

**APROZIDE®**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

150mg/12,5mg

300mg/12,5mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.  
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

## **APROZIDE®**

irbesartana / hidroclorotiazida

## **APRESENTAÇÕES**

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

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

## **USO ORAL. USO ADULTO.**

## **COMPOSIÇÃO**

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

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

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

## **1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

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

## **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

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

### **Tempo médio de início de ação**

Resposta aguda: 3 a 6 horas.

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

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

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

APROZIDE é contraindicado em pacientes que não produzem urina.

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

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

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

### **Hipotensão - Pacientes com depleção (redução) do volume**

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

### **Morbidade e mortalidade fetal / neonatal**

Embora não haja experiência com o uso de APROZIDE em mulheres grávidas, foi relatado que a exposição em útero de inibidores da ECA (enzima responsável pela regulação da pressão arterial) administrados a mulheres no segundo e terceiro trimestres da gravidez pode provocar lesões e morte no feto em desenvolvimento. Portanto, assim como para qualquer

medicamento que atua diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona (sistema envolvido no controle da pressão arterial), APROZIDE não deve ser utilizado durante a gravidez. Uma vez detectada a gravidez durante o tratamento, APROZIDE deve ser interrompido logo que possível.

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

#### **Insuficiência Hepática e Função Renal:**

APROZIDE não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina  $\leq 30$  mL / min). Em pacientes com insuficiência renal pode ocorrer azotemia (excesso de ureia e outros componentes nitrogenados no sangue) associada à hidroclorotiazida.

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

#### **Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona**

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

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

#### **Gerais**

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

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

#### **Desequilíbrio eletrolítico e metabólico**

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

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

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

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

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

#### **Miopia (visão curta) aguda e glaucoma (aumento da pressão intraocular) agudo de ângulo fechado secundário**

A sulfonamida ou derivados de sulfonamida são medicamentos que podem causar uma reação idiossincrática (reação individual a determinado produto), resultando em miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Uma vez que a hidroclorotiazida é uma sulfonamida, foram relatados até o momento casos isolados de glaucoma agudo de ângulo fechado, sem associação causal definida com a hidroclorotiazida. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular, que geralmente ocorrem dentro de horas ou semanas após o início do medicamento. Se não for tratado, o glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário é descontinuar a administração do medicamento o mais rápido possível. Podem ser considerados tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos se a pressão do olho permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento do glaucoma agudo de ângulo fechado pode incluir uma história de alergia à sulfonamida ou penicilina.

#### **Gravidez e amamentação**

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

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

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

#### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

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

**Este medicamento pode causar doping.**

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Medicamento-Medicamento**

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

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

**Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA):** a combinação de APROZIDE com os inibidores da ECA é contraindicada em pacientes com nefropatia diabética e não é recomendada para os demais pacientes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Medicamento - Alimento**

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

#### **Medicamento - Exame Laboratorial**

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

**Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

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

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

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

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Características do medicamento

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

Comprimido revestido de coloração pêssego, oval e biconvexo.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

### Modo de Usar

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

### Posologia

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

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

### Terapia inicial (hipertensão arterial grave)

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

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

### Populações especiais

**Pacientes com depleção (diminuição) de volume intravascular**

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

**Pacientes idosos e pacientes com comprometimento dos rins ou do fígado**

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

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

Comprometimento da função hepática e renal”).

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



**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.  
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.  
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

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

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

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.**

## **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);  
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);  
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento);  
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento);  
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

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

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

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

### **Reações adversas apresentadas em estudos controlados com placebo na hipertensão:**

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

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

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

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

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

### **Terapia inicial**

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

Em estudo clínico em pacientes com hipertensão arterial moderada (PAD entre 90 e 110 mmHg) os tipos e a incidência de reações adversas reportadas pelos pacientes tratados com APROZIDE como terapia inicial foram semelhantes às relatadas

por pacientes tratados inicialmente com irbesartana ou hidroclorotiazida em monoterapia. Não houve caso de síncope no grupo tratado com APROZIDE, e foi reportado um caso de síncope no grupo tratado com monoterapia de hidroclorotiazida.

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

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

### Experiência pós-comercialização

Casos muito raros de reações de hipersensibilidade [angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica) e urticária] 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: tontura, fraqueza, hipercalemia, dor muscular, icterícia (coloração amarelada da pele e olhos), elevação dos testes de função hepática, hepatite (inflamação do fígado), tinido (zumbido no ouvido) e diminuição da função renal, incluindo casos de falência renal em pacientes sob risco.

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

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

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

### 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

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

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



**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

M.S 1.1300.1004

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

**Sanofi Winthrop Industrie**

1, rue de la Vierge - Ambarès et Lagrave

33565 Carbon Blanc Cedex

França

Importado e Embalado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413

Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

**IB170215**

*Atendimento ao Consumidor*

 **0800-703-0014**  
[sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com)



**Anexo B**

**Histórico de Alteração para a Bula**

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

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