



irbesartana + hidroclorotiazida

Bula para o paciente

Comprimido

150 mg + 12,5 mg

300 mg + 12,5 mg

irbesartana + hidroclorotiazida
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

Comprimido

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Embalagens com 30 comprimidos contendo 150 mg de irbesartana + 12,5 mg de hidroclorotiazida.
Embalagens com 30 comprimidos contendo 300 mg de irbesartana + 12,5 mg de hidroclorotiazida.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de irbesartana + hidroclorotiazida 150 mg + 12,5 mg contém:

irbesartana 150 mg

hidroclorotiazida 12,5 mg

excipientes* q.s.p. 1 comprimido

*Excipientes: lactose monoidratada, croscarmellose sódica, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, povidona, poloxâmer, crospovidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio.

Cada comprimido de irbesartana + hidroclorotiazida 300 mg + 12,5 mg contém:

irbesartana 300 mg

hidroclorotiazida 12,5 mg

excipientes* q.s.p. 1 comprimido

*Excipientes: lactose monoidratada, croscarmellose sódica, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, povidona, poloxâmer, crospovidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A irbesartana + hidroclorotiazida é indicada 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). A irbesartana + hidroclorotiazida também pode ser usada 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?

Este medicamento 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?

A irbesartana + hidroclorotiazida é contraindicada 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. A irbesartana + hidroclorotiazida é contraindicada em pacientes que não produzem urina.

A irbesartana + hidroclorotiazida não deve ser coadministrada com medicamentos que contenham alisquireno em pacientes com diabetes ou que apresentem insuficiência renal (redução da função dos rins) moderada a severa.

A irbesartana + hidroclorotiazida também não deve ser coadministrada com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em pacientes com nefropatia diabética (doença no rim ocasionada pela diabetes).

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

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

Hipotensão - Pacientes com depleção (redução) do volume: A irbesartana + hidroclorotiazida tem sido raramente associada 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 irbesartana + hidroclorotiazida. Diuréticos tiazídicos podem potencializar a ação de outros medicamentos anti-hipertensivos (ver item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Morbidade e mortalidade fetal / neonatal: Embora não haja experiência com o uso de irbesartana + hidroclorotiazida 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), irbesartana + hidroclorotiazida não deve ser utilizada durante a gravidez. Uma vez detectada a gravidez durante o tratamento, irbesartana + hidroclorotiazida deve ser interrompida 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: A irbesartana + hidroclorotiazida não é recomendada para pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina ≤ 30 mL / min) (ver item 3. 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.

A irbesartana + hidroclorotiazida deve ser usada 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 irbesartana + hidroclorotiazida 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), hipercalemia (nível alto de potássio no sangue) e alterações na função renal. O uso de irbesartana + hidroclorotiazida em combinação com alisquireno é contraindicado em pacientes com *diabetes mellitus* ou com

insuficiência renal (redução da função dos rins).

O uso de irbesartana + hidroclorotiazida em combinação com inibidores da ECA é contraindicado em pacientes com nefropatia diabética (ver item 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

O uso de irbesartana + hidroclorotiazida 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 irbesartana + hidroclorotiazida podem ser esperadas em pacientes susceptíveis. 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 irbesartana + hidroclorotiazida, 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 paratireoide, 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 paratireoides. 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 na irbesartana + hidroclorotiazida 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.

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.

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 pode resultar em 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 (ver item 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?).

Gravidez e amamentação: A irbesartana + hidroclorotiazida deve ser descontinuada, logo que possível, quando for detectada gravidez (ver item 4. 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 irbesartana + hidroclorotiazida 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 da irbesartana + hidroclorotiazida no tratamento da mãe.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: Os efeitos de irbesartana + hidroclorotiazida na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas não foram especificamente estudados, mas com base em suas propriedades farmacodinâmicas, é improvável que irbesartana + hidroclorotiazida 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.

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 pela 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 irbesartana + hidroclorotiazida 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 (ver item 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA): a combinação de irbesartana + hidroclorotiazida com os inibidores da ECA é contraindicada em pacientes com nefropatia diabética e não é recomendada para os demais pacientes (ver item 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e item 4. 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 AINEs. 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.

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

A hipocalemia (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. A irbesartana + hidroclorotiazida deve ser administrada 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 irbesartana, 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 irbesartana + hidroclorotiazida 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 endógenas (p.ex. os anti-inflamatórios não esteroidais - AINES) podem reduzir os efeitos dos diuréticos tiazídicos.

O componente tiazídico de irbesartana + hidroclorotiazida 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, uma outra classe de diuréticos deve ser usada.

Medicamento - Alimento: Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de alimentos na ação de irbesartana + hidroclorotiazida.

Medicamento - Exame Laboratorial: Não houve alterações clinicamente significativas nos testes laboratoriais que ocorreram nos estudos clínicos com irbesartana + hidroclorotiazida.

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?

Conservar em temperatura ambiente (15 a 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 produto: comprimido oblongo de coloração salmão.

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: A irbesartana + hidroclorotiazida (300 mg de irbesartana/12,5 mg de hidroclorotiazida) pode ser administrada em dose única diária a pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada em monoterapia com 300 mg de irbesartana.

A irbesartana + hidroclorotiazida (150 mg de irbesartana/12,5 mg de hidroclorotiazida) pode ser iniciada 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 à irbesartana + hidroclorotiazida (150 mg de irbesartana/12,5 mg de hidroclorotiazida) podem passar a utilizar o irbesartana + hidroclorotiazida (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 irbesartana + hidroclorotiazida sozinha, 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 irbesartana + hidroclorotiazida 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 irbesartana + hidroclorotiazida administrada 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 administrada irbesartana + hidroclorotiazida (ver item 4. 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 irbesartana + hidroclorotiazida em pacientes com insuficiência renal severa ver item 4. 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 irbesartana + hidroclorotiazida em pacientes com insuficiência hepática severa (ver item 4. 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 do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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

Caso se esqueça 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 irbesartana + hidroclorotiazida 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 devida 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 irbesartana + hidroclorotiazida (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 irbesartana + hidroclorotiazida 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 irbesartana + hidroclorotiazida 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 irbesartana + hidroclorotiazida, e foi reportado um caso de síncope no grupo tratado com monoterapia de hidroclorotiazida.

A incidência das reações adversas pré-determinadas para irbesartana + hidroclorotiazida, 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 (PADSe ≥ 110 mmHg), o padrão geral das reações adversas reportadas durante 7 semanas de acompanhamento foi semelhante em pacientes tratados com irbesartana + hidroclorotiazida como terapia inicial e irbesartana como terapia inicial. **Para irbesartana + hidroclorotiazida e irbesartana foram, 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 (coloração amarelada da pele e olhos), elevação dos testes de função hepática, hepatite (inflamação do fígado), tínido (zumbido no ouvido), trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas) (incluindo púrpura trombocitopênica), psoríase (e agravamento da psoríase) (ver item 4. 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.

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 aplástica (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) (ver item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE TOMAR ESTE MEDICAMENTO?).

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

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 DESTES MEDICAMENTOS?

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 irbesartana + hidroclorotiazida. O paciente deve ser mantido sob observação cuidadosa, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte, inclusive reposição de fluidos e eletrólitos. Sugere-se emese (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.

M.S.: 1.0043.1064

Responsável Técnica: Dra. Maria Benedita Pereira CRF-SP n.º: 30.378

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/11/2017.

Fabricado por: **EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Rod. Pres. Castello Branco,

km 35,6 - Itapevi - SP

Registrado por: **EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Av. Vereador José Diniz, 3.465

São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/07/2013	0605553132	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP	Comprimido 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg
23/06/2015	0552279150	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4. O que devo saber Antes de usar este Medicamento? 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas	VP	Comprimido 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg
20/03/2017	0484626/17-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4. o que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. interações medicamentosas 8. quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. reações adversas	VP	Comprimido 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg
Não aplicável	Não aplicável	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES (adequação da nomenclatura de excipiente) 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimido 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg