



Diupress

Bula para profissional da saúde

Comprimido

25 MG + 5 MG

Diupress®

clortalidona +cloridrato de amilorida

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:

Comprimido

Embalagem com 20 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

clortalidona 25 mg

cloridrato de amilorida di-hidratada* 5 mg

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes - lactose, estearato de magnésio, talco, corante amarelo de tartrazina, fosfato de cálcio anidro amido, povidona, lauril sulfato de sódio e amido.

* Cada 1,0 mg de cloridrato de amilorida di-hidratada equivalem a 0,76 mg de amilorida anidra.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento está indicado para o tratamento da hipertensão arterial de qualquer etiologia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo multicêntrico comparou a eficácia anti-hipertensiva de Diupress® (clortalidona + cloridrato de amilorida) com clortalidona em monoterapia em 201 (duzentos e um) pacientes portadores de hipertensão arterial primária (1). Após três semanas de descontinuação da medicação anti-hipertensiva prévia, os pacientes foram randomizados para tratamento com Diupress®(clortalidona + cloridrato de amilorida) na dose de 25/5 mg (102 pacientes), ou com a clortalidona isolada na dose de 25 mg (99 pacientes), durante 12 (doze) semanas consecutivas. A combinação fixa apresentou alta eficácia anti-hipertensiva (Δ PA = 21,7/12,6 mm Hg, percentual de respondedores = a 80,4% e 67,4% para PAD <90 e <85 mm Hg, respectivamente), sendo superior à da clortalidona isolada (Δ PA = 17,7/11,1 mm Hg, percentual de respondedores = 75,3% e 60,5% para PAD <90 e <85 mm Hg, respectivamente). A redução da PA sistólica obtida com Diupress® (clortalidona + cloridrato de amilorida) foi superior à obtida com a clortalidona isolada ($p < 0,05$ na 6ª e 12ª semanas de tratamento) (Figura 1).

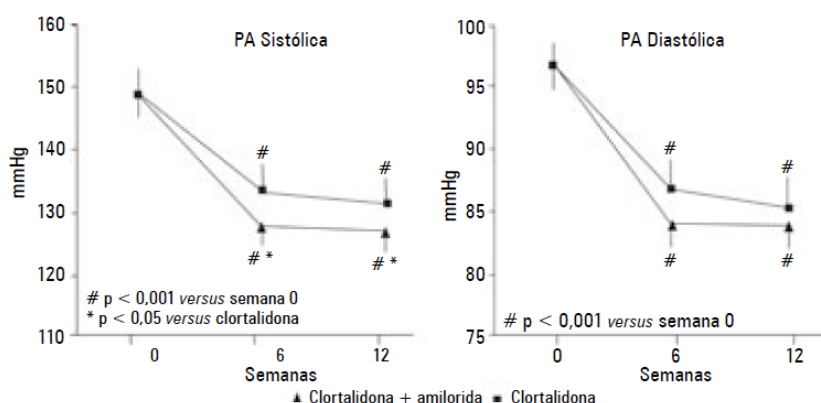
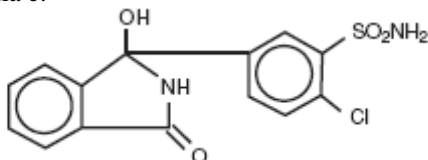


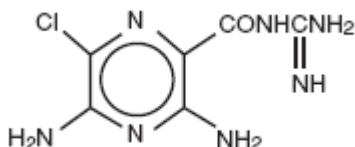
Figura 1. Valores médios de pressão arterial no período basal (semana 0) e durante o tratamento com clortalidona isolada, ou em associação fixa, com amilorida (Diupress®) (clortalidona + cloridrato de amilorida) em pacientes com hipertensão arterial primária (1).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Diupress® (clortalidona + cloridrato de amilorida) é uma associação de um diurético tiazídico (clortalidona) cuja fórmula é:



Com um diurético poupador de potássio (cloridrato de amilorida) cuja fórmula é:



A clortalidona, diurético de ação prolongada com excelente efeito hipotensor, é uma droga recomendada no tratamento da hipertensão arterial de qualquer etiologia. No Diupress®(clortalidona + cloridrato de amilorida), o cloridrato de amilorida contorna o principal inconveniente do uso da clortalidona em longo prazo, ou seja, o surgimento da hipopotassemia. Assim, a amilorida evita a troca de sódio por potássio no túbulo renal, impede a perda excessiva de potássio e reforça a desejada ação natriurética, reforçando o efeito hipotensor da clortalidona.

A Tabela I, abaixo, apresenta os dados farmacocinéticos de cada um dos componentes do Diupress®(clortalidona + cloridrato de amilorida). Não foram realizados estudos farmacocinéticos com a combinação fixa de clortalidona e cloridrato de amilorida.

Tabela I. Dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos da clortalidona e do cloridrato de amilorida.

	Clortalidona	Cloridrato de amilorida
Início da ação	2-6 h	2 h
Duração	24-72 h	24 h
Absorção	65%	~15% to 25%
Volume de distribuição	Atravessa a barreira hemato-placentária e mamária	350-380 L
Ligação a proteínas plasmáticas		23%
Metabolismo	Sem metabólitos ativos	
T½	Função renal normal: 35-55 h (Insuf. renal terminal: 81 h)	Função renal normal: 5-9 h (Insuf. renal terminal: 8-144 h)
Tmax	12,3 h	3,2 h
Excreção	Urina (~50-60% na sua forma inalterada)	Urina e fezes (em quantidades equivalentes na sua forma inalterada)

	Metabolismo	Sem metabólitos ativos	
	T½	Função renal normal: 35-55 h (Insuf. renal terminal: 81 h)	Função renal normal: 5-9 h (Insuf. renal terminal: 8-144 h)
	Tmax	12,3 h	3,2 h
	Excreção	Urina (~50-60% na sua forma inalterada)	Urina e fezes (em quantidades equivalentes na sua forma inalterada)

A clortalidona age no túbulo contorcido distal, inibindo a reabsorção de NaCl (antagonizando o cotransporte de Na⁺ e Cl⁻) e promovendo a reabsorção de Ca⁺⁺ (mecanismo desconhecido). O aumento de liberação de Na⁺ e água para o túbulo coletor cortical e, ou o aumento da velocidade do fluxo conduz a um aumento da secreção e excreção de K⁺ e H⁺. As ações diurética e anti-hipertensiva leves do cloridrato de amilorida são adicionais às atividades natriurética, diurética e anti-hipertensiva da clortalidona e, ao mesmo tempo, previnem a perda excessiva de potássio, diminuindo o risco de desequilíbrio ácido-base.

As informações farmacodinâmicas do Diupress®(clortalidona + cloridrato de amilorida) podem ser depreendidas do estudo clínico mencionado anteriormente (1), no qual foi possível determinar seu efeito anti-hipertensivo em 102 (cento e dois) pacientes que fizeram uso de Diupress® (clortalidona + cloridrato de amilorida) (1 cp/dia) durante 12 (doze) semanas consecutivas. Diupress® (clortalidona + cloridrato de amilorida) proporcionou reduções significativas na PAS (21,7 mm Hg) e na PAD (11,6 mm Hg) após seis semanas de tratamento, que se mantiveram no mesmo patamar até o final do estudo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Esse medicamento é contraindicado em pacientes, com hipersensibilidade à clortalidona, ao cloridrato de amilorida, ou a qualquer componente de sua fórmula. Não deve ser administrado a pacientes com hipopotassemia (K⁺>5,5 mEq/L); pacientes sob tratamento com outros diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, ou formulações, contendo triantereno em sua fórmula), ou sob suplementação de potássio (KCl, ou dieta rica em potássio); pacientes anúricos; na insuficiência renal aguda, ou crônica e quando há evidências de nefropatia diabética. Diupress® (clortalidona + cloridrato de amilorida) não deve ser usado nos três primeiros meses de gravidez.

Este medicamento é contraindicado durante os três primeiros meses de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de sensibilidade podem ocorrer em pacientes, com história de alergia, ou bronquite asmática.

Categoria D de risco na gravidez: Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos, com doses de clortalidona até 420 (quatrocentos e vinte) vezes a dose utilizada em seres humanos e não demonstraram evidências de dano ao feto. Estudos de teratogenicidade com amilorida em coelhos e camundongos, em doses 20 (vinte) e 25 (vinte e cinco) vezes, a dose máxima usada em seres humanos, respectivamente, não evidenciaram danos fetais. Estudos de reprodução em ratos, com doses 20 (vinte) vezes maiores que a dose diária máxima para seres humanos não demonstraram redução da fertilidade. Não existem, entretanto, estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Como os estudos em animais nem sempre refletem a resposta em seres humanos, Diupress® ®(clortalidona + cloridrato de amilorida) deve ser usado durante a gravidez apenas se claramente necessário, sendo contraindicado absolutamente no primeiro trimestre gestacional.

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

Diupress® (clortalidona + cloridrato de amilorida) deve ser usado com cautela, em pacientes com insuficiência renal grave e com insuficiência hepática, ou doença hepática progressiva, pois pequenas alterações no balanço eletrolítico desses pacientes podem precipitar coma hepático.

Anormalidades eletrolíticas, incluindo hiponatremia e hipocloremia, podem ocorrer com o uso de Diupress®(clortalidona + cloridrato de amilorida). Os eletrólitos séricos devem ser determinados antes do início da terapia e em intervalos periódicos, durante o tratamento. Os pacientes devem ser observados para sinais

clínicos de desequilíbrio hidroeletrolítico, incluindo boca seca, sede excessiva, letargia, tontura e câibras e espasmos, hipotensão, oligúria e taquicardia.

Os diuréticos tiazídicos aumentam a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia e também diminuem a excreção de cálcio. Alterações na paratireoide com hipercalcemia e hipofosfatemia já foram observadas em alguns poucos pacientes em terapia, com tiazídicos, embora as manifestações de hiperparatireoidismo sejam raramente observadas.

A clortalidona provoca aumento nas concentrações séricas de ácido úrico e na glicemia, devendo ser administrada, com cuidados especiais, a pacientes portadores de gota, ou diabetes mellitus.

Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento contém LACTOSE..

Este produto contém o corante amarelo de tartrazina, que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em pacientes sob tratamento com lítio, a administração de diuréticos deve ser feita com cuidado, porque pode reduzir a excreção de lítio, aumentando seus níveis séricos. Nos pacientes com poliúria induzida pelo lítio, foi observado um efeito antidiurético paradoxal, quando do uso simultâneo de diuréticos. As potenciais interações medicamentosas com outras drogas estão demonstradas na Tabela II.

Tabela II. Interações medicamentosas observadas com o uso de diuréticos tiazídico e poupadores de potássio.

Ação proposta	Interação medicamentosa	Explicação
Considerar outra terapia	Cloreto de amônia	Diuréticos poupadores de potássio podem aumentar os EA e tóxicos do cloreto de amônia, especialmente, o risco de acidose sistêmica
	Mitotane	Diuréticos poupadores de potássio podem diminuir o efeito terapêutico do mitotane (por exemplo, na Síndrome de Cushing)
	Sais de potássio	Podem aumentar o efeito hiperpotassêmico dos diuréticos poupadores de potássio.
	Sequestradores de ácidos biliares	Podem diminuir a absorção dos diuréticos tiazídicos, bem como, as respostas a esses.
	Lítio	Diuréticos tiazídicos podem diminuir a excreção de lítio.
Monitorização do tratamento	BRA	Pode aumentar o efeito hiperpotassêmico dos diuréticos poupadores de potássio.
	Glicosídeos cardíacos	Diuréticos poupadores de potássio podem diminuir o efeito terapêutico dos glicosídeos cardíacos, especialmente, os efeitos inotrópicos da digoxina.
	Drospirenone	Pode aumentar o efeito hiperpotassêmico dos diuréticos poupadores de potássio.
	Quinidina	Diuréticos poupadores de potássio podem diminuir o efeito terapêutico das quinidinas.
	Tolvaptan	Pode aumentar o efeito hiperpotassêmico dos diuréticos poupadores de potássio.
	IECA	Diuréticos tiazídicos podem aumentar o efeito hipotensor dos IECA, principalmente, a hipotensão postural que ocorre, mais comumente, no início do tratamento. Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os efeitos nefrotóxicos dos IECA.
	Alcool	Pode aumentar os EA dos diuréticos tiazídicos.
	Alopurinol	Diuréticos tiazídicos podem aumentar as reações alérgicas ou de hipersensibilidade ao alopurinol. Podem, também, aumentar as concentrações séricas de alopurinol, especialmente, do oxipurinol, metabólito ativo do alopurinol.
	Analgésicos opióides	Podem aumentar os EA dos diuréticos tiazídicos.
	ADO	Diuréticos tiazídicos podem diminuir o efeito terapêutico dos ADO
	Barbituratos	Podem aumentar os EA dos diuréticos tiazídicos.
	Vitamina D	Diuréticos tiazídicos podem aumentar o efeito da vitamina D
	Sais de cálcio	Diuréticos tiazídicos podem diminuir a excreção de sais de cálcio. O uso contínuo e concomitante pode resultar em alcalose metabólica.
	Corticosteróides	Podem aumentar o efeito hipocalêmico dos diuréticos tiazídicos.

EA: eventos adversos; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina, IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; ADO: antidiabéticos orais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (ambiente com temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 (vinte e quatro) meses.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

O produto apresenta-se como comprimido circular biconvexo, com vinco em um dos lados e liso do outro, de cor amarela

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada para o tratamento de hipertensão arterial é de 1 (um) comprimido ao dia por via oral administrado, preferencialmente, pela manhã. Em casos mais graves, a dose pode ser de 2 (dois) comprimidos ao dia. Essa posologia pode ser modificada de acordo com o critério médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado

9. REAÇÕES ADVERSAS

Um estudo de avaliação da eficácia e tolerabilidade do Diupress®(clortalidona + cloridrato de amilorida) comparado com a clortalidona, em monoterapia não mostrou diferença na incidência de eventos adversos, entre as duas terapias (1). A incidência de eventos adversos foi pouco expressiva. Os principais eventos adversos que ocorreram com frequência $\geq 2\%$, durante o tratamento com Diupress®(clortalidona + cloridrato de amilorida), foram: cefaleia, letargia, tontura e náuseas.

Nesse mesmo estudo, os valores médios de potássio plasmático no basal apresentavam-se similares, ao redor de 4,2 mEq/L, nos dois grupos de tratamento. Diupress®(clortalidona + cloridrato de amilorida) proporcionou queda menos importante nesse íon ($\Delta\%$ -1,9) da 6ª e 12ª semanas de tratamento, em relação aos valores observados com a clortalidona, em monoterapia, cujos valores médio chegaram a aproximadamente 3,9 mEq/L ($\Delta\%$ -7,1) (1).

Os eventos adversos relatados na literatura são apresentados em ordem de frequência decrescente a seguir:

Comuns, $> 1/100$ e $< 1/10$ ($> 1\%$ e $< 10\%$):

Dermatológico: fotosensibilidade.

Sistema nervoso central: cefaleia, fadiga, tontura.

Endócrino e metabolismo: depleção de volume, hiponatremia, ginecomastia.

Gastrointestinal: Anorexia, náusea, diarreia (alteração do hábito intestinal), vômito, dor abdominal, flatulência, constipação.

Genitourinário: impotência.

Muscular: câibras.

Respiratório: tosse e dispneia.

Incomuns, $> 1/1.000$ e $< 1/100$ ($> 0,1\%$ e $< 1\%$):

Agranulocitose, anemia aplástica, púrpura, trombocitopenia secundária, arritmias, dispneia, dor precordial, hipotensão ortostática, taquicardia, vasculopatia necrotizante, vasculite limitada à pele, colecistite, disúria, icterícia, pancreatite, vômito, poliúria, gota, hipercalcemia, diabetes mellitus, hiponatremia, eritema e outras erupções cutâneas, alopecia, urticária, parestesia cutânea, aumento da pressão intraocular.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas de superdose incluem: náuseas, fraqueza, tontura e desequilíbrio eletrolítico. Como não existe antídoto específico, deverá ser feita lavagem gástrica e tratamento de suporte. Quando necessário, deverá ser administrada infusão endovenosa com soro glicosado suplementada com potássio se for constatado hipopotassemia, mas sempre sob supervisão médica.

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

MS - 1.0043.0981

Responsável Técnica: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF-SP 19.258

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

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira**Comercializado por:****SUPERA RX MEDICAMENTOS LTDA.**

Rua Guará S/N, Quadra 04/05/06 Galpão 08

Aparecida de Goiânia - GO

LOGO CENTRAL DE ATENDIMENTO SUPERA COM TEL 0800 708 1818.

Venda sob prescrição médica.**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (dia/mês/ano).**

Referências bibliográficas:

1. Kohlmann-Jr O, Oigman W, Mion-Jr D, Rocha JC, Saraiva JFS, Brandão AA, Miranda RD, Ribeiro JM, Milagres R, Abib-Jr E, Zanella MT, Massud-Filho J, Ribeiro AB. Estudo multicêntrico da eficácia, tolerabilidade e efeito sobre a calemia da combinação fixa de clortalidona e amilorida no tratamento da hipertensão arterial primária. Rev Bras Hipertens 2006,13(3): 177-185.