irbesartana + hidroclorotiazida

Bula para Profissional de Saúde

Comprimidos

150mg + 12,5mg

300mg + 12,5mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

irbesartana + hidroclorotiazida
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido contendo 150 mg de irbesartana + 12,5 mg de hidroclorotiazida: embalagens com 30 comprimidos.
Comprimido contendo 300 mg de irbesartana + 12,5 mg de hidroclorotiazida: embalagens com 30 comprimidos.

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, croscarmelose 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, croscarmelose sódica, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, povidona, poloxâmer, crospovidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado no 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).
Este medicamento também pode ser usado como tratamento inicial nos casos em que a hipertensão é suficientemente grave de forma que o rápido controle da pressão arterial (dentro de dias ou semanas) é de extrema importância.

2. 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.
Diferenças entre as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas das moléculas desta classe podem levar a diferenças significativas nas suas potências anti-hipertensivas.
A irbesartana é um potente bloqueador dos receptores AT_1 da angiotensina II (BRA) e altamente seletivo para esses receptores do subtipo 1.
O Estudo COSIMA 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 ao basal, 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 com hipertensão arterial essencial 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 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 sequencial 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 tipo 2) e PAD < 90 mmHg (< 80 mmHg para pacientes com diabetes 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.
O Estudo CV131-176 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 sete semanas, envolveu pacientes hipertensos não tratados, não controlados (pressão arterial diastólica sentada [PADSe] ≥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 PAD (< 90mmHg), atingindo um máximo de 51,9%, na sétima semana. Uma redução média ajustada em relação ao basal da PAD e PAS, para o grupo irbesartana/HCTZ de -21,2 mmHg e 27,1 mmHg, respectivamente, foram observadas precocemente no tratamento (semana 3).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Bobrie G, Delonca J, Moulin C, Giacomino A, Postel-Vinay N, Asmar R; COmparative Study of Efficacy of Irbesartan/HCTZ with Valsartan/HCTZ Using Home Blood Pressure Monitoring in the TreAtment of Mild-to-Moderate Hypertension (COSIMA) Investigators. A home blood pressure monitoring study comparing the antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonist fixed combinations. Am J Hypertens. 2005 Nov;18(11):1482-8.

2- Littlejohn T 3rd, Saini R, Kassler-Taub K, Chrysant SG, Marbury T. Long-term safety and antihypertensive efficacy of irbesartan: pooled results of five open-label studies. Clin Exp Hypertens. 1999 Nov;21(8):1273-95.

3- Neutel JM, Saunders E, Bakris GL, Cushman WC, Ferdinand KC, Ofili EO, Sowers JR, Weber MA; INCLUSIVE Investigators. 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 (Greenwich). 2005 Oct;7(10):578-86.

4- Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003 May 21;289(19):2560-72.

5- Neutel JM, Franklin SS, Oparil S, Bhaumik A, Ptaszynska A, Lapuerta P. Efficacy and safety of irbesartan/HCTZ combination therapy as initial treatment for rapid control of severe hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006 Dec;8(12):850-7; quiz 858-9

6- The Efficacy and Safety of Irbesartan/HCTZ Combination Therapy as First Line Treatment for Severe Hypertension. CV131-176, Oct. 31,2005. BMS Document Control No. 930012801.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A irbesartana é um antagonista específico não-competitivo dos receptores da angiotensina II (subtipo AT_1). A angiotensina II é um componente importante do sistema renina-angiotensina e está 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 seletivo nos receptores da angiotensina II (subtipo AT_1), localizados nas células da musculatura lisa vascular e no córtex suprarrenal. A irbesartana não tem efeito agonista nos receptores AT_1, e possui muito mais afinidade (superior a 8500 vezes) para os receptores AT_1, do que para os receptores AT_2 (que não parecem estar associados à homeostasia cardiovascular).

A irbesartana não inibe as enzimas envolvidas no sistema renina-angiotensina (isto é, renina, enzima conversora da angiotensina [ECA]), nem afeta outros receptores hormonais ou canais de íons que participam da regulação da pressão arterial e da homeostase do sódio. O bloqueio dos receptores AT_1 pela irbesartana interrompe o mecanismo da retroalimentação do sistema renina-angiotensina, resultando no aumento dos níveis plasmáticos de renina e de angiotensina II. No entanto, o resultante aumento dos níveis plasmáticos de renina e de angiotensina II não superam os efeitos 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 triglicerídios, ou concetrações de colesterol. Não há efeito nos níveis séricos nem na excreção urinária de ácido úrico.

A hidroclorotiazida é um diurético do grupo das benzotiazidinas (tiazídico), com efeitos diurético, natriurético e anti-hipertensivo. O mecanismo do efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos, bem como a hidroclorotiazida, 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, aumenta 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 coadministração de um antagonista do receptor da angiotensina II.

Propriedades farmacodinâmicas
Com base nos dados de estudos clínicos controlados com placebo, os seguintes efeitos foram observados.

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 6ª e 8ª semanas. O efeito da associação foi mantido por mais de um ano, em estudos de acompanhamento prolongado.

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 monoterapia de 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 (24 horas após a administração 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. Uma dose de 150 mg de irbesartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida uma vez ao dia causou redução média de 12,9/6,9 mm Hg na pressão arterial sistólica/diastólica ajustada pelo placebo, na fase de vale (24 horas após a administração do medicamento). O efeito máximo ocorre entre 3 e 6 horas. Avaliações através do método de monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA) mostram que irbesartana + hidroclorotiazida 150/ 12,5 mg uma vez ao dia leva a uma redução média consistente de 15,8/10,0 mm Hg da pressão arterial com subtração do efeito placebo durante o período de 24 horas. Os efeitos "vale-pico" observados foram de, pelo menos, 68% das respostas nos picos sistólico e diastólico com subtração do efeito do placebo correspondente.

A adição de irbesartana à hidroclorotiazida em um estudo clínico em pacientes não controlados adequadamente com 25mg de hidroclorotiazida isolada proporcionou reduções adicionais médias de 11,1/7,2 mmHg na pressão arterial sistólica/diastólica em relação à hidroclorotiazida isolada.

A redução da pressão arterial foi semelhante tanto na posição supina como na ortostática. Efeitos ortostáticos foram pouco frequentes, 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 da idade, raça ou gênero. A resposta anti-hipertensiva global da associação foi similar nos pacientes de raça negra e de outras etnias.

A pressão arterial retornou gradualmente aos valores basais após suspensão da irbesartana. Não se observou hipertensão de rebote com irbesartana ou hidroclorotiazida.

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

Câncer de pele não melanoma:
Baseado em dados disponíveis de dois estudos epidemiológicos baseados em registros de câncer Nacional Dinamarquês, foi observada uma associação dose-dependente cumulativa entre hidroclorotiazida e câncer de pele não melanoma. Um estudo incluíu uma população constituída por 71.533 casos de carcinoma basocelular (CBC) e de 8.629 casos de carcinoma de células escamosas (CCE) equiparados a populações controle de 1.430.833 e 172.462, respectivamente. O uso elevado de hidroclorotiazida| (>50,0 mg cumulativos) foi associado com um OR ajustado de 1,29 (IC de 95%: 1,23-1,35) para CBC e 3,98 (IC de 95%: 3,68-4,31) para CCE. Foi observada uma clara relação dose cumulativa-resposta para ambos, CBC e CCE. Um outro estudo mostrou uma possível associação entre o risco de câncer de lábio (CCE) e exposição a hidroclorotiazida: 633 casos de câncer de lábio foram equiparados com população controle de 63.067. Foi demonstrada uma clara relação dose cumulativa-resposta com um OR ajustado de 2,1(IC de 95%:1,7-2,6) para uso contínuo, OR 3,9 (3,0 -4,9) para uso elevado (no mínimo 25,000 mg) e OR 7,7(5,7-10,5) para a maior dose cumulativa (no mínimo 100,000 mg) (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Terapia inicial
Dois estudos clínicos avaliaram irbesartana + hidroclorotiazida como terapia inicial.

O primeiro estudo foi realizado com pacientes com pressão arterial basal média de 162/98 mmHg (hipertensão moderada) e, após 8 semanas de tratamento, comparou a variação da pressão arterial sistólica a partir da linha basal entre o grupo da associação irbesartana + hidroclorotiazida 150 mg + 12,5 mg e a irbesartana (150 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg).
Após 2 semanas de tratamento os regimes iniciais do estudo foram aumentados para irbesartana + hidroclorotiazida 300 mg/ 25 mg, irbesartana 300 mg ou hidroclorotiazida 25 mg, respectivamente.

Após 8 semanas, as reduções médias da pressão arterial diastólica e sistólica a partir do basal no vale foram de 14,6 mmHg e 27,1 mmHg nos pacientes tratados com irbesartana + hidroclorotiazida, 11,6 mmHg e 22,1 mmHg nos pacientes tratados com irbesartana e 7,3 mmHg e 15,7 mmHg nos pacientes tratados com hidroclorotiazida, respectivamente. Nos pacientes tratados com irbesartana +

hidroclorotiazida a variação média da PAD a partir do basal foi 3,0 mmHg menor (p = 0,0013) e a variação média da PASSe a partir da linha basal foi 5,0 mmHg menor (p = 0,0016) em comparação com pacientes tratados com irbesartana e 7,4 mmHg menor (p < 0,0001) e 11,3 mmHg menor (p < 0,0001) em comparação com pacientes tratados com hidroclorotiazida, respectivamente.

O segundo estudo clínico foi conduzido em pacientes com pressão arterial basal média de 172/113 mmHg (hipertensão severa) e comparada à variação através da PADSe após 5 semanas entre os grupos irbesartana + hidroclorotiazida (150 mg + 12,5 mg) e irbesartana (150 mg). Estas posologias iniciais do estudo foram aumentadas, na Semana 1, para irbesartana + hidroclorotiazida 300 mg/ 25 mg ou irbesartana 300 mg, respectivamente.
Após 5 semanas, as reduções médias a partir do basal para a pressão arterial diastólica e sistólica foram de 24,0 mmHg e 30,8 mmHg nos pacientes tratados com irbesartana + hidroclorotiazida e 19,3 mmHg e 21,1 mmHg nos pacientes tratados com irbesartana, respectivamente. A média de PAD foi 4,7 mmHg menor (p < 0,0001) e a média de PAS foi 9,7 mmHg menor (p < 0,0001) no grupo tratado com irbesartana + hidroclorotiazida em comparação ao grupo tratado com irbesartana. Os pacientes tratados com irbesartana + hidroclorotiazida atingiram o controle de pressão arterial mais rapidamente com redução significante de PAD e PAS e maior controle de pressão arterial em cada avaliação (Semana 1, Semana 3, Semana 5 e Semana 7). Os efeitos máximos foram vistos na Semana 7.

Propriedades farmacocinéticas
A administração concomitante de hidroclorotiazida e irbesartana não afeta as características farmacocinéticas desta última.

Absorção
A irbesartana e a hidroclorotiazida são substâncias ativas por via oral que não necessitam de biotransformação para exercer sua atividade. Após administração oral de irbesartana + hidroclorotiazida, a biodisponibilidade absoluta oral é de 60-80% para a irbesartana e 50-80% para a hidroclorotiazida. Os alimentos não alteram a biodisponibilidade do irbesartana + hidroclorotiazida. 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.

Distribuição
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.

Metabolismo
A irbesartana é metabolizada pelo fígado através da via de conjugação glicurônica e oxidação, após administração oral ou intravenosa da irbesartana marcada com C^{14}, 80% a 85% da radioatividade circulante no plasma corresponde ao composto inalterado. O principal metabólito circulante é a irbesartana-glucuronídeo (aproximadamente 6%).

A irbesartana é oxidada principalmente através das isoenzimas CYP 2C9 do citocromo P450; a 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.

Eliminação
A irbesartana e seus metabólitos são excretados tanto por via biliar quanto renal. Cerca de 20% da radioatividade, após administração de uma dose oral ou intravenosa de irbesartana marcada com C^{14}, é recuperada na urina e o restante nas fezes. Menos de 2% da dose de irbesartana 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 ½) 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.

Populações especiais
- Insuficiência renal
A farmacocinética da irbesartana não é significativamente alterada em pacientes com insuficiência renal (independentemente do grau) 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 severa (depuração de creatinina < 20 mL/min).

- Insuficiência hepática
A farmacocinética da irbesartana não é significativamente alterada em pacientes com insuficiência hepática devida à cirrose leve ou moderada.

- Idosos

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}) da irbesartana foram, aproximadamente, 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. Não foram observadas diferenças significativas nos efeitos clínicos relacionados à idade. A ASC da concentração plasmática da hidroclorotiazida foi mais elevada nos pacientes idosos após administração repetida, resultado consistente com dados de publicações anteriores.

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

- Raça
Em indivíduos normotensos da raça negra e branca, os valores da ASC plasmática e do tempo de meia-vida (t ½) da irbesartana foram aproximadamente 20-25% maiores em indivíduos da raça negra em comparação com os da raça branca. O pico das concentrações plasmáticas (C_{max}) da irbesartana foram essencialmente equivalentes.

Dados de segurança pré-clínica
Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade
Irbesartana + hidroclorotiazida: O potencial carcinogênico da associação irbesartana e hidroclorotiazida não foi avaliado em estudos em animais.

Irbesartana: Não se observou evidência de carcinogenicidade com a administração isolada de irbesartana em ratos com doses de 500/1000 mg/kg/dia, respectivamente em machos/fêmeas e em camundongos 1.000 mg/kg/dia durante 2 anos. As doses referidas correspondem a uma exposição sistêmica 4 a 25 vezes (em ratos) e 4 a 6 vezes (em camundongos) maior do que a exposição em humanos recebendo 300 mg diários.

Hidroclorotiazida: Estudos de alimentação de dois anos em camundongos e ratos conduzidos sob os auspícios do Programa Nacional de Toxicologia (NTP) não revelaram qualquer evidência de um potencial carcinogênico da hidroclorotiazida em camundongos fêmeas (em doses até aproximadamente 600 mg/kg/dia) ou em ratos machos e fêmeas (em doses até aproximadamente 100 mg/kg/dia). O NTP, no entanto, encontrou evidências equívocas de hepatocarcinogenicidade em camundongos machos.

Irbesartana + hidroclorotiazida: 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 ou em um ensaio de micronúcleo em células da mucosa oral em camundongos.

Irbesartana: A irbesartana não foi mutagênica numa bateria de testes "in vitro" (teste microbiano de Ames, teste de reparação do DNA de hepatócitos de ratos, ensaio de mutação genética V79 de células de mamíferos). Irbesartana foi negativo em vários testes para indução de aberrações cromossômicas ("in vitro" - ensaio de linfócitos humanos; "in vivo" - estudo de micronúcleo de camundongos).

Hidroclorotiazida: A hidroclorotiazida não foi genotóxica "in vitro" no ensaio de mutagenicidade de Ames das cepas de Samonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 e TA 1538 e no teste de ovário de hamsters chineses (CHO) para aberrações cromossômicas, ou"in vivo" em ensaios usando cromossomos de células germinativas de camundongos, cromossomos da medula óssea de hamster chinês e o gene do traço letal recessivo ligado ao sexo de Drosophila. Resultados positivos dos testes foram obtidos apenas nos ensaios "in vitro" de CHO de Troca de Cromatídeos Irmãs (clastogenicidade) e no ensaio de Linfoma de Camundongo Celular (mutagenicidade), utilizando concentrações de hidroclorotiazida de 43 a 1300 µg/mL, e no ensaio de não-disjunção de Aspergillus nidulans em concentração não especificada.

Não se avaliou o efeito da associação de irbesartana e hidroclorotiazida sobre a fertilidade em estudos animais. Sabe-se, entretanto que a fertilidade e o desempenho reprodutor de ratos não foram afetados pela irbesartana isolada em doses capazes de causar algum grau de toxicidade parenteral (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 sobrevida, no desenvolvimento ou na reprodução da ninhada. Quanto à hidroclorotiazida, a larga experiência em humanos não revelou qualquer relação entre o seu uso e alteração da fertilidade. Consequentemente, não há razão de preocupação quanto ao potencial de reações adversas na fertilidade com o uso de irbesartana + hidroclorotiazida.

Não foram observados efeitos teratogênicos em ratas que receberam a associação de irbesartana e hidroclorotiazida em doses de até 150 / 150 mg/kg/dia (nível de dose que causou toxicidade materna).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Irbesartana + hidroclorotiazida é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à irbesartana, aos 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. irbesartana + hidroclorotiazidaé contraindicado em pacientes com anúria.

Irbesartana + hidroclorotiazida não deve ser coadministrado com medicamentos que contenham alisquireno em pacientes com diabetes ou que apresentem insuficiência renal moderada a severa (taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m^2).

Irbesartana + hidroclorotiazidatambém não deve ser coadministrado com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em pacientes com nefropatia diabética.

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

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Câncer de pele não melanoma

Foi observado um aumento do risco de câncer de pele e labial não melanoma (carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma de células escamosas (CCE)) com aumento acumulativo da dose de exposição à hidroclorotiazida em dois estudos epidemiológicos baseados nos registros de câncer Nacional Dinamarquês. Ações fotossensibilizantes da hidroclorotiazida poderiam agir como um possível mecanismo para o câncer de pele e labial não melanoma.
Os pacientes em uso de hidroclorotiazida devem ser informados do risco de câncer de pele e labial não melanoma e aconselhados a verificar sua pele regularmente quanto a quaisquer novas lesões e reportar imediatamente quaisquer lesões de pele suspeitas.
É recomendado atenção especial para paciente com fatores de risco conhecidos para câncer de pele, como: fototipos de pele I e II (pele branca pálida e clara), histórico familiar de câncer de pele, histórico de dano na pele pela exposição ao sol/irradiação UV e radioterapia, fumantes e em tratamento fotossensibilizante. Devem ser recomendadas aos pacientes possíveis medidas preventivas, como exposição limitada à luz do sol e raios ultravioletas e adequada proteção quando exposto aos raios solares, com o intuito de minimizar o risco de câncer de pele. Lesões suspeitas na pele devem ser prontamente examinadas, potencialmente incluindo exames histológicos de biópsia. O uso de hidroclorotiazida também pode precisar ser reconsiderado em pacientes que tiveram câncer de pele e labial não melanoma previamente (vide "REAÇÕES ADVERSAS").

Hipotensão - Pacientes com depleção do volume

A irbesartana + hidroclorotiazida tem sido raramente associado à hipotensão em pacientes hipertensos sem outros fatores de risco para a hipotensão. Deve ser prevista a possibilidade de ocorrer hipotensão sintomática em pacientes que desenvolvam depleção 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 (vide "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 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, irbesartana + hidroclorotiazidanão deve ser utilizado durante a gravidez. Uma vez detectada a gravidez durante o tratamento, irbesartana + hidroclorotiazidadeve ser interrompido logo que possível.

Os diuréticos tiazídicos atravessam a barreira placentária e passam ao sangue do cordão umbilical. O uso rotineiro de diuréticos em grávidas saudáveis não é recomendado e expõe a mãe e o feto a riscos desnecessários, incluindo icterícia fetal ou neonatal, trombocitopenia e possivelmente outras reações adversas que têm ocorrido em adultos.

Hipoglicemia

Irbesartana pode induzir hipoglicemia, principalmente em pacientes tratados para diabetes. Portanto, pode ser necessário o ajuste da dose do tratamento antidiabético, como repaglinida ou insulina (vide "REAÇÕES ADVERSAS").
Aconselhar os pacientes, em particular os pacientes diabéticos, sobre o risco de hipoglicemia durante o tratamento com irbesartana.

Insuficiência Hepática e Função Renal:
Irbesartana + hidroclorotiazidanão é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina ≤30 mL / min) (vide "CONTRAINDICAÇÕES). Em pacientes com insuficiência renal pode ocorrer azotemia (excesso de ureia e outros componentes nitrogenados no sangue) associada à hidroclorotiazida.

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

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona
O bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da combinação de irbesartana + hidroclorotiazidacom inibidores da ECA ou com alisquireno não é recomendado uma vez que existe um aumento do risco de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal.

O uso de irbesartana + hidroclorotiazidaem combinação com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus ou com insuficiência renal (filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m^2) (vide "CONTRAINDICAÇÕES" e "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

O uso de em combinação com inibidores da ECA é contraindicado em pacientes com nefropatia diabética (vide itens "CONTRAINDICAÇÕES" e "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

O uso de em pacientes com psoríase ou histórico de psoríase deve ser cuidadosamente ponderado, pois pode agravar a psoríase.

Gerais
Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, 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 de artéria renal em um ou ambos os rins, ou pacientes com insuficiência cardíaca congestiva severa), 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 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.

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 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 acentuada sugere a possibilidade de hiperparatireoidismo. 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.

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 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 neste medicamento foi relacionada a efeitos mínimos ou ausentes.

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

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

Toxicidade respiratória aguda
Casos graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), foram relatados após o uso de hidroclorotiazida. O edema pulmonar geralmente se desenvolve dentro de minutos a horas após a ingestão de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Se houver suspeita de diagnóstico de SDRA, o APROZIDE deve ser retirado e o tratamento apropriado deve ser dado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada em pacientes que já apresentaram SDRA após a ingestão de hidroclorotiazida ou outro diurético tiazídico.

Efusão coroidal, glaucoma agudo de ângulo fechado secundário e/ou Miopia aguda

A hidroclorotiazida é uma sulfonamida. A sulfonamida ou derivados de sulfonamida são medicamentos que podem causar uma reação idiossincrática, que podem resultar em efusão coroidal com defeito de campo visual, glaucoma agudo de ângulo fechado secundário e/ou miopia aguda. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e, geralmente, ocorrem dentro de horas ou semanas após o início do uso 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 intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento do glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir uma história de alergia à sulfonamida ou penicilina (vide "REAÇÕES ADVERSAS").

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

Gravidez e lactação
Irbesartana + hidroclorotiazida deve ser descontinuado, logo que possível, quando for detectada gravidez (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Morbidade e mortalidade fetal/neonatal").

Categoria de risco na gravidez: D. 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 diurese intensa podendo inibir a produção de leite. Não é recomendado o uso de irbesartana + hidroclorotiazidadurante a amamentação.
Considerando-se o risco potencial para a criança, deve-se avaliar a descontinuação do tratamento ou da amamentação, levando-se em conta a importância do irbesartana + hidroclorotiazidano 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.

150 mg + 12,5 mg:
Atenção: Contém 105,43 mg de lactose/comprimido.
300 mg + 12,5 mg:
Atenção: Contém 125,00 mg de lactose/comprimido.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Angioedema intestinal foi relatado em pacientes tratados com antagonistas do receptor da angiotensina II, incluindo a irbesartana + hidroclorotiazida. Esses pacientes apresentaram dor abdominal, náusea, vômito e diarreia. Os sintomas foram resolvidos após a descontinuação do medicamento. Se angioedema intestinal for diagnosticado, a irbesartana + hidroclorotiazida deve ser descontinuada e o monitoramento apropriado deve ser iniciado até a resolução completa dos sintomas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

A combinação de irbesartana + hidroclorotiazida com medicamentos que contenham alisquireno é contraindicada em pacientes com diabetes mellitus ou com insuficiência renal moderada a severa (taxa de filtração glomerular <60 mL/min/1,73 m^2) e não é recomendada em outros pacientes (vide "CONTRAINDICAÇÕES" e "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Inibidores da 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 (vide "CONTRAINDICAÇÕES" e "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

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 depleção 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 aguda. Estes efeitos são normalmente reversíveis. Monitorar periodicamente a função renal dos pacientes sob tratamento com irbesartana e AINE. O efeito anti-hipertensivo dos antagonistas do receptor da angiotensina II, incluindo a irbesartana, pode ser atenuado pelos AINEs, incluindo inibidores seletivos da COX-2.

Repaglinida: irbesartana tem potencial para inibir OATP1B1. Num estudo clínico, foi relatado que irbesartana aumentou a Cmax e a AUC da repaglinida (substrato de OATP1B1) em 1,8 e 1,3 vezes, respectivamente, quando administradas 1 hora antes da repaglinida. Em outro estudo, nenhuma interação farmacocinética relevante foi relatada quando os dois medicamentos foram co-administrados. Portanto, pode ser necessário o ajuste da dose do tratamento antidiabético, como repaglinida (Vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

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 sanguíneo de ácido úrico, tornando necessário o ajuste posológico de medicação antigotosa.

A hipocalemia induzida por diuréticos pode acentuar arritmias cardíacas com glicosídeos cardíacos (por exemplo, a digoxina) e outros medicamentos antiarrítmicos (por exemplo, o sotalol).

Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis de cálcio sérico 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 plasmáticos de cálcio e ajustar a dosagem de cálcio adequadamente.

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

Aumentos nas concentrações séricas de lítio e intoxicação por lítio têm sido reportados com o uso concomitante com irbesartana. Monitorar os níveis de lítio em pacientes recebendo irbesartana e lítio.

Os diuréticos reduzem a depuração renal de lítio e aumentam o risco de toxicidade desse composto. A administração concomitante de irbesartana + hidroclorotiazidae lítio deve ser feita com cautela e recomenda-se monitorização frequente dos níveis séricos de lítio.

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

O componente tiazídico de irbesartana + hidroclorotiazidapode potencializar a ação de outros anti-hipertensivos, especialmente dos bloqueadores adrenérgicos periféricos ou ganglionares. A hidroclorotiazida pode interagir com diazóxido; deve-se monitorizar a glicemia, os níveis séricos de ácido úrico e a pressão arterial.

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, descontinuar a terapia com hidroclorotiazida uma semana antes da cirurgia.

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

Interações alimento-medicamento

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

Interações medicamento-exame laboratorial
Não houve alterações clinicamente significativas nos testes laboratoriais que ocorreram nos estudos clínicos com irbesartana + hidroclorotiazida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15 a 30ºC). Proteger da umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses contados a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento:
Irbesartana 150 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg: comprimido oblongo, de coloração salmão, com vinco em um dos lados.
Irbesartana 300 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg: comprimido oblongo, de coloração salmão, sem vinco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Modo de usar
Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido. irbesartana + hidroclorotiazida pode ser administrado com ou sem alimentos.

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

- 150 mg de irbesartana/12,5 mg de hidroclorotiazida: pode ser iniciado em pacientes que não estiverem controlados adequadamente com o uso de monoterapia com hidroclorotiazida ou de monoterapia com 150 mg de irbesartana. Os pacientes que não responderem adequadamente ao 150 mg de irbesartana/12,5 mg de hidroclorotiazida podem passar a utilizar o 300 mg de irbesartana/12,5 mg de hidroclorotiazida e, posteriormente, se necessário, utilizar 300 mg de irbesartana/25 mg de hidroclorotiazida. Doses superiores a 300 mg de 9 de 12 irbesartana/25 mg de hidroclorotiazida não são recomendadas. Caso a pressão arterial não seja adequadamente controlada com irbesartana + hidroclorotiazida, pode-se associar outro medicamento anti-hipertensivo (p.ex. bloqueador beta-adrenérgico, ou agente bloqueador do canal de cálcio com ação prolongada).

Terapia inicial (hipertensão arterial grave)
A dose usual do tratamento inicial 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 administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Populações especiais
Pacientes com depleção de volume intravascular
Em pacientes com depleção acentuada de volume e/ou de sódio, tais como aqueles tratados com doses altas de diuréticos, deve-se corrigir essas condições antes de se administrar o irbesartana + hidroclorotiazida (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hipotensão – Pacientes com depleção de sódio e/ou volume sanguíneo").

Pacientes idosos e pacientes com comprometimento renal ou hepático
Geralmente não é necessária a redução da posologia em idosos ou em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina > 30 mL/min).

Entretanto, considerando-se a presença de hidroclorotiazida, não se recomenda o uso de irbesartana + hidroclorotiazida em pacientes com insuficiência renal severa (depuração de creatinina ≤ 30mL/min) (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – 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 (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Comprometimento da função hepática e renal").

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (≥ 1/10);
Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10);
Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100);
Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000);
Reação muito rara (< 1/10.000).

Experiência Clínica

A associação de irbesartana e hidroclorotiazida foi avaliada quanto à sua segurança em cerca de 2.750 pacientes 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 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 clínicos controlados com placebo envolvendo 898 pacientes tratados com irbesartana + hidroclorotiazida (com duração usual do tratamento de 2 a 3 meses).

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, irbesartana, hidroclorotiazida ou placebo em estudos controlados estão listadas na tabela a seguir:

Reações adversas apresentadas em estudos controlados com placebo na hipertensão

Sistema corporal/Reação Adversa	Incidência percentual (%) atribuída ao tratamento de pacientes*			
	Irbesartana/HCTZ n=898	Irbesartana n=400	HCTZ n=380	Placebo n=236
Geral				
Cansaço	4,9*	2,5	2,1	1,7
Fraqueza	0,3	0,5	0,8	1,3
Cardiovascular				
Edema	0,9	0,8	1,3	0,8
Dermatológico				
Erupção cutânea	0,7	0,3	1,1	0,8
Endócrino				
Disfunção sexual	0,7	0,5	1,1	0
Gastrintestinal				
Boca seca	0,2	0,3	1,1	0,4
Náusea/vômito	1,8	1,0	0,8	0
Geniturinário				
Micção anormal	1,4	0,3	0,3	0,8
Músculo-esquelético				
Dor muscular / óssea	0,6	0,3	1,3	0,8
Sistema nervoso				
Tontura	5,6	4,0	4,5	3,8
Cefaleia	6,6	4,3	5,8	10,2
* Diferenças estatisticamente significativas entre irbesartana + hidroclorotiazida e placebo nos grupos tratados (p=0,03)				

Outras reações adversas (evento clínico 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), rubor, alterações da libido, taquicardia, edema das extremidades. Em nenhum dos eventos houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes tratados com a associação e o placebo.

Um aumento significativo da creatina fosfoquinase no sangue foi comumente observado em indivíduos tratados com irbesartana.

As reações adversas que ocorreram com incidência levemente maior em pacientes tratados com monoterapia de irbesartana em comparação aos tratados com placebo, e com frequência 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 grupo placebo foram hipotensão e síncope.

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

Em estudo de hipertensão arterial /moderada (PADS 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 reportadas 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, 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 de hipertensão arterial severa (PADs ≥ 110 mmHg), o padrão geral das reações adversas reportadas durante 7 semanas de acompanhamento foram semelhantes em pacientes tratados com irbesartana + hidroclorotiazida como terapia inicial e irbesartana como terapia inicial. A incidência das reações adversas pré-determinadas foi, para irbesartana + hidroclorotiazida e irbesartana foi, respectivamente, síncope 0% e 0%, hipotensão 0,6% e 0%, tontura 3,6% e 4,0%, dor de cabeça 4,3% e 6,6%, hipercalemia 0,2% e 0%, hipocalemia 0,6% e 0,4%. A taxa de descontinuação do tratamento em razão das reações adversas foi, respectivamente, 2,1% e 2,2%.

Experiência pós-comercialização
Reações de hipersensibilidade (angioedema, urticária, reações anafiláticas, incluindo choque anafilático) 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, astenia, hipercalemia, mialgia, icterícia, elevação dos testes de função hepática, hepatite, tinido, anemia, trombocitopenia (incluindo púrpura trombocitopênica), psoríase (e agravamento da psoríase) (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"), fotossensibilidade e diminuição da função renal, incluindo casos de falência renal em pacientes de risco e hipoglicemia (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Outras reações adversas clínicas relatadas com o uso isolado de hidroclorotiazida (relacionadas ou não ao tratamento) incluem: anorexia, irritação gástrica, diarreia, constipação, icterícia (colestática intra-hepática), pancreatite, sialoadenite, vertigem, parestesia, xantopsia, leucopenia, neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplástica, anemia hemolítica, reações de fotossensibilidade, febre, urticária, angeíte necrosante (vasculite, vasculite cutânea), distúrbios respiratórios (incluindo pneumonite e edema pulmonar), reações anafiláticas, necrólise epidérmica tóxica, hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, distúrbios eletrolíticos (incluindo hiponatremia e hipocalemia), disfunção renal, nefrite intersticial, espasmo muscular, fraqueza, inquietação, distúrbios oculares (visão turva transitória, glaucoma agudo de ângulo fechado secundário e/ou miopia aguda, efusão coroidal)) (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Angioedema intestinal foi relatado em pacientes tratados com antagonistas do receptor da angiotensina II, incluindo a irbesartana + hidroclorotiazida. Esses pacientes apresentaram dor abdominal, náusea, vômito e diarreia. Os sintomas foram resolvidos após a descontinuação do medicamento. Se angioedema intestinal for diagnosticado, a irbesartana + hidroclorotiazida deve ser descontinuada e o monitoramento apropriado deve ser iniciado até a resolução completa dos sintomas.

Frequência desconhecida
Câncer de pele e dos lábios não melanoma* (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas).
Com base nos dados disponíveis de dois estudos epidemiológicos baseados nos registos nacionais de câncer da Dinamarca, foi observada a associação cumulativa dose dependente entre HCTZ e câncer de pele e lábio não melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas). (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS")."
Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES".

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10.SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

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

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1064

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 20/03/2023.

Registrado e produzido por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3565
Itapevi – SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876

PAPEL
RECICLÁVEL

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE 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	0605553/13-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Comprimido 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg
23/06/2015	0552279/15-0	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	VPS	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. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas Dizeres legais	VPS	Comprimido 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg
25/01/2018	0059269/18-2	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) 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	Comprimido 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg
09/01/2019	0020334/19-3	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas Dizeres legais	VPS	Comprimido 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg
26/06/2020	2037022/20-9	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	Comprimido 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg
24/09/2020	3262943/20-5	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de eficácia - Referências bibliográficas	VPS	Comprimido 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg
19/11/2020	4081526/20-9	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de eficácia - Referências bibliográficas 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	Comprimido 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg
27/10/2021	4245189/21-5	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VPS	Comprimido 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg

12/07/2022	4413382/22-6	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de eficácia - Referências bibliográficas 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	Comprimido 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg
13/06/2023	0595116/23-0	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3. Características Farmacológicas 9. Reações adversas 10. Superdose Dizeres Legais	VPS	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	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres Legais	VPS	Comprimido 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg