos pacientes possíveis medidas preventivas, como exposição limitada à luz do sol e raios ultravioletas e adequada proteção quando exposto aos raios solares, com o intuito de minimizar o risco de câncer de pele. Lesões suspeitas na pele devem ser prontamente examinadas, potencialmente incluindo exames histológicos de biópsia. O uso de hidroclorotiazida também pode precisar ser reconsiderado em pacientes que tiveram câncer de pele e labial não melanoma previamente (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

Hipotensão - Pacientes com depleção (redução) do volume

APROZIDE tem sido raramente associado à hipotensão (pressão baixa) em pacientes hipertensos (com pressão alta) sem outros fatores de risco para a hipotensão. Deve ser prevista a possibilidade de ocorrer hipotensão sintomática em pacientes que desenvolvam depleção (redução) de sódio ou volume. A depleção de sódio e/ou volume deve ser corrigida antes de se iniciar o tratamento com APROZIDE. Diuréticos tiazídicos podem potencializar a ação de outros medicamentos anti-hipertensivos (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Morbidade e mortalidade fetal / neonatal

Embora não haja experiência com o uso de APROZIDE em mulheres grávidas, foi relatado que a exposição em útero de inibidores da ECA (enzima responsável pela regulação da pressão arterial) administrados a mulheres no segundo e terceiro trimestres da gravidez pode provocar lesões e morte no feto em desenvolvimento. Portanto, assim como para qualquer medicamento que atua diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona (sistema envolvido no controle da pressão arterial), APROZIDE não deve ser utilizado durante a gravidez. Uma vez detectada a gravidez durante o tratamento, APROZIDE deve ser interrompido logo que possível.

Os diuréticos tiazídicos atravessam a barreira placentária e passam ao sangue do cordão umbilical. O uso rotineiro de diuréticos em grávidas saudáveis não é recomendado e expõe a mãe e o feto a riscos desnecessários, incluindo icterícia (cor amarelada da pele e olho) fetal ou neonatal, trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas) e possivelmente outras reações adversas que têm ocorrido em adultos.

Insuficiência Hepática e Função Renal:

APROZIDE não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina ≤ 30 mL / min) (vide “QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”). Em pacientes com insuficiência renal pode ocorrer azotemia (excesso de ureia e outros componentes nitrogenados no sangue) associada à hidroclorotiazida.

APROZIDE deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência hepática ou doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações no equilíbrio de fluidos e eletrólitos podem levar a um quadro de coma hepático.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona

O bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da combinação de APROZIDE com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou com alisquireno não é recomendado uma vez que existe um aumento do risco de hipotensão (pressão baixa), hipercalcemia (nível alto de potássio no sangue) e alterações na função renal. O uso de APROZIDE em combinação com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus ou com insuficiência renal (redução da função dos rins) (vide “QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?” e “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

O uso de APROZIDE em combinação com inibidores da ECA é contraindicado em pacientes com nefropatia diabética (vide “QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?” e “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

O uso de APROZIDE em pacientes com psoríase ou histórico de psoríase (doença da pele) deve ser cuidadosamente ponderado, pois pode agravar a psoríase.

Gerais

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (sistema envolvido no controle da pressão arterial), alterações na função renal durante o tratamento com APROZIDE, podem ser esperadas em pacientes suscetíveis. Em pacientes cuja função renal depende da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona [pacientes hipertensos com estenose (estreitamento) de artéria renal em um ou ambos os rins, ou pacientes com insuficiência cardíaca congestiva severa (incapacidade do coração efetuar as suas funções de forma adequada)], o tratamento com outros fármacos que afetam este sistema tem sido associado com oligúria (diminuição de produção de urina) e/ou azotemia (excesso de ureia e outros componentes nitrogenados no sangue) progressiva e, raramente, com insuficiência renal (redução da função do rim) aguda e/ou óbito (morte). A possibilidade de ocorrer um efeito similar com o uso de um antagonista do receptor de angiotensina II, incluindo APROZIDE, não pode ser excluída.

Os efeitos anti-hipertensivos dos diuréticos tiazídicos podem estar aumentados em pacientes submetidos à simpatectomia (remoção cirúrgica do nervo simpático local).

Desequilíbrio eletrolítico e metabólico

Os diuréticos tiazídicos, inclusive a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hídrico ou de eletrólitos [hipocalemia (diminuição da concentração de potássio no sangue), hiponatremia (diminuição da concentração de sódio no sangue) e alcalose hipoclorêmica (diminuição extrema da concentração de cloreto)]. Embora o uso isolado de tiazídicos, especialmente em doses altas, possa provocar hipocalemia, sua associação com irbesartana reduz a frequência de hipocalemia induzida por diuréticos. A deficiência de cloretos é geralmente leve e usualmente não requer tratamento. A excreção de cálcio é diminuída pelos tiazídicos, que podem provocar aumento discreto e intermitente do cálcio sérico. Uma hipercalcemia (nível elevado de cálcio no sangue) acentuada sugere a possibilidade de hiperparatireoidismo (disfunção da paratireóide, que desregula o metabolismo do cálcio e do fósforo no organismo). O uso de tiazídicos deve ser suspenso antes de se efetuar testes funcionais das paratireóides. Os tiazídicos demonstraram aumentar a excreção urinária de magnésio, resultando em hipomagnesemia (diminuição da concentração de magnésio no sangue).

Alguns pacientes tratados com diuréticos tiazídicos podem apresentar aumento do ácido úrico no sangue e crise aguda de gota (doença caracterizada pela inflamação das articulações). A administração de tiazídicos pode aumentar a necessidade de insulina em diabéticos e pode tornar manifesto um diabetes mellitus latente. O uso de tiazídicos tem sido associado a um aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos; entretanto, a dose de 12,5 mg de hidroclorotiazida contida no APROZIDE foi relacionada a efeitos mínimos ou ausentes.

Em pacientes sob risco de alterações dos eletrólitos ou do metabolismo, pode ser necessária a monitoração de parâmetros laboratoriais.

Hipoglicemia

Irbesartana pode induzir hipoglicemia (diminuição dos níveis de açúcar no sangue), principalmente em pacientes tratados para diabetes. Portanto, pode ser necessário o ajuste da dose do tratamento antidiabético, como repaglinida ou insulina (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

Lúpus eritematoso sistêmico (doença multissistêmica devido a alterações no sistema autoimune)

Foi relatado agravamento ou ativação de lúpus eritematoso sistêmico com o uso de diuréticos tiazídicos.

Efusão coroidal (acúmulo anormal de líquido na coróide), glaucoma (aumento da pressão intraocular) agudo de ângulo fechado secundário e/ou miopia (visão curta) aguda

A hidroclorotiazida é uma sulfonamida. A sulfonamida ou derivados de sulfonamida são medicamentos que podem causar uma reação idiossincrática (reação individual a determinado produto), que podem resultar em efusão coroidal com defeito de campo visual, glaucoma agudo de ângulo fechado secundário e/ou miopia aguda. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular, que geralmente ocorrem dentro de horas ou semanas após o início do medicamento. Se não for tratado, o glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário é descontinuar a administração do medicamento o mais rápido possível. Podem ser considerados tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos se a pressão do olho permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento do glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir uma história de alergia à sulfonamida ou penicilina (vide “QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”).

Fotossensibilidade

Reações de fotossensibilidade foram relatadas com o uso de diuréticos tiazídicos. Se as reações de fotossensibilidade ocorrerem durante o tratamento com medicamentos à base de hidroclorotiazida, o tratamento deve ser interrompido.

Gravidez e amamentação

APROZIDE deve ser descontinuado, logo que possível, quando for detectada gravidez (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Morbidade e mortalidade fetal/neonatal”).

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

A irbesartana é excretada no leite de ratas lactantes. Não está determinado se a irbesartana ou seus metabólitos são excretados no leite humano. A hidroclorotiazida é excretada no leite humano. Os tiazídicos em altas doses causam eliminação intensa de urina podendo inibir a produção de leite. Não é recomendado o uso de APROZIDE durante a amamentação. Considerando-se o risco potencial para a criança, deve-se avaliar a descontinuação do tratamento ou da amamentação, levando-se em conta a importância do APROZIDE no tratamento da mãe.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os efeitos de APROZIDE na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas não foram especificamente estudados, mas com base em suas propriedades farmacodinâmicas, é improvável que APROZIDE afete esta habilidade. Quando dirigir ou operar máquinas, deve-se levar em consideração que durante o tratamento da hipertensão, pode ocorrer tontura ocasional.

Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento contém lactose.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-Medicamento

Com base nos dados in vitro não são esperadas interações entre a irbesartana e substâncias cujo metabolismo depende das isoenzimas do citocromo P450 (sistema de enzimas do fígado), CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. A irbesartana é metabolizada principalmente pelo CYP2C9, no entanto, durante estudos de interação clínica não foram observadas interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas significativas com o uso concomitante de irbesartana e varfarina (fármaco metabolizado pelo CYP2C9). A irbesartana não afeta a farmacocinética da digoxina ou da sinvastatina. A coadministração de nifedipina ou de hidroclorotiazida não afeta a farmacocinética da irbesartana.

A combinação de APROZIDE com medicamentos que contenham alisquireno é contraindicada em pacientes com diabetes mellitus ou com insuficiência renal (redução da função dos rins) moderada a severa e não é recomendada em outros pacientes (vide “QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?” e “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA): a combinação de APROZIDE com os inibidores da ECA é contraindicada em pacientes com nefropatia diabética e não é recomendada para os demais pacientes (vide “QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?” e “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Com base na experiência com o uso de outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de Diurético poupador do potássio, suplementos de potássio, substitutos salinos contendo potássio ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico, a irbesartana pode aumentar os níveis do potássio sérico, às vezes de forma grave e requer um monitoramento cuidadoso dos níveis de potássio sérico. O uso concomitante com hidroclorotiazida pode reduzir a frequência desse efeito.

Em pacientes idosos, com diminuição de volume (incluindo aqueles em tratamento com diuréticos) ou com comprometimento da função renal, a administração concomitante de agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), com os antagonistas dos receptores da angiotensina II, incluindo a irbesartana, pode resultar em deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal (redução da função dos rins) aguda. Estes efeitos são normalmente reversíveis. Sua função renal deve ser monitorada periodicamente se você estiver sob tratamento com irbesartana e AINE. O efeito anti-hipertensivo dos antagonistas do receptor da angiotensina II, incluindo a irbesartana, pode ser atenuado pelos AINEs, incluindo inibidores seletivos da COX-2.

Diuréticos tiazídicos podem ser potencializados por álcool, barbitúricos e narcóticos, com possibilidade de surgir hipotensão ortostática (queda súbita da pressão arterial quando um indivíduo assume a posição ereta).

Os tiazídicos podem aumentar a glicemia (concentração de açúcar no sangue) e, portanto, pode ser necessário ajustar a dose de antidiabéticos orais e insulina, em pacientes diabéticos.

Repaglinida (medicamento utilizado para reduzir os níveis de açúcar no sangue): Irbesartana tem potencial para inibir OATP1B1. Em um estudo clínico, foi relatado que irbesartana aumentou a C_{max} e a AUC da repaglinida (substrato de OATP1B1) em 1,8 e 1,3 vezes, respectivamente, quando administrada 1 hora antes da repaglinida. Em outro estudo, nenhuma interação farmacocinética relevante foi relatada quando os dois medicamentos foram co-administrados. Portanto, pode ser necessário o ajuste da dose do tratamento antidiabético, como repaglinida (Vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

A hidroclorotiazida pode elevar o nível sanguíneo de ácido úrico, tornando necessário o ajuste posológico de medicação antigotosa.

A hipocalcemia (diminuição da concentração de potássio no sangue) induzida por diuréticos pode acentuar arritmias cardíacas (descompasso dos batimentos do coração) com glicosídeos cardíacos (por exemplo, a digoxina) e outros medicamentos antiarrítmicos (por exemplo, o sotalol).

Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis de cálcio no sangue devido à redução da excreção. Caso seja prescrito cálcio ou medicamentos poupadores de cálcio (por exemplo, na terapia com vitamina D), deve-se monitorar os níveis de cálcio no plasma e ajustar a dosagem de cálcio adequadamente.

A resina colestiramina e o cloridrato de colestipol podem retardar ou diminuir a absorção da hidroclorotiazida. APROZIDE deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 4 horas após esses medicamentos.

Aumentos nas concentrações de lítio no plasma (componente líquido do sangue, no qual as células do sangue estão suspensas) e intoxicação por lítio têm sido reportados com o uso concomitante à irbesartana. Se você faz uso de lítio e APROZIDE, seus níveis de lítio devem ser monitorados.

Os diuréticos reduzem a eliminação de lítio pelos rins e aumentam o risco de toxicidade desse composto. A administração concomitante de APROZIDE e lítio deve ser feita com cautela e recomenda-se monitorização frequente dos níveis de lítio no sangue.

Em alguns pacientes, os inibidores da síntese de prostaglandinas endógena (p.ex. os anti-inflamatórios não esteroidais - AINES) podem reduzir os efeitos dos diuréticos tiazídicos.

O componente tiazídico de APROZIDE pode potencializar a ação de outros anti-hipertensivos, especialmente dos bloqueadores adrenérgicos periféricos ou ganglionares. A hidroclorotiazida pode interagir com diazóxido; a glicemia, os níveis sanguíneos de ácido úrico e a pressão arterial devem ser monitorados.

Os efeitos de relaxantes musculares não-despolarizantes, pré-anestésicos e anestésicos usados em cirurgia (por exemplo, a tubocurarina) podem ser potencializados pela hidroclorotiazida; pode ser necessário o ajuste de dose. Os pré-anestésicos e anestésicos devem ser administrados em doses reduzidas e, se possível, a terapia com hidroclorotiazida deve ser descontinuada uma semana antes da cirurgia.

O uso concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida está associado com o risco de hiponatremia sintomática. Durante o uso concomitante os eletrólitos devem ser monitorados. Se possível, outra classe de diuréticos deve ser usada.

Medicamento - Alimento

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de alimentos na ação de APROZIDE.

Medicamento - Exame Laboratorial

Não houve alterações clinicamente significativas nos testes laboratoriais que ocorreram nos estudos clínicos com APROZIDE.

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

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

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

APROZIDE deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15-30°C). Proteger 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.

Características do medicamento

APROZIDE 150 mg / 12,5 mg e APROZIDE 300 mg / 12,5 mg

Comprimidos revestidos 150 mg/ 12,5 mg: comprimido revestido de coloração pêssego, oval e biconvexo. Apresenta como gravações o formato de um coração em uma face e “2875” na outra.

Comprimidos revestidos 300 mg/ 12,5 mg: comprimido revestido de coloração pêssego, oval e biconvexo. Apresenta como gravações o formato de um coração em uma face e “2876” na outra.

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?

Modo de Usar

Os comprimidos devem ser administrados por via oral, inteiros, sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido, com ou sem alimentos.

Posologia

APROZIDE (300 mg de irbesartana/12,5 mg de hidroclorotiazida) pode ser administrado em dose única diária à pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada em monoterapia com 300 mg de irbesartana.

APROZIDE (150 mg de irbesartana/12,5 mg de hidroclorotiazida) pode ser iniciado em pacientes que não estiverem controlados adequadamente com monoterapia de hidroclorotiazida ou de monoterapia com 150 mg de irbesartana. Os pacientes que não responderem adequadamente ao APROZIDE (150 mg de irbesartana/12,5 mg de hidroclorotiazida) podem passar a utilizar o APROZIDE (300 mg de irbesartana/12,5 mg de hidroclorotiazida) e, posteriormente, utilizar 300 mg de irbesartana/25 mg de hidroclorotiazida. Doses superiores a 300 mg de irbesartana/25 mg de hidroclorotiazida não são recomendadas. Caso a pressão arterial não seja adequadamente controlada com APROZIDE sozinho, pode-se associar outro medicamento anti-hipertensivo (p.ex. bloqueador beta-adrenérgico, bloqueador do canal de cálcio com ação prolongada).

Terapia inicial (hipertensão arterial grave)

A dose usual de início do tratamento com APROZIDE é 150 mg/12,5 mg uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada após 1 a 2 semanas de tratamento para um máximo de 300 mg/25 mg uma vez ao dia, conforme necessário para o controle da pressão arterial.

Não há estudos dos efeitos de APROZIDE administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Populações especiais

Pacientes com depleção (diminuição) de volume intravascular

Em pacientes com depleção acentuada de volume e/ou de sódio, tais como aqueles tratados com doses altas de diuréticos, devem ser corrigidas essas condições antes de ser administrado APROZIDE (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hipotensão – Pacientes com depleção de sódio e/ou volume sanguíneo”).

Pacientes idosos e pacientes com comprometimento dos rins ou do fígado

Geralmente não é necessária a redução da posologia em idosos ou em pacientes com insuficiência renal leve a moderada.

Entretanto, considerando-se a presença de hidroclorotiazida, não se recomenda o uso de APROZIDE em pacientes com insuficiência renal severa (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? –

Comprometimento da função hepática e renal”).

Geralmente não há necessidade de se reduzir a dose em caso de comprometimento hepático leve ou moderado. Contudo, devido à presença de hidroclorotiazida, recomenda-se cautela no uso de APROZIDE em pacientes com insuficiência hepática severa (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Comprometimento da função hepática e renal”).

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 esqueça-se de administrar uma dose, administre-a assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

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?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento);

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento);

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

A associação de irbesartana e hidroclorotiazida foi avaliada quanto à sua segurança - em cerca de 2.750 pessoas em estudos clínicos, incluindo 1.540 hipertensos tratados por mais de 6 meses e cerca de 960 tratados por 1 ano ou mais. Os eventos adversos em pacientes tratados com APROZIDE foram geralmente leves e transitórios, sem relação com a dose. A incidência das reações adversas não foi relacionada à idade, sexo ou raça.

A descontinuação do tratamento devido a qualquer evento adverso clínico ou laboratorial ocorreu em 3,6% nos pacientes tratados com a associação e em 6,8% naqueles que receberam placebo (fármaco ou procedimento inerte) ($p=0,023$), em estudos clínicos controlados com placebo envolvendo 898 pacientes tratados com o APROZIDE (com duração usual do tratamento de 2 a 3 meses).

As reações adversas (eventos adversos clínicos provável ou possivelmente relacionados ao tratamento, ou com relação incerta) que ocorreram em pelo menos 1% dos pacientes tratados com irbesartana/ hidroclorotiazida ($n=898$) em estudos controlados estão descritas a seguir:

Reações adversas apresentadas em estudos controlados com placebo na hipertensão:

- **Reações comuns:** cansaço*, náusea (enjoo)/vômito, micção anormal, tontura, dor de cabeça.
- **Reações incomuns:** fraqueza, edema (inchaço), erupção cutânea (rash), disfunção sexual, boca seca, dor muscular /óssea.

* Diferenças estatisticamente significativas entre APROZIDE e placebo nos grupos tratados ($p=0,03$)

Outras reações adversas (eventos clínicos de relação provável, possível ou incerta com o tratamento), que ocorreram com frequência entre 0,5% e <1% e que tiveram incidência ligeiramente maior nos pacientes tratados com a associação do que com placebo, incluem: diarreia, tontura (ortostática – ao assumir a posição ereta), rubor (vermelhidão), alterações da libido, taquicardia (aceleração do ritmo cardíaco), edema (inchaço) das extremidades. Em nenhum dos eventos houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes tratados com a associação e o placebo.

As reações adversas que ocorreram com incidência levemente maior em pacientes tratados com irbesartana isoladamente, em comparação ao placebo, e com frequência entre 0,5% e < 1% mas sem significância estatística, foram: anormalidades do ECG (eletrocardiograma), prurido (coceira), dor abdominal e fraqueza nas extremidades.

Outras reações adversas de interesse clínico com frequência menor que 0,5% e que tiveram incidência ligeiramente maior nos pacientes tratados com a associação do que com o grupo placebo foram hipotensão (pressão baixa) e síncope (desmaio).

Terapia inicial

As reações adversas nos estudos de hipertensão moderada e severa descritos abaixo são similares às reações adversas descritas acima nos estudos de hipertensão.

Em estudo clínico em pacientes com hipertensão arterial moderada (PAD entre 90 e 110 mmHg) os tipos e a incidência de reações adversas reportadas pelos pacientes tratados com APROZIDE como terapia inicial foram semelhantes às relatadas por pacientes tratados inicialmente com irbesartana ou hidroclorotiazida em monoterapia. Não houve caso de síncope no grupo tratado com APROZIDE, e foi reportado um caso de síncope no grupo tratado com monoterapia de hidroclorotiazida.

A incidência das reações adversas pré-determinadas para APROZIDE, irbesartana e hidroclorotiazida foram, respectivamente: hipotensão 0,9%, 0% e 0%; tontura 3,0%, 3,8% e 1,0%; dor de cabeça 5,5%, 3,8% e 4,8%; hipercalemia 1,2%, 0% e 1,0%; hipocalemia 0,9%, 0% e 0%. A taxa de descontinuação do tratamento em razão das reações adversas foram, respectivamente, 6,7%, 3,8% e 4,8%.

Em um estudo clínico em pacientes com hipertensão arterial severa (PAD $\geq$ 110 mmHg), o padrão geral das reações adversas reportadas durante 7 semanas de acompanhamento foram semelhantes em pacientes tratados com APROZIDE como terapia inicial e irbesartana como terapia inicial. **Para APROZIDE e irbesartana foi, respectivamente, síncope 0% e 0%, hipotensão 0,6% e 0%, tontura 3,6% e 4,0%, dor de cabeça 4,3% e 6,6%, hipercalemia 0,2% e 0%, hipocalemia 0,6% e 0,4%. A taxa de descontinuação do tratamento em razão das reações adversas foi, respectivamente, 2,1% e 2,2%.**

Experiência pós-comercialização

Reações de hipersensibilidade [angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica), urticária (erupção na pele, geralmente de origem alérgica, que causa coceira), reações anafiláticas (reação alérgica grave e imediata), incluindo choque anafilático (reação alérgica grave)] foram relatados a partir da comercialização da irbesartana em monoterapia, assim como ocorre com outros antagonistas do receptor da angiotensina II.

Os seguintes eventos adversos foram relatados durante o período de pós-comercialização: vertigem (tontura), astenia (fraqueza), hipercalemia (nível alto de potássio no sangue), mialgia (dor muscular), icterícia (cor amarelada da pele e olhos), elevação dos testes de função hepática, hepatite (inflamação do fígado), tinido (zumbido no ouvido), anemia (baixa concentração de glóbulos vermelhos), trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas, incluindo púrpura trombocitopênica), psoríase (e agravamento da psoríase) (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”), fotossensibilidade (sensibilidade exagerada da pele à luz) e diminuição da função renal, incluindo casos de falência dos rins em pacientes sob risco, hipoglicemia (diminuição dos níveis de açúcar no sangue) e diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia - os sintomas podem incluir cansaço, dores de cabeça, falta de ar durante o exercício, tontura e aparência pálida) (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”)..

Outras reações adversas clínicas relatadas com o uso isolado de hidroclorotiazida (relacionadas ou não ao tratamento) incluem: perda da fome, irritação do estômago, diarreia, prisão de ventre, icterícia (coloração amarelada da pele e das membranas mucosas), pancreatite (inflamação no pâncreas), sialoadenite (processo inflamatório das glândulas salivares), tontura, parestesia (formigamento de extremidades), xantopsia (perturbação visual na qual os objetos aparecem amarelos), leucopenia (redução de leucócitos no sangue), neutropenia/ agranulocitose (diminuição do número de neutrófilos/ leucócitos no sangue), trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas), anemia aplásica (diminuição da produção de glóbulos vermelhos do sangue), anemia hemolítica (tipo de anemia com diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue), reação de fotossensibilidade (sensibilidade exagerada da pele à luz), febre, urticária, vasculite necrotizante (inflamação de vasos sanguíneos ou linfáticos), [vasculite (inflamação da parede de um vaso), vasculite cutânea] distúrbios respiratórios (incluindo pneumonite (inflamação dos pulmões) e edema pulmonar), reações anafiláticas (reação alérgica severa e súbita), necrólise epidérmica tóxica (grandes extensões da pele ficam vermelhas e morrem), hiperglicemia (nível alto de açúcar no sangue), glicosúria (presença de glicose na urina), hiperuricemia (aumento da concentração do ácido úrico no sangue), distúrbios eletrolíticos [incluindo hiponatremia (deficiência de sódio no sangue) e hipocalemia], disfunção renal, nefrite (inflamação dos rins) intersticial, espasmo muscular, fraqueza, inquietação, distúrbios oculares (visão turva transitória, glaucoma agudo de ângulo fechado secundário e/ou miopia aguda, efusão coroidal) (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE TOMAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- Câncer de pele e dos lábios não melanoma* (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas)

* Câncer cutâneo e labial não melanoma: Com base nos dados disponíveis de dois estudos epidemiológicos baseados nos registros nacionais de câncer da Dinamarca, foi observada a associação cumulativa dose dependente entre HCTZ e câncer de pele e lábio não melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas). (vide “Advertências e Precauções” e “Características farmacológicas”).

- Diminuição da visão ou dor nos olhos devido à alta pressão (possíveis sinais de acúmulo de fluido no olho (efusão coroidal) ou glaucoma agudo de ângulo fechado).

Não se verificaram alterações clinicamente significativas em exames de laboratório, nos estudos clínicos controlados com APROZIDE.

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

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

Sinais e Sintomas

Os sinais e sintomas mais comuns observados em adultos expostos à hidroclorotiazida são devidos à depleção eletrolítica [hipocalemia (diminuição da concentração de potássio no sangue), hipocloremia (concentração baixa de cloro no sangue), hiponatremia (deficiência de sódio no sangue)] e à desidratação provocada pela diurese excessiva. A hipocalemia pode acentuar arritmias cardíacas quando houver administração concomitante de glicosídeos cardíacos (p.ex. digoxina) ou de outros antiarrítmicos (p.ex. sotalol). Não se conhece o grau de eliminação da hidroclorotiazida pela hemodiálise.

Tratamento

A exposição de indivíduos adultos a doses de até 900 mg diários de irbesartana por 8 semanas não causou toxicidade. Não há dados disponíveis sobre o tratamento de eventual superdose com APROZIDE. O paciente deve ser mantido sob observação cuidadosa, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte, inclusive reposição de fluidos e eletrólitos. Sugere-se êmese (vômito) induzida e/ou lavagem gástrica. A irbesartana não é removida do organismo por hemodiálise.

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.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S.: 1.8326.0418
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP 40.796

Registrado, Importado e Embalado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413
Suzano - SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Fabricado por:
Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge - Ambarès et Lagrave
33565 Carbon Blanc Cedex
França

IB240920

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/10/2020.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/05/2013	0429727/13-0	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	29/05/2014	0429727/13-0	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	29/05/2014	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas	VP/VPS	150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
14/03/2014	0187342/14-3	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	14/03/2014	0187342/14-3	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	14/03/2014	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas	VP/VPS	150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30

							Dizeres legais		
26/05/2014	0410690/14-3	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/05/2014	0410690/14-3	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/05/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas	VP/VPS	150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
27/11/2014	1067661/14-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/11/2014	1067661/14-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/11/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 6. Interações Medicamentosas/ 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/9. Reações Adversas	VP/VPS	150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
27/03/2015	0271065/15-0	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/03/2015	0271065/15-0	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/03/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
17/01/2017	0087032/17-3	Notificação de alteração de texto de bula	17/01/2017	0087032/17-3	Notificação de alteração de texto de bula	17/01/2017	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE	VP/VPS	150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS

		RDC 60/12			RDC 60/12		MEDICAMENTO? 5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS		OPC X 30 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
09/11/2017	2192682/17-4	10451- Notificação de alteração de texto de bula RDC 60/12	09/11/2017	2192682/17-4	10451- Notificação de alteração de texto de bula RDC 60/12	09/11/2017	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
13/11/2018	1087341/18-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula –	13/11/2018	1087341/18-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula –	13/11/2018	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES	VP/VPS	150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 300 MG + 12,5

		RDC 60/12			RDC 60/12		QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
29/04/2020	1327972/20-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2020	1327972/20-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/04/2020	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30

03/06/2020	1757077/20-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/10/2019	2640456/19-7	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	03/02/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
			29/05/2020	1696101/20-3	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	29/05/2020			300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
27/07/2020	2457764/20-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2020	2457764/20-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/07/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
13/10/2020	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO –	13/10/2020	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO –	13/10/2020	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE	VP/VPS	150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12		USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		OPC X 30 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--