

## MODELO DE BULA

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

### **APROZIDE®**

irbesartana / hidroclorotiazida

#### **Forma farmacêutica e de apresentações:**

**APROZIDE® 150 mg / 12,5 mg** – cartucho contendo 14 ou 28 comprimidos

**APROZIDE® 300 mg / 12,5 mg** – cartucho contendo 14 ou 28 comprimidos

**APROZIDE® 300 mg / 25 mg** – cartucho contendo 14 ou 28 comprimidos

#### **Uso oral**

#### **USO ADULTO**

#### **Composição:**

Cada comprimido contém:	APROZIDE® 150 mg / 12,5 mg	APROZIDE® 300MG / 12,5 mg	APROZIDE® 300MG / 25 mg
irbesartana	150 mg	300 mg	300 mg
hidroclorotiazida	12,5 mg	12,5 mg	25 mg
excipientes	q.s.p. 1 comprimido*	q.s.p. 1 comprimido*	q.s.p. 1 comprimido**

\*(lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido de milho pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio).

\*\* (lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, cera de carnaúba)

## **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

### **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.

### **POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**

APROZIDE® é indicado para o tratamento da hipertensão arterial 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). É indicado também 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.

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

#### **CONTRA-INDICAÇÕES**

APROZIDE® é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade 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 história de alergia ou asma brônquica. APROZIDE é contra-indicado em pacientes que não produzem urina.

**Este medicamento é contra-indicado na faixa etária pediátrica.**

#### **ADVERTÊNCIAS**

- **Pacientes com depleção de sódio e/ou volume sangüíneo:**

APROZIDE® raramente tem sido associado à ocorrência de hipotensão em pacientes sem outros fatores de risco para essa condição. Entretanto, deve ser prevista a possibilidade de hipotensão sintomática em pacientes com depleção de sódio e/ou volume, e por isso tais condições devem ser corrigidas antes de se iniciar o tratamento com APROZIDE®. Diuréticos tiazídicos podem potencializar a ação de outros medicamentos anti-hipertensivos.

- **Morbidade e mortalidade fetal / neonatal**

Embora não haja experiência com o uso de APROZIDE® em mulheres grávidas, foi relatado que a administração de inibidores da ECA à mulheres no segundo e terceiro trimestres da gravidez pode provocar lesões no feto ou morte fetal.

Portanto, considerando-se que APROZIDE® também atua diretamente no sistema renina-angiotensina, este 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, inclusive icterícia fetal ou neonatal, trombocitopenia e possivelmente outras reações adversas que têm ocorrido em adultos.

- **Gravidez**

APROZIDE® não deve ser administrado a mulheres grávidas, e o seu uso deve ser suspenso, logo que possível, quando for diagnosticada gravidez na vigência do tratamento.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- **Amamentação**

Ainda não está determinado se a irbesartana ou seus metabólitos são excretados no leite humano, mas sabe-se que a irbesartana passa ao leite de ratas lactantes. A hidroclorotiazida é excretada no leite humano. 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.

- **Risco de uso por via de administração não recomendada**

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

**INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.**

**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.**

## **PRECAUÇÕES**

- **Uso Pediátrico**

Ainda não foram estabelecidas a segurança e eficácia em pacientes pediátricos.

- **Uso em Idosos**

Não foram observadas diferenças globais na segurança e eficácia entre pacientes com mais de 65 anos e grupos mais jovens, nos estudos clínicos realizados com APROZIDE®.

- **Gerais**

Como conseqüência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, alterações na função renal durante o tratamento com APROZIDE®, podem ser precipitadas em pacientes susceptíveis. Em pacientes cuja função renal depende da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (pacientes hipertensos com estenose de artéria renal em um ou ambos os rins, ou pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com outros fármacos que afetam este sistema tem sido associado com oligúria e/ou azotemia progressiva e, raramente, com insuficiência renal aguda e/ou óbito. A possibilidade da ocorrência de um efeito similar com o uso de um antagonista do receptor de angiotensina II não pode ser excluída. Os efeitos anti-hipertensivos dos diuréticos tiazídicos podem estar aumentados em pacientes submetidos à simpatectomia.

- **Comprometimento da função hepática e renal**

APROZIDE® não é recomendável em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina  $\leq 30$  ml/min) e está contra-indicado em casos de anúria. A azotemia associada à hidroclorotiazida pode ser precipitada em pacientes com insuficiência renal. APROZIDE® deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática ou doença hepática progressiva, pois pequenas alterações no balanço hidroeletrólítico podem precipitar coma hepático.

- **Desequilíbrio eletrólítico e metabólico**

Os diuréticos tiazídicos, inclusive a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hídrico ou de eletrólitos (hipocalemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica). Embora o uso isolado de tiazídicos, especialmente em doses altas, possa provocar hipocalemia, sua associação com irbesartana causa menor freqüência 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 hipercalemia acentuada sugere a possibilidade de hiperparatireoidismo. O uso de tiazídicos deve ser suspenso antes de se

efetuar testes funcionais das paratireóides. Os tiazídicos podem aumentar a excreção urinária de magnésio, resultando em hipomagnesemia.

Alguns pacientes tratados com diuréticos tiazídicos podem apresentar hiperuricemia e crise aguda de gota. A administração de tiazídicos pode aumentar a necessidade de insulina em diabéticos e pode tornar manifesto um diabetes latente. O uso de tiazídicos tem sido associado a um aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos; entretanto, a dose de 12,5 mg contida no APROZIDE® foi relacionada a efeitos mínimos ou ausentes, nesse particular.

Em pacientes sob risco de alterações eletrolíticas ou metabólicas, pode ser necessária a monitoração de parâmetros laboratoriais.

- **Lúpus eritematoso sistêmico**

Já foram relatadas exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistêmico em pacientes em uso de diuréticos tiazídicos.

- **Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade, toxicidade fetal**

O potencial carcinogênico da associação irbesartana–hidroclorotiazida não foi avaliado em estudos em animais. Entretanto, não se observou evidência de carcinogênese com a administração isolada de irbesartana a ratos (500 mg/kg/dia em machos, e 1.000 mg / kg / dia em fêmeas) e a camundongos (1.000mg / kg / dia) durante 2 anos. As doses referidas correspondem a uma exposição sistêmica 4 a 25 vezes maior (em ratos) e 4 a 6 vezes maior (em camundongos) do que a exposição proporcionada por 300 mg diários na espécie humana. Paralelamente, sabe-se que a vasta experiência de uso da hidroclorotiazida não demonstrou aumento da incidência de neoplasias, na espécie humana. Portanto, não há razões de preocupação quanto ao potencial de carcinogênese do APROZIDE® na espécie humana.

A associação de irbesartana e hidroclorotiazida não se mostrou mutagênica no teste de Ames ou no teste de mutação genética HGPRT em células de ovário de hamsters chineses, e não foi clastogênica em um teste citogenético in vitro em linfócitos humanos e em um ensaio in vivo de micronúcleo em camundongos.

Não se avaliou o efeito da associação sobre a fertilidade de animais. Sabe-se entretanto, que a fertilidade e o desempenho reprodutor de ratos não foram afetados pela irbesartana em doses capazes de causar algum grau de toxicidade (até 650 mg/kg/dia). Não foram observados efeitos significativos quanto ao número de corpos lúteos, implantação do ovo e fetos vivos. Além disso, a irbesartana não teve influência na sobrevivência, no desenvolvimento ou na reprodução da ninhada. Quanto à hidroclorotiazida, a larga experiência em humanos não revelou relação entre o seu uso e alteração da fertilidade.

Conseqüentemente, não há razão de preocupação quanto ao potencial de reações adversas na fertilidade da espécie humana com o uso de APROZIDE®.

Não foram observados efeitos teratogênicos em ratas que receberam a associação de irbesartana e hidroclorotiazida em doses de até 150 / 150 mg / kg/ dia, doses essas que se mostraram capazes de causar toxicidade nas ratas.

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Os estudos *in vitro* não indicam a possibilidade de interações entre a irbesartana e substâncias cujo metabolismo depende das isoenzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4, do sistema citocromo P450. A irbesartana é metabolizada primariamente pelo CYP2C9, mas estudos clínicos específicos não demonstraram interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas significativas com o uso concomitante de irbesartana e varfarina, um fármaco sabidamente metabolizado pelo CYP2C9.

A irbesartana não afeta a farmacocinética da digoxina ou da sinvastatina. A nifedipina ou a hidroclorotiazida não alteram as características farmacocinéticas da irbesartana.

Com base na experiência de uso de outros medicamentos que agem no sistema renina-angiotensina, pode-se esperar que a irbesartana leve a um aumento do potássio sérico, quando administrada concomitantemente com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio. O uso em combinação com hidroclorotiazida pode reduzir a freqüência desse efeito.

Diuréticos tiazídicos podem ser potencializados por álcool, barbitúricos e narcóticos, com possibilidade de surgir hipotensão ortostática.

Os tiazídicos podem aumentar a glicemia e, portanto, pode ser necessário ajustar a dose de antidiabéticos orais e insulina, em pacientes diabéticos.

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

A hipocalemia induzida por diuréticos pode acentuar arritmias cardíacas, com a conseqüente necessidade de ajuste na dose de medicamentos antiarrítmicos tais como glicosídeos cardíacos (por exemplo a digoxina), sotalol, etc.

Os diuréticos tiazídicos podem reduzir a excreção de cálcio, com conseqüente aumento do cálcio sérico. Caso o paciente esteja utilizando cálcio ou medicamentos poupadores de cálcio (por exemplo, na terapia com vitamina D), deve-se monitorar os níveis plasmáticos de cálcio e ajustar a dosagem de cálcio de acordo com a necessidade. A colestiramina e o colestipol podem retardar ou diminuir a absorção da hidroclorotiazida. APROZIDE® deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 4 horas após esses medicamentos.

Os diuréticos reduzem a depuração renal de lítio e aumentam o risco de toxicidade desse composto. A administração concomitante de APROZIDE® e sais de lítio deve ser feita com cautela, com monitorização freqüente dos níveis séricos de lítio.

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

A hidroclorotiazida pode potencializar a ação de outros anti-hipertensivos, especialmente dos bloqueadores adrenérgicos periféricos ou ganglionares. No caso de administração concomitante de hidroclorotiazida com diazóxido, deve-se monitorizar a pressão arterial e os níveis séricos de ácido úrico e glicose.

Os efeitos de relaxantes musculares não-despolarizantes, pré-anestésicos e anestésicos usados em cirurgia podem ser potencializados pela hidroclorotiazida, sendo necessário o ajuste de dose. Deve-se reduzir a dose dos pré-anestésicos e anestésicos, e se possível, interromper a terapia com hidroclorotiazida uma semana antes da cirurgia.

- **Alimentos**

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

- **Testes Laboratoriais**

Não houveram alterações significativas nos testes laboratoriais

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

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido, com ou sem alimentos.

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

## **POSOLOGIA**

APROZIDE® 300 mg / 12,5 mg 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 / 12,5 mg pode ser administrado a pacientes que não estiverem respondendo adequadamente ao uso isolado de hidroclorotiazida ou de 150 mg de irbesartana. Os pacientes que não atingirem o controle adequado da pressão arterial com o uso de APROZIDE® 150 mg / 12,5 mg podem passar a utilizar o APROZIDE® 300 mg / 12,5 mg e, posteriormente, se for necessário, o APROZIDE® 300 mg / 25 mg. Doses superiores a 300 mg de irbesartana / 25 mg de hidroclorotiazida não são recomendadas. Caso a pressão arterial não seja adequadamente controlada com APROZIDE®, pode-se

associar outro medicamento anti-hipertensivo (p.ex. bloqueador beta-adrenérgico, bloqueador do canal de cálcio com ação prolongada).

- **Pacientes com depleção de volume intravascular**

Em pacientes com depleção acentuada de volume e/ou sódio, tais como aqueles tratados com doses altas de diuréticos, deve-se corrigir essas condições antes de se administrar o APROZIDE®.

- **Pacientes idosos e pacientes com comprometimento renal ou hepático**

Geralmente não é necessária a redução da posologia em idosos ou em pacientes com disfunção renal leve a moderada (depuração de creatinina > 30 ml/min).

Entretanto, considerando-se a presença de hidroclorotiazida, não se recomenda o uso de APROZIDE® em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina ≤ 30ml/min).

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 grave (Ver Precauções).

- **Hipertensão arterial grave**

APROZIDE® pode ser administrado em dose única diária de 150 mg /12,5 mg para o tratamento inicial da hipertensão arterial grave. A dose pode ser aumentada após uma semana de tratamento para um máximo de 300 mg / 25 mg uma vez ao dia. Não se recomenda APROZIDE® como terapia inicial em pacientes com depleção do volume intravascular.

- **Conduta necessária caso haja esquecimento de administração.**

Caso 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.

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.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

### **ASPECTO FÍSICO**

- **APROZIDE® 150 mg / 12,5 mg e APROZIDE® 300 mg / 12,5 mg**

Comprimido de coloração pêssego, oval e biconvexo.

- **APROZIDE® 300 mg / 25 mg**

Comprimido revestido de coloração rosa, oval e biconvexo.

### **CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS**

Ver item Aspecto Físico.

### **QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

A associação de irbesartana e hidroclorotiazida foi avaliada quanto à sua segurança e tolerabilidade 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 discretos e transitórios, sem relação com a dose. A incidência 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 (p=0,023), em estudos controlados envolvendo 898 pacientes tratados com o APROZIDE®, com duração usual de 2 a 3 meses.

Reações adversas (eventos adversos provável ou possivelmente relacionados ao tratamento, ou com relação incerta) que ocorreram em pelo menos 1% dos pacientes tratados em estudos controlados estão listadas na tabela a seguir:

#### **Reações adversas em estudos controlados com placebo, em hipertensos**

Sistema corporal/Reação adversa	Incidência atribuída ao tratamento			
	Percentual (%) de pacientes			
	Irbesartana HCTZ n=898	Irbesartana n=400	HCTZ n=380	Placebo n=236

<u>Geral</u>				
Cansaço	4,9*	2,5	2,1	1,7
Fraqueza	0,3	0,5	0,8	1,3
<u>Cardiovascular</u>				
Edema	0,9	0,8	1,3	0,8
<u>Dermatológico</u>				
Erupção	0,7	0,3	1,1	0,8
<u>Endócrino</u>				
Disfunção sexual	0,7	0,5	1,1	0
<u>Gastrointestinal</u>				
Boca seca	0,2	0,3	1,1	0,4
Náusea/vômito	1,8	1,0	0,8	0
<u>Geniturinário</u>				
Micção anormal	1,4	0,3	0,3	0,8
<u>Músculo-esquelético</u>				
Dor muscular / óssea	0,6	0,3	1,3	0,8
<u>Sistema nervoso</u>				
Tontura	5,6	4,0	4,5	3,8
Dor de cabeça	6,6	4,3	5,8	10,2
* Diferenças estatisticamente significativas entre APROZIDE® e placebo (p=0,03)				

Outras reações adversas (relação provável, possível ou incerta com o tratamento), que ocorreram com freqüência entre 1% e 0,5% e que tiveram incidência ligeiramente maior nos pacientes tratados com a associação do que com placebo, incluem: diarreia, tontura (ortostática), rubor, alterações da libido, taquicardia, edema das extremidades. Em nenhum desses tipos de evento houve diferença estatisticamente significativa entre a associação e o placebo.

Reações adversas que ocorreram com incidência levemente maior em pacientes tratados com irbesartana isoladamente, em comparação ao placebo, e em freqüência entre 0,5% e 1% mas sem significância estatística, foram: anormalidades do ECG, prurido, dor abdominal e fraqueza nas extremidades.

Outras reações adversas de interesse clínico com freqüência menor que 0,5% e que tiveram incidência ligeiramente maior nos pacientes tratados com a associação do que com o placebo foram hipotensão e síncope.

Casos muito raros de reações de hipersensibilidade (angioedema, urticária) foram relatados a partir da comercialização da irbesartana em monoterapia, assim como ocorreu com outros antagonistas do receptor da angiotensina II.

Os seguintes eventos adversos foram relatados muito raramente durante a farmacovigilância sem, entretanto, ser estabelecida necessariamente, uma relação causal: astenia, hipercalemia, mialgia, icterícia, elevação dos testes de função hepática, hepatite e diminuição da função renal, incluindo casos isolados de falência renal em pacientes de risco.

Outras reações adversas relatadas com o uso isolado de hidroclorotiazida (relacionadas ou não ao tratamento) incluem: anorexia, irritação gástrica, diarreia, constipação, icterícia (colestática intra-hepática), pancreatite, sialo-adenite, vertigem, parestesia, xantopsia, leucopenia, neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplástica, anemia hemolítica, fotossensibilidade, febre, urticária, angéite necrosante (vasculite, vasculite cutânea), distúrbios respiratórios (incluindo pneumonite e edema pulmonar), reações anafiláticas, necrólise epidérmica tóxica, hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, distúrbios eletrolíticos (incluindo hiponatremia e hipocalcemia), disfunção renal, nefrite intersticial, espasmo muscular, fraqueza, inquietação, visão turva transitória.

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

- **Hipertensão arterial grave**

Em um estudo clínico realizado com pacientes portadores de hipertensão arterial grave (PADs  $\geq$  110 mmHg), as reações adversas reportadas durante 7 semanas de acompanhamento foram semelhantes em pacientes tratados com APROZIDE® e irbesartana como terapia inicial. A incidência das reações adversas foi:

	APROZIDE®	irbesartana
Síncope	0%	0%
Hipotensão	0,6%	0%
Tontura	3,6%	4,0%
Dor de cabeça	4,3%	6,6%
Hipercalemia	0,2%	0%
Hipocalcemia	0,6%	0,4%
Descontinuação do tratamento em razão das reações adversas	1,9%	2,2%

## **O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

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 de superdosagem 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 induzida e/ou lavagem gástrica. A irbesartana não é removida do organismo por hemodiálise.

Os sinais e sintomas mais comuns observados em adultos expostos à hidroclorotiazida são devidos à depleção de eletrólitos (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) e à desidratação provocadas 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.

**Em caso de superdose acidental, procure imediatamente atendimento médico de emergência.**

## **ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

APROZIDE® deve ser guardado em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15-30°C), ao abrigo da umidade.

**TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A irbesartana é um antagonista específico não-competitivo dos receptores da angiotensina II (subtipo AT<sub>1</sub>). A angiotensina II é um componente importante do sistema renina-angiotensina, estando envolvida na fisiopatologia da hipertensão e na homeostase do sódio. A irbesartana não necessita de ativação metabólica para exercer sua atividade.

A irbesartana bloqueia os potentes efeitos de vasoconstrição e de secreção de aldosterona produzidos pela angiotensina II, graças à sua ação de antagonismo específico nos receptores da angiotensina II (subtipo AT<sub>1</sub>), localizados nas células da musculatura lisa vascular e no córtex supra-renal. A irbesartana não tem efeito agonista nos receptores AT<sub>1</sub>, e possui muito mais afinidade (superior a 8500 vezes) para os receptores AT<sub>1</sub>, do que para os receptores AT<sub>2</sub> (que não parecem estar associados à homeostasia cardiovascular). A irbesartana não inibe as enzimas envolvidas no sistema renina-angiotensina (renina, enzima conversora da angiotensina ou ECA), nem afeta outros receptores hormonais ou canais de íons que participam da regulação da pressão sangüínea e da homeostase do sódio. O bloqueio dos receptores AT<sub>1</sub> pela irbesartana interrompe o mecanismo da retroalimentação do sistema renina-angiotensina, porém o conseqüente aumento dos níveis plasmáticos de renina e de angiotensina II não consegue neutralizar o efeito da irbesartana na redução da pressão arterial. A concentração plasmática de aldosterona diminui após administração da irbesartana, mas os níveis séricos de potássio não sofrem alteração significativa (aumento médio < 0,1 mEq/L), na posologia recomendada. A irbesartana não tem efeito significativo sobre as concentrações séricas de triglicéridios, colesterol ou glicose, e não altera os níveis séricos nem a excreção urinária de ácido úrico.

A hidroclorotiazida é um composto do grupo das benzotiazidinas (tiazídico), com efeitos diurético, natriurético e anti-hipertensivo. O mecanismo do efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos ainda não está completamente esclarecido. As tiazidas afetam o mecanismo de reabsorção de eletrólitos pelos túbulos renais, aumentando a excreção de sódio e cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A natriurese provoca uma perda secundária de potássio e bicarbonato.

A hidroclorotiazida aumenta a atividade da renina plasmática e a secreção de aldosterona, e reduz o nível sérico de potássio. A perda de potássio associada ao uso de diuréticos tiazídicos pode ser neutralizada pela co-administração de um antagonista do receptor da angiotensina II.

- **Propriedades farmacodinâmicas**

Resultados de estudos clínicos em comparação ao placebo permitem definir os efeitos relatados a seguir.

O efeito redutor sobre a pressão arterial da associação de irbesartana e hidroclorotiazida foi aparente após a primeira administração e substancialmente evidente dentro de 1 a 2 semanas, com o efeito máximo ocorrendo entre a 6<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semanas. O efeito clínico da associação foi mantido por mais de um ano, em estudos prolongados.

A associação de hidroclorotiazida e irbesartana proporciona efeito aditivo na redução da pressão arterial, relacionado às doses administradas. A administração de 12,5 mg de hidroclorotiazida e 300 mg de irbesartana, uma vez ao dia, a pacientes não adequadamente controlados com apenas 300 mg de irbesartana resultou em redução adicional (com correção do efeito placebo) de 6,1 mmHg na pressão arterial diastólica na fase de vale, isto é, 24 horas após a tomada do medicamento. As reduções globais nas pressões arteriais sistólica/diastólica com essa associação foram de até 13,6/11,5 mm Hg, após subtração do efeito placebo. Associação de 150 mg de irbesartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida uma vez ao dia causou redução média da pressão arterial sistólica/diastólica, na fase de vale, de 12,9/6,9 mm Hg (valores após subtração do efeito placebo), com efeito máximo ocorrendo entre 3 e 6 horas. Avaliações através do método de monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA) mostram que APROZIDE® na dose de 150/12,5 mg uma vez ao dia leva a uma redução consistente da pressão arterial durante o período de 24 horas, com redução média de 15,8/10,0 mm Hg nas 24 horas (valores corrigidos quanto ao efeito placebo). O efeito “vale-pico” foi de pelo menos 68% em relação às respostas de pico, corrigidas quanto ao placebo.

A adição de irbesartana ao tratamento de pacientes não controlados adequadamente com 25mg de hidroclorotiazida proporciona reduções adicionais médias de 11,1/7,2 mmHg na pressão arterial sistólica/diastólica.

A redução foi semelhante tanto na posição supina como na ortostática. Efeitos ortostáticos foram pouco freqüentes, mas podem ser esperados em pacientes que desenvolvam intercorrência de depleção de sódio e/ou volume:

A eficácia da associação irbesartana-hidroclorotiazida não sofreu influência de fatores como idade, raça ou sexo, e a resposta anti-hipertensiva global foi similar na raça negra e outras etnias.

A pressão arterial retornou gradualmente aos valores basais após suspensão da irbesartana. Não se observou hipertensão de rebote com nenhum dos dois fármacos.

Para a hidroclorotiazida, o início da diurese ocorreu em 2 horas, com efeito máximo em torno de 4 horas e duração de cerca de 6 a 12 horas.

- **Propriedades farmacocinéticas**

A administração concomitante de hidroclorotiazida e irbesartana não afeta as características farmacocinéticas desta última. Irbesartana e hidroclorotiazida são substâncias ativas por via oral que não necessitam de biotransformação para exercer sua atividade. Após administração oral de APROZIDE®, a biodisponibilidade absoluta é de, respectivamente, 60-80% para a irbesartana e 50-80% para a hidroclorotiazida. Os alimentos não alteram a biodisponibilidade do APROZIDE®. Concentrações plasmáticas máximas são alcançadas de 1,5 a 2 horas para irbesartana e de 1 a 2,5 horas para hidroclorotiazida, após administração por via oral.

A irbesartana tem uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de cerca de 96%, e sua ligação às células sanguíneas é desprezível. O volume de distribuição da irbesartana está entre 53 e 93 litros (0,72-1,24 L/kg). A taxa de ligação da hidroclorotiazida às proteínas plasmáticas é de 68%, e seu volume aparente de distribuição é de 3,6-7,8 L/kg.

A irbesartana é metabolizada através de conjugação glicurônica e oxidação, Após administração oral ou intravenosa da irbesartana marcada com C<sup>14</sup>, 80% a 85% da radioatividade circulante no plasma corresponde ao composto inalterado. O principal metabólito circulante é o conjugado inativo irbesartana-glucuronida (aproximadamente 6%).

Estudos de oxidação da irbesartana *in vitro* através das isoenzimas do citocromo P450 indicaram que a irbesartana foi oxidada principalmente pela isoenzima CYP 2C9; o metabolismo através da isoenzima CYP 3A4 possui efeito desprezível. A irbesartana não foi metabolizada pela maior parte das isoenzimas comumente associadas com o metabolismo de fármacos (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ou CYP2E1) nem induziu ou inibiu estas enzimas. A irbesartana também não induziu nem inibiu a isoenzima CYP 3A4.

Os metabólitos oxidativos restantes não acrescentam atividade farmacológica considerável à irbesartana,

A irbesartana e seus metabólitos são excretados por via biliar e renal. Cerca de 20% da radioatividade, após administração de uma dose oral ou intravenosa de irbesartana marcada com C<sup>14</sup>, é recuperada na urina e o restante nas fezes.

Menos de 2% da dose administrada são excretados na urina sob forma inalterada.

A hidroclorotiazida não é metabolizada, sendo eliminada por via-renal. A meia-vida plasmática média da hidroclorotiazida é estimada entre 5 a 15 horas.

A meia-vida de eliminação terminal ( $t_{1/2}$ ) da irbesartana é de 11 a 15 horas. A depuração total do organismo após administração intravenosa é de 157 a 176 ml/min, dos quais 3,0 a 3,5 ml/min constituem depuração renal. A irbesartana tem farmacocinética linear, dentro dos limites da posologia terapêutica. O estado de equilíbrio no plasma é alcançado dentro

de 3 dias do início de um regime de dose única diária. Observa-se acúmulo limitado (< 20%) no plasma após administração repetida de doses diárias únicas.

Em homens e mulheres hipertensos, observaram-se concentrações plasmáticas mais elevadas (11-44%) no sexo feminino, se bem que não haja diferenças quanto ao acúmulo e à meia-vida de eliminação, após doses repetidas. Não se observaram diferenças de efeito clínico nos dois sexos.

Em indivíduos idosos normotensos de ambos os sexos (65 a 80 anos), com funções hepática e renal clinicamente normais, a área sob a curva (ASC) da concentração plasmática e as concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) foram de 20 a 50% maiores que aquelas verificadas em pessoas mais jovens (18 a 40 anos). A meia-vida de eliminação é comparável nos diversos grupos etários, assim como o efeito clínico. A ASC da hidroclorotiazida foi mais elevada nos pacientes geriátricos após administração repetida, resultado consistente com publicações anteriores.

Em indivíduos sadios da raça negra, os valores da ASC da irbesartana foram aproximadamente 20-25% maiores que em indivíduos da raça branca. Não houve diferenças nos valores das concentrações plasmáticas ( $C_{max}$ ).

A farmacocinética da irbesartana não está significativamente alterada em pacientes com insuficiência renal ou sob hemodiálise. A irbesartana não é removida por hemodiálise. Relatou-se um aumento da meia-vida de eliminação da hidroclorotiazida para 21 horas, em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 20 ml/min).

A farmacocinética da irbesartana não está significativamente alterada em pacientes com insuficiência hepática devida a cirrose leve ou moderada.

## **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Os antagonistas dos receptores  $AT_1$  da angiotensina II têm se tornado uma classe estabelecida para o tratamento da hipertensão arterial e sua larga utilização está relacionada à reconhecida eficácia anti-hipertensiva, combinada a um perfil de tolerabilidade semelhante ao placebo (Estudo COSIMA, 2005).

Diferenças entre as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas das moléculas desta classe, podem levar a diferenças significativas nas suas potências anti-hipertensivas (Estudo COSIMA, 2005).

A irbesartana é um potente bloqueador dos receptores  $AT_1$  da angiotensina II (BRA) e altamente seletivo para esses receptores do subtipo 1 (LITTLEJOHN III T, MD).

O Estudo COSIMA (Estudo COSIMA, 2005) teve como desfechos primário e secundário avaliar a eficácia anti-hipertensiva, aferida pela redução da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), quando comparadas a linha de base, bem como avaliar o percentual de normalização da pressão arterial (PA), após 8 semanas de tratamento.

Como parte dos resultados do estudo, a irbesartana na dose de 150 mg combinada com hidroclorotiazida 12,5 mg, nos 222 pacientes incluídos na análise de intenção de tratar e portadores de hipertensão arterial essencial de leve a moderada, mostrou uma redução de 13,0 e de 9,5 mmHg na PAS e PAD, respectivamente, quando avaliadas pela monitoração residencial da pressão arterial (MRPA); e uma redução de 15,0 e de 8,6 mmHg na PAS e PAD, respectivamente, quando aferidas no consultório, bem como uma taxa de normalização da PA de 50,2 e de 51,4% quando avaliadas pela MRPA e no consultório, respectivamente.

O Estudo INCLUSIVE (NEUTEL M.J. et al, 2005) buscou avaliar a eficácia e segurança do uso da associação fixa da irbesartana com a hidroclorotiazida (HCTZ) em pacientes com pressão arterial não controlada. O tratamento, envolvendo 1005 pacientes, apresentava um perfil seqüencial e distribuído da seguinte forma: placebo (4 - 5 semanas), HCTZ 12,5mg (2 semanas), irbesartana / HCTZ 150 mg / 12, 5 mg (8 semanas) e irbesartana / HCTZ 300 mg / 25 mg (8 semanas).

Os objetivos definidos de redução das pressões arteriais sistólica e diastólica eram consistentes com as diretrizes internacionais de tratamento da hipertensão arterial: PAS < 140 mmHg (<130mmHg para pacientes com diabetes do tipo 2) e PAD < 90mmHg (< 80 mmHg para pacientes com diabetes do tipo 2).

Os resultados do estudo mostraram uma redução média da PAS de 21,5 mmHg ( $p < 0,001$ ) e da PAD foi de 10,4 mmHg ( $p < 0,001$ ). Um percentual de 77% e 83% dos pacientes atingiram o objetivo do estudo de redução da PAS e PAD, respectivamente, e 69% dos pacientes atingiram ambos os objetivos das PAS/PAD, de acordo com o JNC 7 (Hypertension, 2003).

O Estudo CV131176 (Study CV131176, 2000) teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da associação irbesartana/HCTZ, como uma terapia de primeira linha na hipertensão arterial grave. O tratamento, com duração de 7 semanas, envolveu pacientes hipertensos não tratados, não controlados (pressão arterial diastólica sentada [PADSe]  $\geq 110$  mmHg) e pacientes com hipertensão arterial não controlada com monoterapia anti-hipertensiva. As doses utilizadas no grupo irbesartana/HCTZ foram de 150 mg /12,5 mg e 300 mg / 25 mg.

Como parte dos resultados do estudo, na quinta semana (desfecho primário de eficácia), 47,2% dos pacientes do grupo irbesartana/HCTZ atingiram o objetivo de controle da PADSe (< 90mmHg), atingindo um máximo de 51,9%, na sétima semana. Uma redução média ajustada em relação à linha de base, da PADSe e PASSe, para o grupo irbesartana/HCTZ de -21,2 mmHg e 27,1 mmHg, respectivamente, foram observadas precocemente no tratamento (semana 3).

## **INDICAÇÕES**

APROZIDE® é indicado para o tratamento da hipertensão arterial em pacientes cuja pressão arterial não é controlada adequadamente com monoterapia. 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). É indicado também 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.

## **CONTRA-INDICAÇÕES**

APROZIDE® é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade 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 história de alergia ou asma brônquica. APROZIDE é contra-indicado em pacientes com anúria.

**Este medicamento é contra-indicado na faixa etária pediátrica.**

## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido.

Após aberto, APROZIDE® deve ser guardado em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15-30°C), ao abrigo da umidade.

## **POSOLOGIA**

APROZIDE® 300 mg / 12,5 mg pode ser administrado em dose única diária à pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com uso de monoterapia com 300 mg de irbesartana. A administração pode ser feita concomitante ou não com alimentos.

APROZIDE® 150 mg / 12,5 mg pode ser administrado a pacientes que não estiverem respondendo adequadamente ao uso isolado de hidroclorotiazida ou de 150 mg de irbesartana. Os pacientes que não atingirem o controle adequado da pressão arterial com o uso de APROZIDE® 150 mg / 12,5 mg podem passar a utilizar o APROZIDE® 300 mg / 12,5 mg e, posteriormente, se necessário, o APROZIDE® 300 mg / 25 mg. Doses superiores a 300 mg de irbesartana / 25 mg de hidroclorotiazida não são recomendadas. Caso a pressão arterial não seja adequadamente controlada com APROZIDE®, pode-se associar outro medicamento anti-hipertensivo (p.ex. bloqueador beta-adrenérgico, bloqueador do canal de cálcio com ação prolongada).

- **Pacientes com depleção de volume intravascular**

Em pacientes com depleção acentuada de volume e/ou sódio, tais como aqueles tratados com doses altas de diuréticos, deve-se corrigir essas condições antes de se administrar o APROZIDE®.

- **Pacientes idosos e pacientes com comprometimento renal ou hepático:**

Geralmente não é necessária a redução da posologia em idosos ou em pacientes com disfunção renal leve a moderada (depuração de creatinina > 30 ml/min).

Entretanto, considerando-se a presença de hidroclorotiazida, não se recomenda o uso de APROZIDE® em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina ≤ 30ml/min).

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 grave (Ver USO EM IDOSOS E OUTROS GRUPOS DE RISCO).

- **Hipertensão arterial grave**

APROZIDE® pode ser administrado em dose única diária de 150 mg /12,5 mg para o tratamento inicial da hipertensão arterial grave. A dose pode ser aumentada após uma semana de tratamento para um máximo de 300 mg / 25 mg uma vez ao dia,. Não se recomenda APROZIDE® como terapia inicial em pacientes com depleção do volume intravascular.

- **Conduta necessária caso haja esquecimento de administração.**

Caso 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.

## **ADVERTÊNCIAS**

- **Pacientes com depleção de sódio e/ou volume sanguíneo:**

APROZIDE® raramente tem sido associado à ocorrência de hipotensão em pacientes sem outros fatores de risco para essa condição. Entretanto, deve ser prevista a possibilidade de hipotensão sintomática em pacientes com depleção de sódio e/ou volume, e por isso tais condições devem ser corrigidas antes de se iniciar o tratamento com APROZIDE®.

Diuréticos tiazídicos podem potencializar a ação de outros medicamentos anti-hipertensivos.

- **Morbidade e mortalidade fetal / neonatal**

Embora não haja experiência com o uso de APROZIDE® em mulheres grávidas, foi relatado que a administração de inibidores da ECA à mulheres no segundo e terceiro trimestres da gravidez pode provocar lesões no feto ou morte fetal.

Portanto, considerando-se que APROZIDE® também atua diretamente no sistema renina-angiotensina, este 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, inclusive icterícia fetal ou neonatal, trombocitopenia e possivelmente outras reações adversas que têm ocorrido em adultos.

- **Gravidez**

APROZIDE® não deve ser administrado a mulheres grávidas, e o seu uso deve ser suspenso, logo que possível, quando for diagnosticada gravidez na vigência do tratamento.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

*Categoria de risco na gravidez: C*

- **Lactação**

Ainda não está determinado se a irbesartana ou seus metabólitos são excretados no leite humano, mas sabe-se que a irbesartana passa ao leite de ratas lactantes. A hidroclorotiazida é excretada no leite humano. 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.

- **Risco de uso por via de administração não recomendada**

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

## **USO EM IDOSOS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

- **Uso Pediátrico**

Ainda não foram estabelecidas a segurança e eficácia em pacientes pediátricos.

- **Uso em Idosos**

Não foram observadas diferenças globais na segurança e eficácia entre pacientes com mais de 65 anos e grupos mais jovens, nos estudos clínicos realizados com APROZIDE®.

- **Gerais**

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, alterações na função renal durante o tratamento com APROZIDE®, podem ser precipitadas em pacientes susceptíveis. Em pacientes cuja função renal depende da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (pacientes hipertensos com estenose de artéria renal em um ou ambos os rins, ou pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com outros fármacos que afetam este sistema tem sido associado com oligúria e/ou azotemia progressiva e, raramente, com insuficiência renal aguda e/ou óbito. A possibilidade da ocorrência de um efeito similar com o uso de um antagonista do receptor de angiotensina II não pode ser excluída. Os efeitos anti-hipertensivos dos diuréticos tiazídicos podem estar aumentados em pacientes submetidos à simpatectomia.

- **Comprometimento da função hepática e renal**

APROZIDE® não é recomendável em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina  $\leq 30$  ml/min) e está contra-indicado em casos de anúria. A azotemia associada à hidroclorotiazida pode ser precipitada em pacientes com insuficiência renal.

APROZIDE® deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática ou doença hepática progressiva, pois pequenas alterações no balanço hidroeletrolítico podem precipitar coma hepático.

- **Desequilíbrio eletrolítico e metabólico**

Os diuréticos tiazídicos, inclusive a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hídrico ou de eletrólitos (hipocalemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica). Embora o uso isolado de tiazídicos, especialmente em doses altas, possa provocar hipocalemia, sua associação com irbesartana causa menor 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 acentuada sugere a possibilidade de hiperparatireoidismo. O uso de tiazídicos deve ser suspenso antes de se efetuar testes funcionais das paratireóides. Os tiazídicos podem aumentar a excreção urinária de magnésio, resultando em hipomagnesemia.

Alguns pacientes tratados com diuréticos tiazídicos podem apresentar hiperuricemia e crise aguda de gota. A administração de tiazídicos pode aumentar a necessidade de

insulina em diabéticos e pode tornar manifesto um diabetes latente. O uso de tiazídicos tem sido associado a um aumento dos níveis de colesterol e triglicérides; entretanto, a dose de 12,5 mg contida no APROZIDE® foi relacionada a efeitos mínimos ou ausentes, nesse particular.

Em pacientes sob risco de alterações eletrolíticas ou metabólicas, pode ser necessária a monitoração de parâmetros laboratoriais.

- **Lúpus eritematoso sistêmico**

Já foram relatadas exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistêmico em pacientes em uso de diuréticos tiazídicos.

- **Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade, toxicidade fetal**

O potencial carcinogênico da associação irbesartana–hidroclorotiazida não foi avaliado em estudos em animais. Entretanto, não se observou evidência de carcinogênese com a administração isolada de irbesartana a ratos (500 mg/kg/dia em machos, e 1.000 mg / kg / dia em fêmeas) e a camundongos (1.000mg / kg / dia) durante 2 anos. As doses referidas correspondem a uma exposição sistêmica 4 a 25 vezes maior (em ratos) e 4 a 6 vezes maior (em camundongos) do que a exposição proporcionada por 300 mg diários na espécie humana. Paralelamente, sabe-se que a vasta experiência de uso da hidroclorotiazida não demonstrou aumento da incidência de neoplasias, na espécie humana. Portanto, não há razões de preocupação quanto ao potencial de carcinogênese do APROZIDE® na espécie humana.

A associação de irbesartana e hidroclorotiazida não se mostrou mutagênica no teste de Ames ou no teste de mutação genética HGPRT em células de ovário de hamsters chineses, e não foi clastogênica em um teste citogenético in vitro em linfócitos humanos e em um ensaio in vivo de micronúcleo em camundongos.

Não se avaliou o efeito da associação sobre a fertilidade de animais. Sabe-se, entretanto que a fertilidade e o desempenho reprodutor de ratos não foram afetados pela irbesartana em doses capazes de causar algum grau de toxicidade (até 650 mg/kg/dia). Não foram observados efeitos significativos quanto ao número de corpos lúteos, implantação do ovo e fetos vivos. Além disso, a irbesartana não teve influência na sobrevivência, no desenvolvimento ou na reprodução da ninhada. Quanto à hidroclorotiazida, a larga experiência em humanos não revelou relação entre o seu uso e alteração da fertilidade. Conseqüentemente, não há razão de preocupação quanto ao potencial de reações adversas na fertilidade da espécie humana com o uso de APROZIDE®.

Não foram observados efeitos teratogênicos em ratas que receberam a associação de irbesartana e hidroclorotiazida em doses de até 150 / 150 mg / kg/ dia, doses essas que se mostraram capazes de causar toxicidade nas ratas.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Os estudos *in vitro* não indicam a possibilidade de interações entre a irbesartana e substâncias cujo metabolismo depende das isoenzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4, do sistema citocromo P450. A irbesartana é metabolizada primariamente pelo CYP2C9, mas estudos clínicos específicos não demonstraram interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas significativas com o uso concomitante de irbesartana e varfarina, um fármaco sabidamente metabolizado pelo CYP2C9.

A irbesartana não afeta a farmacocinética da digoxina ou da sinvastatina. A nifedipina ou a hidroclorotiazida não alteram as características farmacocinéticas da irbesartana.

Com base na experiência de uso de outros medicamentos que agem no sistema renina-angiotensina, pode-se esperar que a irbesartana leve a um aumento do potássio sérico, quando administrada concomitantemente com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio. O uso em combinação com hidroclorotiazida pode reduzir a freqüência desse efeito.

Diuréticos tiazídicos podem ser potencializados por álcool, barbitúricos e narcóticos, com possibilidade de surgir hipotensão ortostática.

Os tiazídicos podem aumentar a glicemia e, portanto, pode ser necessário ajustar a dose de antidiabéticos orais e insulina, em pacientes diabéticos.

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

A hipocalemia induzida por diuréticos pode acentuar arritmias cardíacas, com a conseqüente necessidade de ajuste na dose de medicamentos antiarrítmicos tais como glicosídeos cardíacos (por exemplo a digoxina), sotalol, etc.

Os diuréticos tiazídicos podem reduzir a excreção de cálcio, com conseqüente aumento da calcemia. Caso o paciente esteja utilizando cálcio ou medicamentos poupadores de cálcio (por exemplo, na terapia com vitamina D), deve-se monitorar os níveis plasmáticos de cálcio e ajustar a dosagem de cálcio de acordo com a necessidade. A colestiramina e o colestipol podem retardar ou diminuir a absorção da hidroclorotiazida. APROZIDE® deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 4 horas após esses medicamentos.

Os diuréticos reduzem a depuração renal de lítio e aumentam o risco de toxicidade desse composto. A administração concomitante de APROZIDE® e sais de lítio deve ser feita com cautela, com monitorização freqüente dos níveis séricos de lítio.

Em alguns pacientes, os inibidores da síntese de prostaglandinas endógena (p.ex. os antiinflamatórios não esteroidais - AINES) podem reduzir o efeito dos diuréticos tiazídicos. A hidroclorotiazida pode potencializar a ação de outros anti-hipertensivos, especialmente dos bloqueadores adrenérgicos periféricos ou ganglionares. No caso de administração concomitante de hidroclorotiazida com diazóxido, deve-se monitorizar a pressão arterial e os níveis séricos de ácido úrico e glicose.

Os efeitos de relaxantes musculares não-despolarizantes, pré-anestésicos e anestésicos usados em cirurgia podem ser potencializados pela hidroclorotiazida, sendo necessário o ajuste de dose. Deve-se reduzir a dose dos pré-anestésicos e anestésicos, e se possível, interromper a terapia com hidroclorotiazida uma semana antes da cirurgia.

- **Alimentos**

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

- **Testes Laboratoriais**

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de APROZIDE em testes laboratoriais.

## **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

A associação de irbesartana e hidroclorotiazida foi avaliada quanto à sua segurança e tolerabilidade 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 discretos e transitórios, sem relação com a dose. A incidência 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 ( $p=0,023$ ), em estudos controlados envolvendo 898 pacientes tratados com o APROZIDE®, com duração usual de 2 a 3 meses.

Reações adversas (eventos adversos provável ou possivelmente relacionados ao tratamento, ou com relação incerta) que ocorreram em pelo menos 1% dos pacientes tratados em estudos controlados estão listadas na tabela a seguir:

### Reações adversas em estudos controlados com placebo, em hipertensos

Sistema corporal/Reação Adversa	Incidência atribuída ao Tratamento			
	Percentual (%) de pacientes			
	Irbesartana HCTZ n=898	Irbesartana n=400	HCTZ n=380	Placebo n=236
<u>Geral</u>				
Cansaço	4.9*	2.5	2.1	1.7
Fraqueza	0,3	0.5	0.8	1.3
<u>Cardiovascular</u>				
Edema	0.9	0.8	1.3	0.8
<u>Dermatológico</u>				
Erupção	0.7	0.3	1.1	0.8
<u>Endócrino</u>				
Disfunção sexual	0.7	0.5	1.1	0
<u>Gastrintestinal</u>				
Boca seca	0.2	0.3	1.1	0.4
Náusea/vômito	1.8	1.0	0.8	0
<u>Geniturinário</u>				
Micção anormal	1.4	0.3	0.3	0.8
<u>Músculo-esquelético</u>				
Dor muscular / óssea	0.6	0.3	1.3	0.8
<u>Sistema nervoso</u>				
Tontura	5.6	4.0	4.5	3.8
Cefaléia	6.6	4.3	5.8	10.2
* Diferenças estatisticamente significativas entre APROZIDE e placebo (p=0,03)				

Outras reações adversas (relação provável, possível ou incerta com o tratamento), que ocorreram com freqüência entre 1% e 0,5% e que tiveram incidência ligeiramente maior nos pacientes tratados com a associação do que com placebo, incluem: diarreia, tontura (ortostática), rubor, alterações da libido, taquicardia, edema das extremidades. Em nenhum desses tipos de evento houve diferença estatisticamente significativa entre a associação e o placebo.

Reações adversas que ocorreram com incidência levemente maior em pacientes tratados com irbesartana isoladamente, em comparação ao placebo, e em freqüência entre 0,5% e

1% mas sem significância estatística, foram: anormalidades do ECG, prurido, 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 placebo foram hipotensão e síncope.

Casos muito raros de reações de hipersensibilidade (angioedema, urticária) foram relatados a partir da comercialização da irbesartana em monoterapia, assim como ocorreu com outros antagonistas do receptor da angiotensina II.

Os seguintes eventos adversos foram relatados muito raramente durante a Farmacovigilância sem, entretanto, ser estabelecida necessariamente, uma relação causal: astenia, hipercalemia, mialgia, icterícia, elevação dos testes de função hepática, hepatite e diminuição da função renal, incluindo casos isolados de falência renal em pacientes de risco.

Outras reações adversas relatadas com o uso isolado de hidroclorotiazida (relacionadas ou não ao tratamento) incluem: anorexia, irritação gástrica, diarreia, constipação, icterícia (colestática intra-hepática), pancreatite, sialo-adenite, vertigem, parestesia, xantopsia, leucopenia, neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplástica, anemia hemolítica, fotossensibilidade, febre, urticária, angéite necrosante (vasculite, vasculite cutânea) distúrbios respiratórios (incluindo pneumonite e edema pulmonar), reações anafiláticas, necrólise epidérmica tóxica, hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, distúrbios eletrolíticos (incluindo hiponatremia e hipocalcemia), disfunção renal, nefrite intersticial, espasmo muscular, fraqueza, inquietação, visão turva transitória.

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

- **Hipertensão arterial grave**

Em um estudo clínico realizado com pacientes portadores de hipertensão arterial grave (PADs  $\geq$  110 mmHg), as reações adversas reportadas durante 7 semanas de acompanhamento foram semelhantes em pacientes tratados com APROZIDE® e irbesartana como terapia inicial. A incidência das reações adversas foi:

	APROZIDE®	irbesartana
Síncope	0%	0%
Hipotensão	0,6%	0%
Tontura	3,6%	4,0%
Dor de cabeça	4,3%	6,6%

Hipercalemia	0,2%	0%
Hipocalemia	0,6%	0,4%
Descontinuação do tratamento em razão das reações adversas	1,9%	2,2%

### **SUPERDOSE**

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 de superdosagem 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 induzida e/ou lavagem gástrica. A irbesartana não é removida do organismo por hemodiálise.

Os sinais e sintomas mais comuns observados em adultos expostos à hidroclorotiazida são devidos à depleção de eletrólitos (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) e à desidratação provocadas 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.

### **ARMAZENAGEM**

APROZIDE® deve ser guardado em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15-30°C), ao abrigo da umidade.

## DIZERES LEGAIS

Nº do lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

**IB 070207 C**

M.S 1.1300.XXXX

Farm. Resp.: Antônia A. Oliveira

CRF-SP Nº 5854

- **APROZIDE® 150 mg / 12,5 mg e APROZIDE 300 mg / 12,5 mg**

### **Fabricado por:**

Bristol-Myers Squibb US Pharmaceutical Group  
Evansville (Indiana)-EUA

### **Importado e Embalado por:**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.  
Rua Conde Domingos Papais, 413  
Suzano - São Paulo  
CEP: 08613-010  
C.N.P.J. 02.685.377/0008-23

- **APROZIDE® 300 mg / 25 mg**

### **Fabricado por:**

Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company  
Humacao – Porto Rico

### **Embalado e Importado por:**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.  
Rua Conde Domingos Papais, 413  
Suzano - São Paulo  
CEP: 08613-010  
C.N.P.J. 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada



**Atendimento ao Consumidor: 0800-703-0014**  
**[www.sanofi-aventis.com.br](http://www.sanofi-aventis.com.br)**

## **Referências bibliográficas**

Estudo COSIMA A HOME BLOOD PRESSURE MONITORING STUDY COMPARING THE ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY OF TWO ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST FIXED COMBINATIONS Am J Hypertens 2005; 18:1482-1488.

Littlejohn III T,MD. Long-Term Safety and Antihypertensive efficacy of Irbesartan: Pooled Results of Five open-Label Studies. Clin. And Exper. Hypertension,21(8), 1273-1295.

Neutel M.J.et al The Efficacy and Safety of Low – and- High – Dose Fixed Combinations of Irbesartan/hydrochlorothiazide in patients With Uncontrolled Systolic Blood Pressure on Monotherapy: The INCLUSIVE Trial. J Clin. Hypertens.2005;7:578-586

Seventh Report of The Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension.2003;42:1206-1252

The efficacy and safety of irbesartan/HCTZ combination therapy as first line treatment for severe hypertension (Study CV131176). Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, 2000. Document control n°. 930012747, version 1.0.