

Moduretic[®]
hidroclorotiazida/cloridrato de amilorida

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

50 mg/ 5 mg
25 mg/ 2,5 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

MODURETIC® hidroclorotiazida/cloridrato de amilorida

APRESENTAÇÕES

MODURETIC® comprimidos de:

- 50 mg de hidroclorotiazida e 5 mg de cloridrato de amilorida em embalagem com 30 comprimidos.
- 25 mg de hidroclorotiazida e 2,5 mg de cloridrato de amilorida em embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

MODURETIC® 50/5 comprimido:

hidroclorotiazida..... 50 mg
cloridrato de amilorida.....5,68 mg (equivalente a 5 mg de amilorida)

MODURETIC® 25/2,5 comprimido:

hidroclorotiazida..... 25 mg
cloridrato de amilorida.....2,84 mg (equivalente a 2,5 mg de amilorida)

Excipientes: lactose monoidratada, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amido, amido pré-gelatinizado, goma guar e estearato de magnésio. Os comprimidos de MODURETIC® 50/5 contém, ainda, corante amarelo FD&C n° 6 laca alumínio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

MODURETIC® é indicado para pacientes nos quais há suspeita de depleção de potássio ou naqueles em que essa depleção é prevista. A combinação do cloridrato de amilorida com a hidroclorotiazida minimiza a possibilidade de desenvolvimento de perda excessiva de potássio em pacientes submetidos a uma diurese intensa por períodos prolongados. MODURETIC®, com o componente cloridrato de amilorida conservador de potássio, está especialmente indicado para as condições em que o efeito positivo sobre o balanço de potássio for particularmente importante.

MODURETIC® pode ser usado isoladamente ou como adjuvante a outros anti-hipertensivos para o tratamento de:

- hipertensão;
- edema de origem cardíaca;
- cirrose hepática com ascite e edema.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

MODURETIC® é um medicamento diurético/anti-hipertensivo que combina a forte ação natriurética da hidroclorotiazida (HCTZ), com a ação poupadora de potássio pelo cloridrato de amilorida. MODURETIC® é indicado para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial, edema de origem cardíaca ou cirrose hepática com ascite e edema nos quais a depleção de potássio pode ser esperada. MODURETIC® minimiza a possibilidade do desenvolvimento da perda excessiva de potássio em pacientes que recebem terapia com tiazídicos por períodos prolongados. MODURETIC® é indicado especialmente para condições em que o efeito conservador de potássio é importante.

Hipertensão

MODURETIC® 5 mg/50 mg demonstrou atividade anti-hipertensiva, quando utilizado na dose de 1 a 4 comprimidos ao dia. Em um estudo clínico multicêntrico de hipertensão de 12 semanas, 74% dos pacientes que receberam 1 ou 2 comprimidos diários de MODURETIC® apresentaram resposta na Semana 4 (pressão arterial diastólica na posição supina igual ou menor que 90 mmHg, ou diminuição da pressão arterial diastólica na posição supina ≥ 10 mmHg) e 74% apresentaram resposta na conclusão do estudo. Reduções semelhantes foram mantidas no primeiro período de extensão duplo-cega. No final da 12ª semana os seguintes níveis médios séricos de potássio foram obtidos para os grupos de tratamento de MODURETIC® e HCTZ.

POTÁSSIO SÉRICO MÉDIO (mEq/L)

(Semana 12)

<u>TRATAMENTO</u>	<u>NÚMERO DE PACIENTES</u>	<u>MÉDIA NO PERÍODO BASAL</u>	<u>MÉDIA DE TRATAMENTO</u>	<u>ALTERAÇÃO</u>
MODURETIC®	45	4,24	3,86	—0,38++
HCTZ	53	4,15	3,56	—0,59++

++ Redução significativa em relação ao baseline, $p < 0.01$.

Um estudo clínico multicêntrico (8 centros) de 12 semanas foi realizado para avaliar os efeitos anti-hipertensivos e conservadores de potássio e ao perfil de segurança da amilorida 5 mg e MODURETIC® 5 mg/50 mg e da HCTZ 50 mg em pacientes com hipertensão essencial não-complicada leve a moderada. Durante esse estudo, 14 dos 62 pacientes (22,6%) que receberam HCTZ, 1 de 57 pacientes (2%) que receberam MODURETIC®, e nenhum dos 60 pacientes que receberam amilorida apresentaram uma ou mais reduções clinicamente importantes (abaixo de 3,0 mEq/L) nos níveis séricos de potássio durante o período de tratamento de 12 semanas. Além disso, a hipocalcemia, que ocorreu no grupo HCTZ, tendeu a persistir. A ação poupadora de potássio da amilorida quando utilizada com HCTZ na combinação fixa do medicamento MODURETIC® geralmente preveniu a ocorrência de hipocalcemia clinicamente importante.

Um estudo multi-clínico duplo-cego foi conduzido para comparar os efeitos anti-hipertensivos de MODURETIC® (2,5 mg/25 mg) com HCTZ 25 mg em 30 pacientes com hipertensão leve a moderada. Após 6 semanas, em cada grupo de tratamento, foram observadas reduções médias significativas da pressão arterial na posição supina tanto diastólica como sistólica [pressão arterial diastólica (PAD) de 10,6 mmHg para MODURETIC® e 10,5 mmHg para HCTZ, e para pressão arterial sistólica (PAS) de 19,9 mmHg para MODURETIC® e de 18,1 mmHg para HCTZ]. A diferença entre os dois grupos não foi significativa. Uma redução média em relação ao pré-tratamento foi observada na 6ª semana com o grupo de HCTZ (-0,34 mmol/l), embora os valores séricos de potássio dentro do grupo que recebeu MODURETIC tenham ficado praticamente inalterados (0,03 mmol/l). Uma diferença estatística foi observada entre os dois grupos.

Edema de Origem Cardíaca

Um estudo clínico aberto, de desenho paralelo, multicêntrico (4 centros) com 7-8 semanas de duração foi conduzido em 69 pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca congestiva compensada, que estavam recebendo diuréticos. Os efeitos diuréticos e poupadores de potássio de MODURETIC® 5 mg/50 mg em comparação com triantereno 50 mg/HCTZ 25 mg ou HCTZ mais suplementação de potássio foram avaliados após um período de basal de 1 ou 2 semanas com HCTZ 50 mg. O tratamento consistiu de MODURETIC® (1 ou 2 comprimidos 1x/dia), triantereno 50 mg/HCTZ 25 mg (2 ou 4 cápsulas 1x/dia), ou HCTZ (50 ou 100 mg 1x/dia), mais KCl 40 mEq/30 mL (30 ou 60 mL 1x/dia). O grupo que recebeu MODURETIC® apresentou reduções estatisticamente significativas no peso corporal em comparação com o período basal de 2 e 4 semanas de tratamento, e aumentos estatisticamente significativos nos níveis séricos de potássio em todas as semanas de tratamento. Nenhum dos outros grupos apresentou reduções estatisticamente significativas de peso, e apenas o grupo de triantereno 50 mg/HCTZ 25 mg apresentou aumento estatisticamente significativo de potássio sérico (em uma semana de tratamento).

Em um estudo que incluiu 15 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva compensada, amilorida 20 mg e HCTZ 200 mg (equivalente a MODURETIC® 4 comprimidos por dia) foram administradas concomitantemente durante um período de três semanas de tratamento. Quando HCTZ 200 mg/dia foi administrada isoladamente, o nível sérico médio de potássio no final das 3 primeiras semanas de tratamento foi de 3,6 mEq/L. Com a terapia concomitante com amilorida/HCTZ, o nível sérico médio de potássio foi de 4,3 mEq/L no final do segundo período de três semanas de tratamento.

Cirrose Hepática com Ascite e Edema

Um estudo randômico, duplo-cego, de 12 semanas, avaliou os efeitos diuréticos e conservadores de potássio de MODURETIC® 5 mg/50 mg e hidroclorotiazida 50 mg em 21 pacientes ambulatoriais com cirrose hepática. MODURETIC® foi utilizado na dose de 1 a 4 comprimidos por dia, e a dose média foi de 2 comprimidos. O peso corporal seco foi mantido por ambos os grupos de tratamento. No entanto, o grupo MODURETIC® manteve um padrão eletrolítico sérico mais equilibrado com níveis séricos de potássio mais altos durante a terapia diurética. No final de 9 e 12 semanas de tratamento, o nível médio de potássio sérico para o grupo MODURETIC® foi de 3,9 mEq/L (período basal de 4,2 mEq/L), enquanto o nível de potássio sérico médio para o grupo de HCTZ foi de 3,4 mEq/L (período basal de 4,3 mEq/L). Quatro dos 11 pacientes que receberam MODURETIC® apresentaram um ou mais valores de potássio sérico abaixo de 3,5 mEq/L durante o tratamento (normal = 3,5-5,5 mEq/L), enquanto todos os 10 pacientes que receberam HCTZ apresentaram um ou mais valores de potássio sérico abaixo de 3,5 mEq/L. Nenhum paciente apresentou hipercalemia, potássio sérico superior a 5,5 mEq/L.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MODURETIC® é um diurético/anti-hipertensivo que combina a potente ação natriurética da hidroclorotiazida com a propriedade conservadora de potássio do cloridrato de amilorida.

MODURETIC® proporciona atividade diurética e anti-hipertensiva (principalmente pela hidroclorotiazida), enquanto o componente amilorida age prevenindo a perda excessiva de potássio que pode ocorrer em pacientes que recebem um diurético tiazídico. Por causa da

amilorida, a excreção urinária de magnésio é menor com MODURETIC® do que com uma tiazida ou um diurético de alça usado isoladamente.

As ações diurética e anti-hipertensiva leves do cloridrato de amilorida são adicionais às atividades natriurética, diurética e anti-hipertensiva da tiazida e, ao mesmo tempo, minimizam a perda excessiva de potássio e bicarbonato, diminuindo a chance de desequilíbrio ácido-base.

O início da ação diurética de MODURETIC® ocorre em duas horas e pode manter-se por aproximadamente 24 horas.

Hidroclorotiazida: a hidroclorotiazida é um diurético e anti-hipertensivo eficaz por via oral. O início de ação após a administração oral ocorre em duas horas e atinge o efeito máximo em mais ou menos quatro horas, enquanto a atividade diurética persiste por aproximadamente seis a doze horas. A hidroclorotiazida não afeta a pressão arterial normal.

Cloridrato de amilorida: o cloridrato de amilorida é um medicamento poupador de potássio que possui leve atividade natriurética, diurética e anti-hipertensiva. Sua principal função é a conservação do potássio em pacientes que sofrem de perda excessiva de potássio (ou nos quais esse tipo de perda é prevista) e que recebem agentes diuréticos.

O início de ação do cloridrato de amilorida geralmente ocorre até duas horas após a administração oral. Seu efeito sobre a excreção de eletrólitos atinge o máximo entre 6 e 10 horas e dura cerca de 24 horas. Os níveis plasmáticos máximos são obtidos em 3 a 4 horas e a meia-vida plasmática varia de 6 a 9 horas.

Farmacologia clínica

MODURETIC® normalmente começa a agir até 2 horas após a administração. Os efeitos diuréticos e natriuréticos são máximos em torno da quarta hora e sua atividade é detectável por aproximadamente 24 horas; a ação diurética efetiva do produto, porém, só persiste durante aproximadamente 12 horas. A ação conservadora de potássio do cloridrato de amilorida é observada nas primeiras 2 horas após a administração e alcança o pico de atividade entre a sexta e a décima hora após a administração oral. A ação efetiva do medicamento persiste por pelo menos 12 horas, apesar de existir ação anticaliurética detectável por 24 horas.

Cloridrato de amilorida: é um medicamento poupador de potássio (anticaliurético), com fraca ação natriurética, diurética e anti-hipertensiva em comparação com os diuréticos tiazídicos.

Esses efeitos foram parcialmente aditivos aos efeitos dos diuréticos tiazídicos em alguns estudos clínicos. Quando administrado com um tiazídico ou um diurético de alça, o cloridrato de amilorida reduziu o aumento da excreção urinária de magnésio que acontece quando um tiazídico ou diurético de alça é usado isoladamente. O cloridrato de amilorida exerce atividade conservadora de potássio em pacientes que recebem agentes diuréticos caliuréticos.

O cloridrato de amilorida interfere com o mecanismo envolvido na troca de sódio por potássio no túbulo contornado distal e no túbulo coletor do néfron, o que diminui o potencial líquido negativo do lúmen tubular e reduz a secreção de potássio e hidrogênio e sua subsequente excreção. Esse mecanismo responde em grande parte pela ação conservadora de potássio da amilorida.

O cloridrato de amilorida não é um antagonista da aldosterona e os efeitos são observados até mesmo na sua ausência, sugerindo assim uma ação tubular direta do medicamento. A excreção de sódio aumenta moderadamente, embora a excreção de cloreto possa permanecer inalterada ou aumentar lentamente com a continuidade do tratamento. Esse efeito pode diminuir o risco de alcalose hipoclorêmica de alguns agentes saluréticos.

A retenção de potássio até o ponto de hipercalemia pode ser evitada mantendo-se a dosagem de cloridrato de amilorida abaixo de 20 mg por dia.

Hidroclorotiazida: é um agente diurético e anti-hipertensivo que afeta o mecanismo tubular renal de reabsorção eletrolítica.

A hidroclorotiazida aumenta a excreção de sódio e cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A natriurese pode ser acompanhada por alguma perda de potássio, magnésio e bicarbonato e a excreção urinária de cálcio pode ser diminuída.

O início da ação diurética da hidroclorotiazida ocorre em 2 horas e o pico da atividade, em aproximadamente 4 horas. A atividade diurética dura de 6 a 12 horas, aproximadamente.

O mecanismo de ação anti-hipertensiva dos tiazídicos pode ser relacionado à excreção e redistribuição de sódio corporal. A hidroclorotiazida normalmente não causa mudanças clinicamente importantes na pressão sanguínea normal.

Farmacocinética

Cloridrato de amilorida: normalmente começa a agir até 2 horas após a administração de uma dose oral. O efeito da excreção eletrolítica alcança o pico entre 6 e 10 horas e dura aproximadamente 24 horas. O pico do nível plasmático é obtido em 3 a 4 horas e a meia-vida plasmática varia de 6 a 9 horas. Os efeitos nos eletrólitos aumentam com doses únicas de cloridrato de amilorida de até aproximadamente 15 mg.

O cloridrato de amilorida não é metabolizado pelo fígado, mas é excretado inalterado pelos rins. Aproximadamente 50% de uma dose de 20 mg de cloridrato de amilorida são excretados na urina e 40%, nas fezes, em 72 horas. O cloridrato de amilorida exerce pouco efeito na taxa de filtração glomerular ou no fluxo sanguíneo renal. Em função do cloridrato de amilorida não ser metabolizado pelo fígado, não se espera acúmulo do medicamento em pacientes com disfunção hepática, mas pode ocorrer se houver desenvolvimento de síndrome hepatorenal.

Hidroclorotiazida: a sua meia-vida plasmática é de 5,6-14,8 horas, quando os níveis plasmáticos podem ser observados por pelo menos 24 horas. A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é eliminada rapidamente pelos rins; pelo menos 61% da dose oral é eliminada inalterada em 24 horas. A hidroclorotiazida cruza a placenta, mas não a barreira hematoencefálica, e é excretada no leite materno.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipercalemia (definida como >5,5 mEq/L).

- Suplementação de potássio ou outras terapias antidiuréticas concomitantes (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
- Insuficiência renal, anúria, insuficiência renal aguda, doença renal grave progressiva e nefropatia diabética (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
- Hipersensibilidade a qualquer componente deste produto ou a outros medicamentos derivados das sulfonamidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipercalcemia: foi observada hipercalcemia (potássio sérico >5,5 mEq/L) em pacientes que receberam cloridrato de amilorida isolada ou concomitantemente com outros diuréticos. A hipercalcemia foi observada especialmente em pacientes idosos e em pacientes hospitalizados com cirrose hepática ou edema cardíaco e que sabidamente apresentavam comprometimento renal, estavam gravemente doentes ou haviam sido submetidos à terapia diurética intensa. Esses pacientes devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a evidências clínicas, laboratoriais ou eletrocardiográficas (ECG) de hipercalcemia. Foram relatadas algumas mortes nesse grupo de pacientes.

A suplementação de potássio, por meio de medicação ou dieta rica em potássio, não deve ser realizada com MODURETIC[®], exceto nos casos graves e/ou refratários de hipocalemia; se realizada, recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos de potássio.

Tratamento de hipercalcemia: se ocorrer hipercalcemia em pacientes tratados com MODURETIC[®], o medicamento deve ser descontinuado imediatamente e, se necessário, deve-se empregar medidas ativas para reduzir o nível plasmático de potássio.

Insuficiência renal comprometida: os diuréticos tiazídicos são ineficazes quando a depuração de creatinina diminui para menos de 30 mL/min.

Pacientes com aumento no nível sérico de ureia acima de 30 mg/100 mL, com níveis séricos de creatinina sérica de 1,5 mg/100 mL ou com valores da ureia no sangue total acima de 60 mg/100 mL ou com diabetes *melittus* não devem receber MODURETIC[®] sem monitorização cuidadosa e frequente de eletrólitos séricos e níveis séricos de ureia. A retenção de potássio decorrente da insuficiência renal é acentuada pela adição de um agente antidiurético e pode resultar no desenvolvimento rápido de hipercalcemia.

Desequilíbrio eletrolítico: embora a probabilidade de desequilíbrio eletrolítico seja reduzida com MODURETIC[®], deve-se observar com cautela sinais de desequilíbrio hídrico e eletrolítico: hiponatremia, alcalose hipoclorêmica, hipocalemia e hipomagnesemia. É particularmente importante realizar determinações séricas e urinárias dos eletrólitos quando o paciente estiver vomitando excessivamente ou recebendo fluidos parenterais. Os sinais alarmantes ou sintomas de desequilíbrio hídrico e eletrolítico incluem: boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, inquietude, convulsões, confusão, dores ou câibras musculares, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrointestinais, como náuseas e vômitos. Pode-se desenvolver hipocalemia com a hidroclorotiazida ou com outros diuréticos potentes, especialmente quando se promove diurese brusca, após tratamento prolongado ou quando há cirrose hepática grave. A hipocalemia pode sensibilizar ou exagerar a resposta do coração aos efeitos tóxicos dos digitálicos (como maior irritabilidade ventricular).

A hiponatremia induzida pelos diuréticos é geralmente leve e assintomática. Em raros casos, pode se tornar grave e sintomática; nesses casos, os pacientes necessitam atenção imediata e tratamento adequado.

Os tiazídicos podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar elevação intermitente e discreta do cálcio sérico na ausência de distúrbios do metabolismo deste íon. Os tiazídicos devem ser descontinuados antes da realização de exames de função da paratireoide.

Azotemia: a azotemia pode ser precipitada ou aumentada pela hidroclorotiazida. Os efeitos cumulativos do medicamento podem desenvolver-se em pacientes com disfunção renal; se ocorrer oligúria ou azotemia durante o tratamento de doença renal, o diurético deve ser descontinuado.

Hepatopatia: os tiazídicos devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência hepática ou hepatopatia progressiva, pois pequenas alterações no balanço hidroeletrólítico podem precipitar o coma hepático.

Metabolismo: pode ocorrer hiperuricemia ou precipitação de gota em certos pacientes tratados com terapia tiazídica.

A terapia tiazídica pode prejudicar a tolerância à glicose. Podem ser necessários ajustes posológicos dos agentes antidiabéticos, incluindo a insulina.

Aumentos nos níveis de colesterol e triglicérides podem ser associados com a terapia diurética tiazídica.

Para minimizar o risco de hipercalcemia em diabéticos ou pacientes com suspeita de diabetes, o grau de função renal deve ser conhecido antes do início do tratamento com MODURETIC[®]. O tratamento deve ser suspenso por pelo menos três dias antes do exame de tolerância à glicose.

O tratamento antidiurético deve ser instituído apenas, e com cautela, para os pacientes gravemente doentes, nos quais possa ocorrer acidose metabólica ou respiratória, tais como pacientes com doença cardiopulmonar ou diabetes não controlado adequadamente. Mudanças no balanço ácido-base alteram o equilíbrio intra e extracelular do potássio e o desenvolvimento de acidose pode estar associado com rápidos aumentos dos níveis séricos de potássio.

Reações de hipersensibilidade: tem sido relatada a possibilidade de exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistêmico com o uso de tiazídicos.

Câncer de pele não melanoma: foi observado em estudos epidemiológicos um aumento no risco de câncer de pele não melanoma (carcinoma basocelular (CBB) e carcinoma de células escamosas (CCE)) com o aumento da dose cumulativa de hidroclorotiazida. Ações fotossensibilizadoras da hidroclorotiazida poderiam atuar como um possível mecanismo para o câncer de pele não melanoma.

Pacientes em tratamento com hidroclorotiazida devem ser informados sobre o risco de câncer de pele não melanoma e aconselhados a tomar medidas preventivas a fim de reduzir a exposição solar e aos raios UVA artificiais. Os pacientes devem verificar regularmente a sua pele quanto a novas lesões e a notificar imediatamente para avaliação de seu médico quaisquer lesões cutâneas suspeitas. O uso da

hidroclorotiazida pode também precisar ser reconsiderado em pacientes que tenham apresentado câncer de pele não melanoma previamente (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Gravidez e Amamentação: Categoria de risco: B.

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

O uso rotineiro de diuréticos por gestantes saudáveis, com ou sem edema leve, não é recomendado e expõe a mulher e o feto a riscos desnecessários. Os diuréticos não previnem o desenvolvimento de toxemia gravídica e não há evidência satisfatória de que sejam úteis para o tratamento da toxemia.

Os tiazídicos cruzam a barreira placentária e aparecem no sangue do cordão umbilical; portanto, para administrar MODURETIC® a mulheres grávidas ou sob suspeita de gravidez, é necessário que os benefícios do medicamento superem os riscos potenciais para o feto, que incluem icterícia fetal ou neonatal, trombocitopenia e possivelmente outras reações adversas que ocorreram no adulto.

Uso em Nutrizes: os tiazídicos aparecem no leite materno. Se o uso do medicamento for considerado essencial, a paciente deve parar de amamentar.

Uso Pediátrico: o uso do cloridrato de amilorida em crianças não foi pesquisado; portanto, MODURETIC® não é recomendado para este grupo etário.

Uso em Idosos: observou-se hipercalemia (potássio sérico >5,5 mEq/L) em pacientes que receberam cloridrato de amilorida isolada ou concomitantemente com outros diuréticos. A hipercalemia foi observada especialmente em pacientes mais idosos e em pacientes hospitalizados com cirrose hepática ou edema cardíaco e que sabidamente apresentavam comprometimento renal, estavam gravemente doentes ou haviam sido submetidos à terapia diurética intensa. Esses pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto a evidências clínicas, laboratoriais ou eletrocardiográficas (ECG) de hipercalemia. Foram relatadas algumas mortes nesse grupo de pacientes.

Dirigir e operar máquinas: não há dados sugestivos de que MODURETIC® afete a habilidade de dirigir e operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Lítio: geralmente não deve ser administrado com diuréticos, pois estes reduzem a depuração plasmática do lítio e aumentam o risco de toxicidade. Recomenda-se a leitura das informações para uso das preparações de lítio antes de usá-las.

Anti-inflamatórios não esteroides incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2):

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), podem reduzir o efeito de medicamentos anti-hipertensivos, incluindo diuréticos, natriuréticos e efeitos anti-hipertensivo de diuréticos.

Em alguns pacientes com função renal comprometida (por exemplo, pacientes idosos ou hipovolêmicos, incluindo aqueles sob terapia diurética) que são tratados com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, a coadministração de receptores de antagonistas da angiotensina II ou inibidores ECA pode resultar em deteriorização adicional da função renal, incluindo possível falência renal aguda. Esses efeitos são normalmente reversíveis. Dessa forma, a combinação deve ser administrada com cautela para pacientes com função renal comprometida.

A administração concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e agentes conservadores de potássio, incluindo o cloridrato de amilorida, pode causar hipercalemia e insuficiência renal, particularmente em pacientes idosos; portanto, quando o cloridrato de amilorida é usado concomitantemente com AINEs, a função renal e o nível sérico de potássio devem ser monitorados cuidadosamente.

Cloridrato de amilorida: Quando se administra cloridrato de amilorida concomitantemente com um inibidor da enzima conversora de angiotensina, um antagonista receptor da angiotensina II, ciclosporina ou tacrolimo, o risco de hipercalemia pode ser aumentado; portanto, se o uso concomitante desses agentes for indicado por causa da presença de hipocalemia demonstrada, eles devem ser usados mediante monitoração frequente e cautelosa do nível sérico do potássio.

Hidroclorotiazida: quando usados concomitantemente, os seguintes medicamentos podem causar interações com os diuréticos tiazídicos.

Álcool, barbitúricos e narcóticos: pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

Medicações antidiabéticas (orais e insulina): podem ser necessários ajustes posológicos das medicações antidiabéticas.

Outras medicações anti-hipertensivas: exercem efeito aditivo. Deve-se descontinuar o tratamento diurético por 2-3 dias antes do início do tratamento com um inibidor da ECA para reduzir a possibilidade de hipotensão de primeira dose.

Colestiramina e colestipol: a absorção da hidroclorotiazida é prejudicada na presença de resinas de troca aniônica. Doses únicas de colestiramina ou colestipol ligam-se à hidroclorotiazida e reduzem sua absorção no trato gastrointestinal em até 85% e 43%, respectivamente.

Corticosteroides, ACTH: depleção eletrolítica intensificada, particularmente hipocalemia.

Aminas vasoativas (por exemplo, norepinefrina): possível diminuição da resposta a esses medicamentos, mas não suficiente para contraindicar o uso.

Relaxantes musculares, não despolarizantes (por exemplo, tubocurarina): possível resposta exacerbada ao relaxante muscular.

Interações com exames laboratoriais: em razão dos efeitos no metabolismo do cálcio, os tiazídicos podem interferir com os exames de função da paratireoide (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Aparência:

MODURETIC® 50 mg/5 mg: comprimidos em forma de diamante, cor de pêssego, sulcado em um lado, plano de outro lado e com a inscrição “917” em ambos os lados do sulco.

MODURETIC® 25 mg/2,5 mg: comprimidos em forma arredondada, cor quase branca, um lado é sulcado e o outro é plano.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MODURETIC® está disponível para uso oral em forma de comprimidos, em duas concentrações (veja o item **APRESENTAÇÕES**).

Hipertensão: a posologia usual é de 1 comprimido de MODURETIC® 50 mg/5 mg (equivalente a 2 comprimidos de MODURETIC® 25 mg/2,5 mg), administrado uma vez ao dia ou em doses fracionadas. Alguns pacientes podem necessitar de apenas 1 comprimido de MODURETIC® 25 mg/2,5 mg uma vez ao dia (equivalente a meio comprimido de MODURETIC® 50 mg/5 mg).

Edema de Origem Cardíaca: o início de tratamento com MODURETIC® 50 mg/5 mg pode ser feito com a posologia de 1 comprimido ao dia. A posologia pode ser aumentada, se necessário, mas não deve exceder 2 comprimidos ao dia. A posologia ideal é determinada pela resposta diurética adequada e pelo nível sérico de potássio. Uma vez obtida a diurese inicial, deve-se reduzir a posologia para o tratamento de manutenção, o qual também pode ser feito de forma intermitente.

Cirrose Hepática com Ascite (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**): o tratamento deve ser iniciado com uma pequena dose de MODURETIC® 50 mg/5 mg: 1 comprimido uma vez ao dia. Se necessário, a posologia pode ser aumentada gradualmente até que haja diurese efetiva. A posologia não deve exceder dois comprimidos ao dia.

A posologia de manutenção pode ser mais baixa que a necessária para iniciar a diurese; portanto, quando o peso do paciente estiver estabilizado, deve-se tentar reduzir a dose diária da medicação. A perda de peso gradual é especialmente desejável para pacientes com cirrose, para reduzir a possibilidade de reações indesejadas, associadas ao tratamento diurético.

9. REAÇÕES ADVERSAS

MODURETIC® é geralmente bem tolerado, apesar de algumas reações adversas sem muita importância terem sido relatadas com certa frequência; as reações significativas têm sido infrequentes.

As reações adversas relatadas com MODURETIC® são geralmente aquelas associadas ao uso de diuréticos, terapia tiazídica ou com a doença de base que está sendo tratada. Os estudos clínicos não demonstraram que a combinação de amilorida com hidroclorotiazida aumente o risco de reações adversas além daquelas observadas com cada um dos componentes da associação isoladamente.

A frequência das reações adversas é classificada conforme o seguinte: muito comum (>1/10); comum (≥1/100, <1/10); incomum (≥1/1000, <1/100); rara (≥1/10,000, <1/1000); muito rara, (<1/10,000); desconhecida (não pode ser estimada a partir de dados disponíveis).

Foram relatadas as seguintes reações adversas com MODURETIC®, cloridrato de amilorida e hidroclorotiazida, respectivamente:

MODURETIC®

Distúrbios imunológicos: reação anafilática

Distúrbios metabólicos e nutricionais:

Comum: anorexia*.

Incomuns: desidratação, desequilíbrio eletrolítico, gota, hiponatremia (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**) e hiponatremia sintomática.

Desconhecida: alterações de apetite.

Distúrbios psiquiátricos:

Incomuns: depressão, confusão mental e nervosismo.

Desconhecida: sonolência e insônia.

Distúrbios do sistema nervoso:

Comuns: tontura* e cefaleia*.

Incomuns: gosto ruim e parestesia.

Rara: estupor e síncope.

Distúrbios dos olhos:

Incomum: distúrbios visuais.

Distúrbios do ouvido e labirinto:

Desconhecida: vertigem.

Distúrbios cardíacos:

Comum: arritmia.

Incomuns: angina *pectoris* e taquicardia.

Distúrbios vasculares:

Incomuns: hipotensão ortostática.

Rara: ruborização.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Comum: dispneia.

Incomum: congestão nasal.

Distúrbios gastrintestinais:

Comuns: náusea*, diarreia e dor abdominal.

Incomuns: empachamento, vômito, constipação, flatulência e soluços.

Rara: sangramento gastrintestinal.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:

Comuns: prurido e erupções cutâneas.

Rara: diaforese.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

Comum: dor nas pernas.

Incomuns: dor nas costas, dor nas articulações e câibras.

Distúrbios renais e urinários:

Incomuns: disúria, incontinência e noctúria.

Rara: disfunção renal (incluindo insuficiência renal).

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário:

Incomum: impotência.

Distúrbios gerais e condições do local de aplicação:

Comuns: fadiga, fraqueza*.

Incomuns: dor torácica e sede*.

Desconhecida: mal estar.

Investigações:

Desconhecida: níveis séricos de potássio elevados (>5,5 mEq/L).

Lesão, envenenamento e complicações de procedimento:

Desconhecida: toxicidade digitalica.

*Reações adversas mais frequentemente relatadas durante estudos clínicos controlados com MODURETIC®.

Cloridrato de amilorida

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático: anemia aplástica e neutropenia.

Distúrbios psiquiátricos: diminuição da libido.

Distúrbios do sistema nervoso: encefalopatia, sonolência e tremores.

Distúrbios dos ouvidos e labirinto: zumbido.

Distúrbios cardíacos: palpitação; um paciente com bloqueio cardíaco parcial desenvolveu bloqueio completo.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: tosse.

Distúrbios gastrintestinais: ativação de úlcera péptica provavelmente preexistente, boca seca e dispepsia.

Distúrbios hepatobiliares: icterícia.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: alopecia.

Distúrbios musculoesqueléticos dos tecidos conectivo e ósseo: pescoço/ombro dolorido, dor nas extremidades.

Distúrbios renais e urinários: espasmo de bexiga, poliúria e frequência urinária.

Investigações: função hepática anormal e pressão intraocular aumentada.

Hidroclorotiazida

Infecções e infestações: sialadenite.

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos): câncer de pele não melanoma (carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas).

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático: agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura e trombocitopenia.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: hiperglicemia, hiperuricemia e hipocalemia.

Distúrbios psiquiátricos: inquietude.

Distúrbios oculares: turvação transitória da visão e xantopsia.

Distúrbios vasculares: angeíte necrosante (vasculite, vasculite cutânea).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: distúrbios respiratórios (incluindo pneumonite e edema pulmonar).

Distúrbios gastrintestinais: cólica, irritação gástrica e pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares: icterícia colestática intra-hepática.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: fotossensibilidade, necrólise epidérmica tóxica e urticária.

Distúrbios renais e urinários: glicosúria e nefrite intersticial.

Distúrbios gerais e condições do local de aplicação: febre.

Neoplasmas: câncer de pele não melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas)

Baseado nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, foi observada uma associação dose dependente cumulativa entre a hidroclorotiazida e o câncer de pele não melanoma.

O maior estudo incluiu uma população composta por 71.533 casos de carcinoma basocelular e 8.629 casos de carcinoma de células escamosas, correspondendo a 1.430.833 e 172.462 controles populacionais, respectivamente. A utilização de dose cumulativa elevada de hidroclorotiazida (≥ 50.000 mg) foi associada a uma razão de probabilidade ajustada (OR) de 1,29 (IC 95%: 1,23-1,35) para o carcinoma basocelular e de 3,98 (IC 95%: 3,68-4,31) para o carcinoma de células escamosas. Foi observada uma relação dose cumulativa-resposta tanto para carcinoma basocelular como para carcinoma de células escamosas. Outro estudo avaliou a associação entre o câncer de lábio e a exposição à hidroclorotiazida: 633 casos de câncer de lábio foram pareados com 63.067 controles populacionais. Uma relação dose cumulativa-resposta foi demonstrada com uma razão de probabilidade ajustada (OR) de 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) para o uso constante, aumentando para uma razão de probabilidade ajustada (OR) de 3,9 (IC 95%: 3,0-4,9) para uso aumentado (≥ 25.000 mg) e um OR de 7,7 (IC 95%: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais alta (≥ 100.000 mg).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - Vigimed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis em relação à superdose em humanos. A DL_{50} oral da combinação da medicação em camundongos fêmeas e ratas é de 189 a 422 mg/kg, respectivamente.

Não se sabe se o fármaco é dialisável.

Não há informações específicas sobre o tratamento da superdose de MODURETIC® e não há antídoto específico disponível. O tratamento é sintomático e de suporte; o tratamento de MODURETIC® deve ser suspenso e o paciente rigorosamente observado. Sugere-se indução ao vômito e/ou lavagem gástrica.

Cloridrato de Amilorida: não há dados disponíveis em relação à superdose em humanos.

O DL_{50} oral do cloridrato de amilorida (calculado como base) é de 56 mg/kg em camundongos e de 36 a 85 mg/kg em ratos, dependendo da linhagem. Os sinais e sintomas mais comumente esperados com a superdose são desidratação e desequilíbrio de eletrólitos. Se ocorrer hipercalemia, devem ser tomadas providências para reduzir o nível de potássio sérico.

Hidroclorotiazida: o DL_{50} oral da hidroclorotiazida é maior que 10,0 g/kg em camundongos e ratos. Os sinais e sintomas mais comumente observados são aqueles causados por depleção de eletrólitos (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) e desidratação resultante de diurese excessiva. Se houver administração de digitálicos, a hipocalemia pode acentuar arritmias cardíacas.

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

MS 1.0029.0137

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registrado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Indústria Brasileira

SAC 0800-708-1818

supera.atende@superarx.com.br

SUPERA

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 1.161 - Sousas, Campinas/SP

Comercializado por:

Supera RX Medicamentos Ltda. – Pouso Alegre/MG

MODURETIC_BU07_022019_VPS

Venda sob prescrição médica



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- DIZERES LEGAIS	VPS	25 MG + 2,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG + 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
12/02/2019	0129249/19-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- DIZERES LEGAIS	VPS	25 MG + 2,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG + 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
28/01/2019	0081269/19-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- COMPOSIÇÃO; - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VPS	25 MG + 2,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG + 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
22/05/2017	0962497/17-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO; - 4.CONTRAINDICAÇÕES; - 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO; - DIZERES LEGAIS.	VPS	25 MG + 2,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG + 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30

24/06/2013	0505107/13-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VPS	25 MG + 2,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG + 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
16/05/2013	0389168/13-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VPS	25 MG + 2,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG + 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
14/05/2013	0379263/13-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ADEQUAÇÃO Á RDC 47/2009 - ADEQUAÇÃO Á RDC 47/2009 - APRESENTAÇÕES - COMPOSIÇÃO	VPS	25 MG + 2,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG + 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30