

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 26,65 mg de lactose (como lactose mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Oval, biconvexo, cor de pêssego, com um coração marcado numa das faces e o número 2775 gravado na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

Esta combinação de dose fixa está indicada em doentes adultos em que a pressão arterial não é adequadamente controlada pelo irbesartan ou pela hidroclorotiazida em monoterapia (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimentos.

Pode ser recomendado o ajuste da dose com os componentes individuais (i.e. irbesartan e hidroclorotiazida).

Quando clinicamente apropriado a alteração direta de monoterapia para as combinações fixas, pode ser considerada:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg pode ser administrado a doentes em que a pressão arterial não é adequadamente controlada com hidroclorotiazida ou 150 mg de irbesartan em monoterapia;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg pode ser administrado a doentes insuficientemente controlados com 300 mg de irbesartan ou com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg pode ser administrado a doentes insuficientemente controlados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Não se recomenda a administração de doses superiores a 300 mg de irbesartan/25 mg de hidroclorotiazida administradas uma vez ao dia.

Quando necessário, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser administrado com outro medicamento anti-hipertensor (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Compromisso renal

Devido ao componente hidroclorotiazida, o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não é recomendado em doentes com disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). Nesta população, os diuréticos de ansa são preferíveis às tiazidas. Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência renal cuja depuração renal da creatinina seja ≥ 30 ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

Afeção hepática

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está indicado em doentes com insuficiência hepática grave. As tiazidas devem ser usadas com precaução nos doentes com afeção da função hepática. Não é necessário o ajuste posológico do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secção 4.3).

Idosos

Não é necessário o ajuste posológico do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nos idosos.

População pediátrica

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não é recomendado em crianças e adolescentes uma vez que a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Administração por via oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a outras substâncias derivadas das sulfonamidas (a hidroclorotiazida é uma substância derivada da sulfonamida)
- No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min)
- Hipocaliemia refratária, hipercalcemia
- Insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase
- O uso concomitante de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com medicamentos que contenham aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão - Doentes com depleção do volume

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foi associado, raramente, com hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem outros fatores de risco para a hipotensão. A hipotensão sintomática pode ocorrer em doentes que apresentem depleção de sódio e/ou de volume por terapêutica diurética agressiva, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. Tais condições devem ser corrigidas antes de se iniciar a terapêutica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Estenose arterial renal - Hipertensão renovascular

Existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal em doentes comestenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria que irriga um único rim funcionante que sejam tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina-II. Apesar deste efeito não estar documentado com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, pode ser antecipado um efeito semelhante.

Insuficiência renal e transplante renal

Quando o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é usado em doentes com insuficiência renal recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico. Não há experiência quanto à administração de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com

transplante renal recente. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser usado em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso da função renal pode ocorrer azotemia associada aos diuréticos tiazídicos. Não é necessário o ajuste posológico em doentes com insuficiência renal cuja depuração de creatinina seja ≥ 30 ml/min. Contudo, em doentes com uma insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina ≥ 30 ml/min mas < 60 ml/min) recomenda-se precaução na administração desta combinação de dose fixa.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda).

O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1). Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial. Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Insuficiência hepática

As tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com insuficiência hepática ou doença hepática progressiva, dado que pequenas alterações do equilíbrio hidro-eletrolítico podem precipitar coma hepático. Não há experiência clínica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com insuficiência hepática.

Estenose aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodilatadores recomenda-se precaução especial em doentes com stenose aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Aldosteronismo primário

Os doentes com aldosteronismo primário não respondem geralmente aos medicamentos anti-hipertensores que atuam por inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não se recomenda o uso de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Efeitos endócrinos e metabólicos

O tratamento com tiazidas pode prejudicar a tolerância à glucose. Uma diabetes mellitus latente pode manifestar-se durante a terapêutica com tiazidas.

Irbsartan pode induzir hipoglicemia, especialmente em doentes diabéticos. Uma monitorização adequada dos valores de glicose no sangue deve ser considera em doentes tratados com insulina ou antidiabéticos. Pode ser necessário, quando indicado, um ajuste na dose de insulina ou de antidiabéticos (ver secção 4.5).

Aumentos nos níveis de colesterol e triglicéridos foram associados com a terapêutica com diuréticos tiazídicos; contudo, com a dose de 12,5 mg presente no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva os efeitos foram mínimos ou não documentados.

Pode ocorrer hiperuricemia ou precipitar o aparecimento de gota em certos doentes que recebem terapêutica tiazídica.

Desequilíbrio eletrolítico

Tal como se verifica para qualquer doente que recebe terapêutica diurética, deve-se, a intervalos apropriados, determinar periodicamente os eletrólitos séricos.

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidro-eletrolíticos (hipocaliemia, hiponatremia e alcalose hipoclorémica). Os sinais de alerta de desequilíbrio hidro-eletrolíticos são: secura da boca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores musculares ou

cãibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e perturbações gastrintestinais, tais como náuseas ou vômitos.

Se bem que a hipocaliemia se possa desenvolver com o uso de diuréticos tiazídicos, a terapêutica concomitante com irbesartan pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com estimulação da diurese, em doentes com aporte oral de eletrólitos inadequado e em doentes que recebem terapêutica concomitante com corticosteroides ou ACTH. Por outro lado, devido ao componente irbesartan do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ocorrer hipercaliemia, especialmente na presença de insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca e diabetes mellitus. Recomenda-se a monitorização adequada do potássio sérico em doentes de risco. Os diuréticos poupadores do potássio, os suplementos de potássio ou os substitutos de sal contendo potássio devem ser coadministrados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com precaução (ver secção 4.5).

Não há evidência de que o irbesartan possa reduzir ou prevenir a hiponatremia induzida pelos diuréticos. O défice em cloro é geralmente ligeiro e normalmente não requer tratamento.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar um aumento, ligeiro e intermitente, do cálcio sérico na ausência de perturbações conhecidas do metabolismo do cálcio. Uma hipercalcemia marcada pode indicar um hiperparatiroidismo oculto. As tiazidas devem ser interrompidas antes da realização dos testes da função paratiroideia.

As tiazidas aumentam a excreção urinária do magnésio, o que pode conduzir a hipomagnesemia.

Lítio

Não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (ver secção 4.5).

Teste antidoping

A hidroclorotiazida contida neste medicamento pode produzir um resultado falso positivo no teste antidoping.

Geral

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina (ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose arterial renal), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou com antagonistas dos recetores da angiotensina-II que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria e, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.5). Tal como com qualquer anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença isquémica cardiovascular pode conduzir a enfarte do miocárdio ou a acidente vascular cerebral.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes com ou sem antecedentes de alergia ou asma brônquica, sendo mais prováveis nos doentes com tais antecedentes.

A exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistémico foi referida com o uso de diuréticos tiazídicos.

Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade com os diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrer reação de fotossensibilidade durante o tratamento, recomenda-se a paragem do tratamento. Se for necessário uma readministração do diurético, recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou aos raios ultravioleta A artificiais.

Gravidez

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento

com ARAIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Efusão coloidal, miopia aguda e glaucoma secundário agudo de ângulo fechado

As sulfonamidas ou os medicamentos derivados das sulfonamidas podem causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Apesar da hidroclorotiazida ser uma sulfonamida, têm sido apenas reportados casos isolados de glaucoma agudo de ângulo fechado sem uma causa definitiva associada à hidroclorotiazida. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem tipicamente ao fim de horas ou semanas após o início do tratamento com o fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper o tratamento o mais rápido possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem antecedentes de alergia a sulfonamidas ou à penicilina (ver secção 4.8).

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Toxicidade respiratória aguda

Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de diagnóstico de ARDS, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

Angioedema intestinal

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo irbesartan (ver secção 4.8). Estes doentes apresentaram dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas resolveram-se após a descontinuação dos antagonistas dos recetores da angiotensina II. Se for diagnosticado angioedema intestinal, irbesartan deve ser descontinuado e iniciada monitorização apropriada até à resolução completa dos sintomas.

Excipientes

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Outros anti-hipertensores

O efeito anti-hipertensor do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser aumentado com o uso concomitante de outros anti-hipertensores. O irbesartan e a hidroclorotiazida (em doses até 300 mg de irbesartan/25 mg de hidroclorotiazida) foram administrados com segurança com outros anti-hipertensores, tais como bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores beta-adrenérgicos. O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode levar a uma depleção de volume e a um risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com o irbesartan, com ou sem diuréticos tiazídicos, a menos que antes se corrija a depleção do volume (ver secção 4.4).

Medicamentos contendo aliscireno ou inibidores ECA

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1)

Lítio

Durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram referidos aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade. Até ao momento foram notificados, muito raramente, efeitos similares com o irbesartan. Para além disso a depuração renal do lítio é reduzida pelas tiazidas, pelo que o risco de toxicidade pelo lítio pode ser aumentado com o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Consequentemente, não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (ver secção 4.4). Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

Medicamentos que interferem com o potássio

O efeito espoliador de potássio da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito poupador de potássio do irbesartan. Contudo, seria de prever que este efeito da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico fosse potenciado por outros medicamentos que estão associados a perdas de potássio e hipocaliemia (ex. outros diuréticos expoliadores do potássio, laxantes, anfotericina, carbenoxolona e penicilina G sódica). Por outro lado, com base na experiência com o uso de outros medicamentos que moderam o sistema renina-angiotensina, verifica-se que o uso concomitante de diuréticos poupadores do potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos do potássio (ex. heparina sódica) pode levar a aumentos do potássio sérico. Recomenda-se a monitorização adequada do potássio sérico nos doentes em risco (ver secção 4.4).

Medicamentos afetados pelas alterações do potássio sérico

Recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é administrado com medicamentos que são afetados pelas alterações do potássio sérico (ex. digitálicos, antiarrítmicos).

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (i.e. inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia) e AINEs não seletivos) pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensor.

A utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs, à semelhança dos IECAs, pode levar a um risco aumentado de agravamento da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, e a um aumento no potássio sérico, especialmente em doentes com dano pré-existente na função renal. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente no doente idoso. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e depois periodicamente.

Repaglinida

Irbesartan tem o potencial de inibir OAT1B1. Num estudo clínico, foi notificado que o irbesartan aumentou a C_{max} e a AUC da repaglinida (substrato de OATP1B1) em 1,8 vezes e 1,3 vezes, respetivamente, quando administrado 1 hora antes da repaglinida. Noutro estudo, não foi notificada nenhuma interação farmacocinética relevante, quando os dois medicamentos foram coadministrados. Portanto, pode ser necessário um ajuste posológico do tratamento antidiabético com a repaglinida (ver secção 4.4).

Informações adicionais sobre as interações do irbesartan

Nos estudos clínicos a farmacocinética do irbesartan não é afetada pela hidroclorotiazida. O irbesartan é principalmente metabolizada pela CYP2C9 e em menor extensão pela glucuronidação. Não foram observadas interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas significativas quando o irbesartan foi coadministrado com a varfarina, um medicamento metabolizado pela CYP2C9. Os efeitos dos indutores da CYP2C9, como a rifampicina, não foram avaliados na farmacocinética do irbesartan. A farmacocinética da digoxina não foi alterada pela coadministrado do irbesartan.

Informações adicionais sobre as interações da hidroclorotiazida

Quando são administrados concomitantemente, os medicamentos seguintes podem ter interações com os diuréticos tiazídicos:

Álcool: pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática;

Medicamentos antidiabéticos (orais e insulina): pode ser necessário o ajuste posológico do medicamento antidiabético (ver secção 4.4);

Resinas de colestiramina e colestipol: a absorção da hidroclorotiazida é prejudicada em presença de resinas de troca aniónica. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deve ser tomado, pelo menos, uma hora antes ou quatro horas após estas medicações;

Corticosteroides, ACTH: pode aumentar a depleção de eletrólitos, em particular hipocaliemia;

Glicosidos digitálicos: a hipocaliemia ou hipomagnesemia induzida pelas tiazidas favorecem o aparecimento das arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos (ver secção 4.4);

Anti-inflamatórios não esteroides: nalguns doentes a administração de um anti-inflamatório não esteroides pode diminuir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensores dos diuréticos tiazídicos;

Aminas pressoras (ex. noradrenalina): o efeito das aminas pressoras pode ser diminuído, mas não é o suficiente para impedir o seu uso;

Relaxantes musculares não despolarizantes (ex. tubocurarina): o efeito destes relaxantes musculares não despolarizantes pode ser potenciado pela hidroclorotiazida;

Medicamentos antigota: pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos antigota dado que a hidroclorotiazida pode elevar o nível sérico do ácido úrico. Pode ser necessário o aumento da posologia da probenecida ou da sulfimpirazona. A coadministração de diuréticos tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol;

Sais de cálcio: os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos do cálcio devido à redução da sua excreção. Se forem prescritos suplementos de cálcio ou medicamentos poupadores de cálcio (ex. terapêutica com vitamina D), recomenda-se a monitorização dos níveis séricos do cálcio e o respetivo ajuste da posologia do cálcio;

Carbamazepina: o uso concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida foi associado a risco de hiponatremia sintomática. Durante o uso concomitante, os eletrólitos devem ser monitorizados. Deve ser utilizada, se possível, uma outra classe de diuréticos;

Outras interações: o efeito hiperglicemiante dos bloqueadores beta e do diazóxido pode ser aumentado pelas tiazidas. Os fármacos anticolinérgicos (ex. atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade dos diuréticos tipo-tiazídicos, por diminuição da motilidade gastrointestinal e a velocidade de esvaziamento gástrico. As tiazidas podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina. As tiazidas podem reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos (ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielossupressores.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs)

A administração de ARAIIs não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARAIIs está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARAII durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição aos ARAII ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Os lactentes cujas mães estiveram expostas a ARAIIs devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Hidroclorotiazida

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de ação farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada no edema gestacional, hipertensão da gravidez ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeitos benéficos relativamente ao curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada na hipertensão essencial em mulheres grávidas, exceto nas raras situações em que não pode ser utilizada outra alternativa terapêutica.

Como Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém hidroclorotiazida, não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. Antes de uma gravidez planeada deve fazer-se a mudança para um tratamento alternativo adequado.

Amamentação

Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAIIs)

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva durante o aleitamento, a terapêutica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

Desconhece-se se o irbesartan ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram excreção de irbesartan ou dos seus metabolitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Doses elevadas de tiazidas causam diurese intensa podendo inibir a produção de leite. A utilização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva durante o aleitamento não está recomendada. Caso Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva seja utilizado durante o aleitamento, as doses devem ser tão baixas quanto possível.

Fertilidade

O irbesartan não teve efeitos sobre a fertilidade em ratos tratados nem nos seus descendentes mesmo para as doses que induzem os primeiros sinais de toxicidade parental (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que o Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando se conduz ou trabalha com máquinas deve ter-se em atenção que, ocasionalmente, durante o tratamento da hipertensão podem ocorrer tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Associação irbesartan/hidroclorotiazida

Dos 898 doentes hipertensos que receberam várias doses de irbesartan/hidroclorotiazida (intervalo: 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg) em ensaios controlados por placebo, 29,5% dos doentes tiveram reações adversas. As reações adversas medicamentosas notificadas mais frequentemente foram tonturas (5,6%), fadiga (4,9%), náuseas/vómitos (1,8%) e micção anormal (1,4%). Adicionalmente, nos ensaios foram também frequentemente observados aumentos do azoto ureico sérico (2,3%), creatina cinase (1,7%) e creatinina (1,1%).

A tabela 1 contém as reações adversas observadas em notificações espontâneas e nos ensaios controlados por placebo.

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $a < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $a < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $a < 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas nos ensaios controlados por placebo e notificações espontâneas		
<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	Frequentes:	aumentos do azoto ureico sérico, creatinina e creatina cinase
	Pouco frequentes:	diminuição do potássio e sódio séricos
<i>Cardiopatias:</i>	Pouco frequentes:	síncope, hipotensão, taquicardia, edema
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	Frequentes:	tonturas
	Pouco frequentes:	tonturas ortostáticas
	Desconhecida:	cefaleias
<i>Afeções do ouvido e do labirinto:</i>	Desconhecida:	acufenos
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	Desconhecida:	tosse
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	Frequentes:	náuseas/vômitos
	Pouco frequentes:	diarreia
	Desconhecida:	dispepsia, disgeusia
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	Frequentes:	micção anormal
	Desconhecida:	compromisso da função renal incluindo casos isolados de insuficiência renal em doentes em risco (ver secção 4.4)
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	Pouco frequentes:	inchaço das extremidades
	Desconhecida:	artralgia, mialgia
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	Desconhecida:	hipercaliemia
<i>Vasculopatias:</i>	Pouco frequentes:	rubor
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Frequentes:	fadiga
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	Desconhecida:	reação anafilática incluindo choque anafilático
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	Desconhecida:	casos de reações de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea, urticária
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	Pouco frequentes:	icterícia
	Desconhecida:	hepatite, função hepática anormal
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama:</i>	Pouco frequentes:	disfunção sexual, perturbação da libido

Informação adicional sobre os componentes individuais

Para além das reações adversas acima listadas para a associação, outras reações adversas previamente notificadas com um dos componentes individuais podem ser potenciais reações adversas com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. As tabelas 2 e 3 que se seguem detalham as reações adversas notificadas com os componentes individuais de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Tabela 2: Reações adversas notificadas com a utilização de irbesartan em monoterapia		
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	Desconhecida:	anemia, trombocitopenia
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	Raros:	angioedema intestinal
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Pouco frequentes:	dor torácica

Tabela 2: Reações adversas notificadas com a utilização de **irbesartan** em monoterapia

<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	Desconhecida:	reação anafilática incluindo choque anafilático
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	Desconhecida:	hipoglicemia

Tabela 3: Reações adversas notificadas com a utilização de **hidroclorotiazida** em monoterapia

<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	Desconhecida:	desequilíbrio eletrolítico (incluindo hipocaliemia e hiponatremia, ver secção 4.4), hiperuricemia, glicosúria, hiperglicemia, aumentos no colesterol e triglicéridos
<i>Cardiopatias:</i>	Desconhecida:	arritmias cardíacas
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	Desconhecida:	anemia aplástica, depressão da medula óssea, neutropenia/agranulocitose, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	Desconhecida:	vertigens, parestesia, atordoamento, instabilidade psicomotora
<i>Afeções oculares:</i>	Desconhecida:	visão turva transitória, xantopsia, miopia aguda e glaucoma secundário agudo de ângulo fechado, efusão coroidal
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	Muito raros:	síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4)
	Desconhecida:	perturbações respiratórias (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	Desconhecida:	pancreatite, anorexia, diarreia, obstipação, irritação gástrica, sialadenite, perda de apetite
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	Desconhecida:	nefrite intersticial, disfunção renal
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	Desconhecida:	reações anafiláticas, necrólise epidérmica tóxica, angíte necrosante (vasculite, vasculite cutânea), reações do tipo lúpus eritematoso cutâneo, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, reações de fotossensibilidade, erupção cutânea, urticária
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	Desconhecida:	fraqueza, espasmo muscular
<i>Vasculopatias:</i>	Desconhecida:	hipotensão postural
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Desconhecida:	febre
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	Desconhecida:	icterícia (icterícia colestática intra-hepática)
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	Desconhecida:	depressão, perturbações do sono
<i>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos:)</i>	Desconhecida:	Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)

Cancro da pele não-melanoma

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Os acontecimentos adversos da hidroclorotiazida dependentes da dose (particularmente perturbações eletrolíticas) podem aumentar quando se ajusta a hidroclorotiazida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. O doente deve ser sujeito a vigilância clínica, e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. As medidas dependem do tempo que mediou desde a ingestão e da gravidade dos sintomas. As medidas sugeridas incluem a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. Os eletrólitos séricos e a creatinina devem ser monitorizados frequentemente. Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em decúbito dorsal, procedendo-se rapidamente à reposição do volume e eletrólitos.

As manifestações mais prováveis de sobredosagem do irbesartan são hipotensão e taquicardia; pode ocorrer também bradicardia.

A sobredosagem com a hidroclorotiazida está associada à depleção eletrolítica (hipocaliemia, hipocloremia e hiponatremia) e desidratação resultante da diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais comuns de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode produzir espasmos musculares e/ou acentuar arritmias associadas com o uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou de certos medicamentos antiarrítmicos.

O irbesartan não é removido por hemodiálise. Não foi estabelecido o grau de depuração da hidroclorotiazida por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: bloqueadores do recetor de angiotensina-II (BRAs) e diuréticos, código ATC: C09DA04

Mecanismo de ação

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é uma combinação de um antagonista dos recetores da angiotensina-II, o irbesartan, com um diurético tiazídico, a hidroclorotiazida. A combinação destas substâncias demonstrou um efeito anti-hipertensor aditivo, reduzindo a pressão arterial mais do que qualquer um dos componentes isoladamente.

O irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (subtipo AT₁), seletivo, de administração oral. Prevê-se que bloqueie todas as ações da angiotensina-II que são mediadas pelo recetor AT₁, independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo seletivo dos recetores da angiotensina-II (AT₁) conduz a aumentos dos níveis de renina plasmática e de angiotensina-II e à diminuição da concentração plasmática de aldosterona. Os níveis do potássio sérico não são afetados de modo significativo pelo irbesartan em monoterapia nas doses recomendadas em doentes sem risco de desequilíbrio eletrolítico (ver secções 4.4 e 4.5). O irbesartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase-II), uma enzima que origina angiotensina-II e que também

degrada bradiquinina em metabolitos inativos. O irbesartan não necessita de ativação metabólica para a sua atividade.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. Não se conhece completamente o mecanismo de ação anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos. As tiazidas afetam o mecanismo de reabsorção tubular renal dos eletrólitos, aumentando diretamente a excreção do sódio e cloro em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade da renina plasmática, aumenta a secreção de aldosterona, com o aumento consequente da perda de potássio e bicarbonato pela urina, diminuindo o potássio sérico. Provavelmente, através do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a coadministração de irbesartan tende a inverter a perda do potássio associada com estes diuréticos. Com a hidroclorotiazida, o início da diurese ocorre ao fim de 2 horas, com efeito máximo pelas 4 horas, persistindo a ação durante aproximadamente 6 a 12 horas.

A combinação de hidroclorotiazida e irbesartan produz reduções na pressão arterial que são aditivas e dependentes da dose, na gama das doses terapêuticas. A adição de 12,5 mg de hidroclorotiazida a 300 mg de irbesartan uma vez ao dia em doentes não controlados adequadamente apenas com 300 mg de irbesartan em monoterapia produz reduções, corrigidas pelo placebo, na pressão arterial diastólica no vale (24 horas pós-dose) de 6,1 mm Hg. A combinação de 300 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida conduziu a reduções globais da pressão sistólica/diastólica ajustadas ao placebo de 13,6/11,5 mm de Hg.

Dados clínicos limitados (7 de 22 doentes) sugerem que os doentes não controlados com a associação 300 mg/12,5 mg podem responder com o ajuste para 300 mg/25 mg. Nestes doentes foi observada uma diminuição incremental da pressão arterial tanto para a pressão arterial sistólica (PAS) como para a pressão arterial diastólica (PAD) (13,3 e 8,3 mm Hg, respetivamente).

A dose diária única de 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida produziu reduções médias na pressão arterial sistólica/diastólica no vale (24 horas pós-dose) ajustadas ao placebo de 12,9/6,9 mm Hg nos doentes com hipertensão ligeira a moderada. Os efeitos máximos ocorreram entre as 3 e as 6 horas. Quando avaliado pela monitorização da pressão arterial no ambulatório, a combinação de 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida em toma única diária produziu uma redução consistente na pressão arterial no período de 24 horas, com reduções médias na pressão sistólica/diastólica de 15,8/10,0 mm Hg às 24 horas ajustadas ao placebo. Na monitorização da pressão arterial no ambulatório, a relação vale/pico de irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg foi de 100%, sendo esta relação vale/pico de 68% e de 76% para irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg e irbesartan/hidroclorotiazida 300 mg/12,5 mg, respetivamente, quando em medições mais rigorosas avaliadas nas consultas. Estes efeitos de 24 horas foram observados sem uma excessiva redução da pressão arterial no pico e são consistentes com a redução da pressão arterial segura e eficaz num regime posológico de uma vez ao dia.

Nos doentes que não estão adequadamente controlados com 25 mg de hidroclorotiazida em monoterapia, a adição de irbesartan produziu uma maior redução da pressão arterial sistólica/diastólica da ordem de 11,1/7,2 mm Hg ajustada ao placebo.

O efeito anti-hipertensor de irbesartan em combinação com a hidroclorotiazida é evidente após a primeira dose e manifesta-se significativamente em 1 a 2 semanas, ocorrendo o efeito máximo pelas 6 a 8 semanas. Nos estudos de longa duração, o efeito do irbesartan/hidroclorotiazida manteve-se durante um ano. Apesar de não estudada especificamente com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, a hipertensão reativa não foi observada com o irbesartan ou a hidroclorotiazida.

Não foi estudado o efeito da associação de irbesartan e hidroclorotiazida na morbilidade e mortalidade. Estudos epidemiológicos mostraram que o tratamento a longo prazo com hidroclorotiazida reduz o risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular.

Não se verificam diferenças na resposta ao irbesartan/hidroclorotiazida, em função da idade ou sexo. Os doentes hipertensos negros, à semelhança do que acontece com outros medicamentos que afetam o

sistema renina-angiotensina, têm uma resposta acentuadamente inferior à monoterapia com irbesartan. Quando o irbesartan é administrado concomitantemente com uma dose baixa de hidroclorotiazida (ex. 12,5 mg por dia) a resposta anti-hipertensora é semelhante nos doentes negros e não-negros.

Eficácia e segurança clínica

A segurança e a eficácia de irbesartan/hidroclorotiazida foram avaliadas como terapia inicial para hipertensão grave (definida como pressão arterial diastólica grave ≥ 110 mmHg) num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com controlo ativo, de 8 semanas e com braços paralelos. Foram escolhidos aleatoriamente um total de 697 doentes numa razão de 2:1 quer para irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg ou para irbesartan 150 mg com ajuste posológico sistemático (antes de avaliar a resposta à dose mais baixa) após uma semana para irbesartan/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg ou irbesartan 300 mg, respetivamente.

O estudo recrutou 58% de indivíduos do sexo masculino. A idade média dos doentes foi de 52,5 anos, 13% tinha idade ≥ 65 anos, e apenas 2% tinha idade ≥ 75 anos. Doze por cento (12%) dos doentes eram diabéticos, 34% tinham hiperlipidemia e a situação cardiovascular mais frequente era angina pectoris estável em 3,5% dos participantes.

O objetivo principal deste estudo foi comparar a proporção de doentes cuja pressão arterial diastólica grave foi controlada (pressão arterial diastólica grave < 90 mmHg) na 5ª semana de tratamento. Quarenta e sete por cento (47,2%) dos doentes a receber a associação atingiram pressão arterial diastólica grave < 90 mmHg, em comparação com 33,2% dos doentes a receber irbesartan ($p = 0,0005$). A pressão arterial basal média foi de aproximadamente 172/113 mmHg em cada grupo de tratamento e as diminuições de pressão arterial sistólica grave/ pressão arterial diastólica grave às 5 semanas foram 30,8/24,0 mmHg e 21,1/19,3 mmHg para o irbesartan/hidroclorotiazida e irbesartan, respetivamente ($p < 0,0001$).

Os tipos e as incidências de acontecimentos adversos notificados para os doentes tratados com a associação foram similares ao perfil de acontecimentos adversos para os doentes em monoterapia. Durante o período de tratamento de 8 semanas não foram notificados casos de síncope em qualquer dos grupos de tratamento. Houve 0,6% e 0% de doentes com hipotensão e 2,8% e 3,1% de doentes com tonturas como reações adversas notificadas nos grupos de associação e monoterapia, respetivamente.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA)

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o

acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Cancro da pele não-melanoma

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ($\geq 50\,000$ mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (*risk-set sampling strategy*). Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox. 100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de hidroclorotiazida e irbesartan não tem efeito sobre a farmacocinética de qualquer dos medicamentos.

Absorção

O irbesartan e a hidroclorotiazida são fármacos ativos por via oral e não requerem biotransformação para a sua atividade. Após a administração oral de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, a biodisponibilidade oral absoluta é de 60-80% para o irbesartan e de 50-80% para a hidroclorotiazida. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Após a administração oral, a concentração plasmática máxima para o irbesartan ocorre às 1,5 a 2 horas, e para a hidroclorotiazida ocorre às 1 a 2,5 horas.

Distribuição

A ligação do irbesartan às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%, com ligação desprezável aos componentes sanguíneos celulares. O volume de distribuição é de 53-93 litros. A ligação da hidroclorotiazida às proteínas plasmáticas é de 68% e o volume aparente de distribuição é de 0,83-1,14 l/kg.

Linearidade/não-linearidade

O irbesartan apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose para a gama de doses de 10 a 600 mg. Foi observado um aumento menos proporcional na absorção oral com doses superiores a 600 mg; o mecanismo para este efeito é desconhecido. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e 3,0-3,5 ml/min, respetivamente. A semivida de eliminação terminal do irbesartan é de 11-15 horas. As concentrações plasmáticas no estado estacionário são obtidas 3 dias após o início de um regime posológico de uma vez ao dia. Acumulação limitada de irbesartan ($< 20\%$) observa-se no plasma após doses diárias repetidas uma vez ao dia. Num estudo foram observadas concentrações plasmáticas de irbesartan ligeiramente mais altas em doentes hipertensos do sexo feminino. Contudo, não houve diferenças na semivida e na acumulação do irbesartan. Não é necessário o ajuste posológico nos doentes do sexo feminino. Os valores da AUC e da C_{max} do irbesartan eram também ligeiramente mais elevados nos indivíduos idosos (≥ 65 anos) do que nos indivíduos jovens (18-40 anos). Contudo, a semivida terminal não foi alterada de modo significativo. Não é necessário o ajuste posológico na população idosa. A semivida plasmática média da hidroclorotiazida varia de 5-15 horas.

Biotransformação

Após a administração oral ou intravenosa do irbesartan marcado com ^{14}C , 80 a 85% da radioatividade plasmática circulante é atribuída ao irbesartan inalterado. O irbesartan é metabolizado pelo fígado por

conjugação glucurônica e oxidação. O principal metabolito em circulação é o glucuronido de irbesartan (cerca de 6%). Estudos *in vitro* indicam que o irbesartan é oxidado primariamente pela enzima CYP2C9 do citocromo P450; a isoenzima CYP3A4 tem efeitos que são de desprezar.

Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou intravenosa do irbesartan marcado com ^{14}C , cerca de 20% da radioatividade é recuperada na urina e o restante nas fezes. Menos de 2% da dose é excretada na urina na forma inalterada. A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é eliminada rapidamente pelo rim. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada em 24 horas na forma inalterada. A hidroclorotiazida atravessa a placenta, mas não a barreira hemato-encefálica, sendo eliminada pelo leite.

Insuficiência renal

Nos doentes com insuficiência renal ou em hemodiálise, os parâmetros farmacocinéticos do irbesartan não são alterados de modo significativo. O irbesartan não é removido por hemodiálise. Em doentes com depuração de creatinina < 20 ml/min foi referido que a semivida de eliminação da hidroclorotiazida aumenta para 21 horas.

Insuficiência hepática

Em doentes com cirrose ligeira a moderada, os parâmetros farmacocinéticos do irbesartan não são alterados de modo significativo. Não foram conduzidos estudos em doentes com insuficiência hepática grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Irbesartan/hidroclorotiazida

A toxicidade potencial da associação irbesartan/hidroclorotiazida após administração oral foi avaliada em ratos e macacos em estudos com a duração de 6 meses. Não se observaram dados toxicológicos importantes para o uso terapêutico no ser humano.

As seguintes alterações, observadas em ratos e macacos que receberam a associação irbesartan/hidroclorotiazida nas doses de 10/10 e 90/90 mg/kg/dia, foram observadas também com cada um dos dois medicamentos em monoterapia e/ou foram secundárias às reduções na pressão arterial (não se observaram interações toxicológicas importantes):

- alterações renais, caracterizadas por aumentos ligeiros da ureia e creatinina séricas e hiperplasia/hipertrofia do aparelho justaglomerular, que são uma consequência direta da interação do irbesartan com o sistema renina-angiotensina;
- reduções ligeiras nos parâmetros eritrocitários (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito);
- alteração da cor do estômago, úlceras e necrose focal da mucosa gástrica foram observados nalguns ratos no estudo de toxicidade de 6 meses com as doses de 90 mg/kg/dia de irbesartan, 90 mg/kg/dia de hidroclorotiazida e 10/10 mg/kg/dia de irbesartan/hidroclorotiazida. Estas lesões não foram observadas em macacos;
- redução dos níveis séricos do potássio devido à hidroclorotiazida, que em parte foi prevenida quando a hidroclorotiazida foi administrada em combinação com o irbesartan.

A maior parte dos efeitos acima mencionados parece ser devida à atividade farmacológica do irbesartan (bloqueio da inibição da libertação da renina induzida pela angiotensina-II, com estimulação das células produtoras de renina), ocorrendo também com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Estas observações parecem não ter qualquer relevância para o uso das doses terapêuticas de irbesartan/hidroclorotiazida em humanos.

Não foram observados efeitos teratogénicos em ratos que receberam irbesartan e hidroclorotiazida em combinação com doses que produziram toxicidade materna. O efeito da combinação irbesartan/hidroclorotiazida na fertilidade não foi avaliado em estudos animais uma vez que não há evidência de efeitos adversos na fertilidade em animais ou em humanos com o irbesartan ou a hidroclorotiazida em monoterapia. Contudo, outro antagonista da angiotensina-II afetou os parâmetros de fertilidade em estudos animais em monoterapia. Estes factos foram também observados com doses

mais baixas desse antagonista da angiotensina-II quando administrado em combinação com a hidroclorotiazida.

Não há evidência de mutagenicidade ou clastogenicidade com a combinação irbesartan/hidroclorotiazida. O potencial carcinogénico do irbesartan e hidroclorotiazida em combinação não foi avaliado em estudos animais.

Irbesartan

Não há evidência de toxicidade sistémica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Nos estudos de segurança não clínica, doses elevadas de irbesartan (≥ 250 mg/kg/dia em ratos e ≥ 100 mg/kg/dia em macacos) causaram uma redução nos parâmetros relacionados com os glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito). Em doses muito elevadas (≥ 500 mg/kg/dia) o irbesartan induziu alterações degenerativas nos rins (tais como nefrite intersticial, distensão tubular, túbulos basófilos, concentrações plasmáticas elevadas da ureia e creatinina) no rato e no macaco que são consideradas secundárias aos efeitos hipotensivos do medicamento o que conduz a perfusão renal diminuída. Além disso, o irbesartan induziu hiperplasia/hipertrofia das células justa-glomerulares (em ratos com ≥ 90 mg/kg/dia e em macacos com ≥ 10 mg/kg/dia). Todas estas alterações foram consideradas como sendo causadas pela ação farmacológica do irbesartan. Para as doses terapêuticas de irbesartan no homem, a hiperplasia/hipertrofia das células justa-glomerulares renais não parece ter qualquer significado.

Não há evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

Nos estudos em ratos machos e fêmeas a fertilidade e o desempenho reprodutivo não foram afetados, mesmo para doses orais de irbesartan que causaram alguma toxicidade parental (desde 50 a 650 mg/kg/dia), incluindo mortalidade para a dose mais elevada. Não foram observados efeitos significativos no número de corpos lúteos, implantes ou fetos vivos. O irbesartan não afetou a sobrevivência, o desenvolvimento ou a reprodução da descendência. Estudos em animais indicam que o irbesartan marcado radioativamente é detetado em fetos de rato e coelho. O irbesartan é excretado no leite de ratos lactantes.

Estudos animais com o irbesartan mostraram efeitos tóxicos transitórios (cavitação pélvica renal aumentada, hidroureter ou edema subcutâneo) em fetos de rato, os quais resolveram após o nascimento. No coelho foi observado aborto ou reabsorção precoce com doses que provocavam toxicidade materna significativa, incluindo morte. Não foram observados efeitos teratogénicos no rato e no coelho.

Hidroclorotiazida

Em alguns modelos experimentais foram evidenciados efeitos genotóxicos ou carcinogénicos equívocos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Sílica coloidal hidratada
Amido de milho pré-gelificado
Óxidos de ferro vermelho e amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 14 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 28 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 56 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 98 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 56 x 1 comprimidos em blisters para dose unitária, perfurados, de PVC/PVDC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

República Checa

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/377/001-005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 19 janeiro 2007

Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 27 fevereiro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 300 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 65,8 mg de lactose (como lactose mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Oval, biconvexo, cor de pêssego, com um coração marcado numa das faces e o número 2776 gravado na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

Esta combinação de dose fixa está indicada em doentes adultos em que a pressão arterial não é adequadamente controlada pelo irbesartan ou pela hidroclorotiazida em monoterapia (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimentos. Pode ser recomendado o ajuste da dose com os componentes individuais (i.e. irbesartan e hidroclorotiazida).

Quando clinicamente apropriado a alteração direta de monoterapia para as combinações fixas, pode ser considerada:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg pode ser administrado a doentes em que a pressão arterial não é adequadamente controlada com hidroclorotiazida ou 150 mg de irbesartan em monoterapia;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg pode ser administrado a doentes insuficientemente controlados com 300 mg de irbesartan ou com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg pode ser administrado a doentes insuficientemente controlados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Não se recomenda a administração de doses superiores a 300 mg de irbesartan/25 mg de hidroclorotiazida administradas uma vez ao dia.

Quando necessário, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser administrado com outro medicamento anti-hipertensor (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Compromisso renal

Devido ao componente hidroclorotiazida, o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não é recomendado em doentes com disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). Nesta população, os diuréticos de ansa são preferíveis às tiazidas. Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência renal cuja depuração renal da creatinina seja ≥ 30 ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

Afeção hepática

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está indicado em doentes com insuficiência hepática grave. As tiazidas devem ser usadas com precaução nos doentes com afeção da função hepática. Não é necessário o ajuste posológico do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secção 4.3).

Idosos

Não é necessário o ajuste posológico do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nos idosos.

População pediátrica

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não é recomendado em crianças e adolescentes uma vez que a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Administração por via oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a outras substâncias derivadas das sulfonamidas (a hidroclorotiazida é uma substância derivada da sulfonamida)
- No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min)
- Hipocaliemia refratária, hipercalcemia
- Insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase
- O uso concomitante de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com medicamentos que contenham aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão - Doentes com depleção do volume

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foi associado, raramente, com hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem outros fatores de risco para a hipotensão. A hipotensão sintomática pode ocorrer em doentes que apresentem depleção de sódio e/ou de volume por terapêutica diurética agressiva, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. Tais condições devem ser corrigidas antes de se iniciar a terapêutica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Estenose arterial renal - Hipertensão renovascular

Existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal em doentes comestenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria que irriga um único rim funcionante que sejam tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina-II. Apesar deste efeito não estar documentado com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, pode ser antecipado um efeito semelhante.

Insuficiência renal e transplante renal

Quando o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é usado em doentes com insuficiência renal recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico. Não há experiência quanto à administração de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com

transplante renal recente. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser usado em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso da função renal pode ocorrer azotemia associada aos diuréticos tiazídicos. Não é necessário o ajuste posológico em doentes com insuficiência renal cuja depuração de creatinina seja ≥ 30 ml/min. Contudo, em doentes com uma insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina ≥ 30 ml/min mas < 60 ml/min) recomenda-se precaução na administração desta combinação de dose fixa.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Insuficiência hepática

As tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com insuficiência hepática ou doença hepática progressiva, dado que pequenas alterações do equilíbrio hidro-eletrolítico podem precipitar coma hepático. Não há experiência clínica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com insuficiência hepática.

Estenose aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodilatadores recomenda-se precaução especial em doentes com stenose aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Aldosteronismo primário

Os doentes com aldosteronismo primário não respondem geralmente aos medicamentos anti-hipertensores que atuam por inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não se recomenda o uso de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Efeitos endócrinos e metabólicos

O tratamento com tiazidas pode prejudicar a tolerância à glucose. Uma diabetes mellitus latente pode manifestar-se durante a terapêutica com tiazidas. Irbesartan pode induzir hipoglicemia, especialmente em doentes diabéticos. Uma monitorização adequada dos valores de glicose no sangue deve ser considerada em doentes tratados com insulina ou antidiabéticos. Pode ser necessário, quando indicado, um ajuste na dose de insulina ou de antidiabéticos (ver secção 4.5).

Aumentos nos níveis de colesterol e triglicéridos foram associados com a terapêutica com diuréticos tiazídicos; contudo, com a dose de 12,5 mg presente no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva os efeitos foram mínimos ou não documentados.

Pode ocorrer hiperuricemia ou precipitar o aparecimento de gota em certos doentes que recebem terapêutica tiazídica.

Desequilíbrio eletrolítico

Tal como se verifica para qualquer doente que recebe terapêutica diurética, deve-se, a intervalos apropriados, determinar periodicamente os eletrólitos séricos.

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidro-eletrolíticos (hipocaliemia, hiponatremia e alcalose hipoclorémica). Os sinais de alerta de desequilíbrio hidro-eletrolíticos são: secura da boca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores musculares ou

cãibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e perturbações gastrintestinais, tais como náuseas ou vômitos.

Se bem que a hipocaliemia se possa desenvolver com o uso de diuréticos tiazídicos, a terapêutica concomitante com irbesartan pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com estimulação da diurese, em doentes com aporte oral de eletrólitos inadequado e em doentes que recebem terapêutica concomitante com corticosteroides ou ACTH. Por outro lado, devido ao componente irbesartan do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ocorrer hipercaliemia, especialmente na presença de insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca e diabetes mellitus. Recomenda-se a monitorização adequada do potássio sérico em doentes de risco. Os diuréticos poupadores do potássio, os suplementos de potássio ou os substitutos de sal contendo potássio devem ser coadministrados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com precaução (ver secção 4.5).

Não há evidência de que o irbesartan possa reduzir ou prevenir a hiponatremia induzida pelos diuréticos. O défice em cloro é geralmente ligeiro e normalmente não requer tratamento.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar um aumento, ligeiro e intermitente, do cálcio sérico na ausência de perturbações conhecidas do metabolismo do cálcio. Uma hipercalcemia marcada pode indicar um hiperparatiroidismo oculto. As tiazidas devem ser interrompidas antes da realização dos testes da função paratiroideia.

As tiazidas aumentam a excreção urinária do magnésio, o que pode conduzir a hipomagnesemia.

Lítio

Não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (ver secção 4.5).

Teste antidoping

A hidroclorotiazida contida neste medicamento pode produzir um resultado falso positivo no teste antidoping.

Geral

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina (ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose arterial renal), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou com antagonistas dos recetores da angiotensina-II que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria e, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.5). Tal como com qualquer anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença isquémica cardiovascular pode conduzir a enfarte do miocárdio ou a acidente vascular cerebral.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes com ou sem antecedentes de alergia ou asma brônquica, sendo mais prováveis nos doentes com tais antecedentes.

A exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistémico foi referida com o uso de diuréticos tiazídicos.

Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade com os diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrer reação de fotossensibilidade durante o tratamento, recomenda-se a paragem do tratamento. Se for necessário uma readministração do diurético, recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou aos raios ultravioleta A artificiais.

Gravidez

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento

com ARAIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário agudo de ângulo fechado

As sulfonamidas ou os medicamentos derivados das sulfonamidas podem causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Apesar da hidroclorotiazida ser uma sulfonamida, têm sido apenas reportados casos isolados de glaucoma agudo de ângulo fechado sem uma causa definitiva associada à hidroclorotiazida. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem tipicamente ao fim de horas ou semanas após o início do tratamento com o fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper o tratamento o mais rápido possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem antecedentes de alergia a sulfonamidas ou à penicilina (ver secção 4.8).

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Toxicidade respiratória aguda

Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de diagnóstico de ARDS, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

Angioedema intestinal

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo irbesartan (ver secção 4.8). Estes doentes apresentaram dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas resolveram-se após a descontinuação dos antagonistas dos recetores da angiotensina II. Se for diagnosticado angioedema intestinal, irbesartan deve ser descontinuado e iniciada monitorização apropriada até à resolução completa dos sintomas.

Excipientes

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Outros anti-hipertensores

O efeito anti-hipertensor do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser aumentado com o uso concomitante de outros anti-hipertensores. O irbesartan e a hidroclorotiazida (em doses até 300 mg de irbesartan/25 mg de hidroclorotiazida) foram administrados com segurança com outros anti-hipertensores, tais como bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores beta-adrenérgicos. O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode levar a uma depleção de volume e a um risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com o irbesartan, com ou sem diuréticos tiazídicos, a menos que antes se corrija a depleção do volume (ver secção 4.4).

Medicamentos contendo aliscireno ou inibidores ECA

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Lítio

Durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram referidos aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade. Até ao momento foram notificados, muito raramente, efeitos similares com o irbesartan. Para além disso a depuração renal do lítio é reduzida pelas tiazidas, pelo que o risco de toxicidade pelo lítio pode ser aumentado com o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Consequentemente, não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (ver secção 4.4). Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

Medicamentos que interferem com o potássio

O efeito espoliador de potássio da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito poupador de potássio do irbesartan. Contudo, seria de prever que este efeito da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico fosse potenciado por outros medicamentos que estão associados a perdas de potássio e hipocaliemia (ex. outros diuréticos expoliadores do potássio, laxantes, anfotericina, carbenoxolona e penicilina G sódica). Por outro lado, com base na experiência com o uso de outros medicamentos que moderam o sistema renina-angiotensina, verifica-se que o uso concomitante de diuréticos poupadores do potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos do potássio (ex. heparina sódica) pode levar a aumentos do potássio sérico. Recomenda-se a monitorização adequada do potássio sérico nos doentes em risco (ver secção 4.4).

Medicamentos afetados pelas alterações do potássio sérico

Recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é administrado com medicamentos que são afetados pelas alterações do potássio sérico (ex. digitálicos, antiarrítmicos).

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (i.e. inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia) e AINEs não seletivos) pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensor.

A utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs, à semelhança dos IECAs, pode levar a um risco aumentado de agravamento da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, e a um aumento no potássio sérico, especialmente em doentes com dano pré-existente na função renal. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente no doente idoso. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e depois periodicamente.

Repaglinida

Irbesartan tem o potencial de inibir OATP1B1. Num estudo clínico, foi notificado que o

irbesartan aumentou a C_{max} e a AUC da repaglinida (substrato de OATP1B1) em 1,8 vezes e 1,3 vezes, respetivamente, quando administrado 1 hora antes da repaglinida. Noutro estudo, não foi notificada nenhuma interação farmacocinética relevante, quando os dois medicamentos foram coadministrados. Portanto, pode ser necessário um ajuste posológico do tratamento antidiabético com a repaglinida (ver secção 4.4).

Informações adicionais sobre as interações do irbesartan

Nos estudos clínicos a farmacocinética do irbesartan não é afetada pela hidroclorotiazida. O irbesartan é principalmente metabolizada pela CYP2C9 e em menor extensão pela glucuronidação. Não foram observadas interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas significativas quando o irbesartan foi coadministrado com a varfarina, um medicamento metabolizado pela CYP2C9. Os efeitos dos indutores da CYP2C9, como a rifampicina, não foram avaliados na farmacocinética do irbesartan. A farmacocinética da digoxina não foi alterada pela coadministrado do irbesartan.

Informações adicionais sobre as interações da hidroclorotiazida

Quando são administrados concomitantemente, os medicamentos seguintes podem ter interações com os diuréticos tiazídicos:

Álcool: pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática;

Medicamentos antidiabéticos (orais e insulina): pode ser necessário o ajuste posológico do medicamento antidiabético (ver secção 4.4);

Resinas de colestiramina e colestipol: a absorção da hidroclorotiazida é prejudicada em presença de resinas de troca aniónica. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deve ser tomado, pelo menos, uma hora antes ou quatro horas após estas medicações;

Corticosteroides, ACTH: pode aumentar a depleção de eletrólitos, em particular hipocaliemia;

Glicosídeos digitálicos: a hipocaliemia ou hipomagnesemia induzida pelas tiazidas favorecem o aparecimento das arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos (ver secção 4.4);

Anti-inflamatórios não esteroides: nalguns doentes a administração de um anti-inflamatório não esteroides pode diminuir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensores dos diuréticos tiazídicos;

Aminas pressoras (ex. noradrenalina): o efeito das aminas pressoras pode ser diminuído, mas não é o suficiente para impedir o seu uso;

Relaxantes musculares não despolarizantes (ex. tubocurarina): o efeito destes relaxantes musculares não despolarizantes pode ser potenciado pela hidroclorotiazida;

Medicamentos antigota: pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos antigota dado que a hidroclorotiazida pode elevar o nível sérico do ácido úrico. Pode ser necessário o aumento da posologia da probenecida ou da sulfimpirazona. A coadministração de diuréticos tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol;

Sais de cálcio: os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos do cálcio devido à redução da sua excreção. Se forem prescritos suplementos de cálcio ou medicamentos poupadores de cálcio (ex. terapêutica com vitamina D), recomenda-se a monitorização dos níveis séricos do cálcio e o respetivo ajuste da posologia do cálcio;

Carbamazepina: o uso concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida foi associado a risco de hiponatremia sintomática. Durante o uso concomitante, os eletrólitos devem ser monitorizados. Deve ser utilizada, se possível, uma outra classe de diuréticos;

Outras interações: o efeito hiperglicemiante dos bloqueadores beta e do diazóxido pode ser aumentado pelas tiazidas. Os fármacos anticolinérgicos (ex. atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade dos diuréticos tipo-tiazídicos, por diminuição da motilidade gastrointestinal e a velocidade de esvaziamento gástrico. As tiazidas podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina. As tiazidas podem reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos (ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielossupressores.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAII)

A administração de ARAII não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARAII está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAII), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARAII durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição aos ARAII ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Os lactentes cujas mães estiveram expostas a ARAII devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Hidroclorotiazida

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de ação farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada no edema gestacional, hipertensão da gravidez ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeitos benéficos relativamente ao curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada na hipertensão essencial em mulheres grávidas, exceto nas raras situações em que não pode ser utilizada outra alternativa terapêutica.

Como Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém hidroclorotiazida, não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. Antes de uma gravidez planeada deve fazer-se a mudança para um tratamento alternativo adequado.

Amamentação

Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAIIs)

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva durante o aleitamento, a terapêutica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

Desconhece-se se o irbesartan ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram excreção de irbesartan ou dos seus metabolitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Doses elevadas de tiazidas causam diurese intensa podendo inibir a produção de leite. A utilização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva durante o aleitamento não está recomendada. Caso Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva seja utilizado durante o aleitamento, as doses devem ser tão baixas quanto possível.

Fertilidade

O irbesartan não teve efeitos sobre a fertilidade em ratos tratados nem nos seus descendentes mesmo para as doses que induzem os primeiros sinais de toxicidade parental (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que o Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando se conduz ou trabalha com máquinas deve ter-se em atenção que, ocasionalmente, durante o tratamento da hipertensão podem ocorrer tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Associação irbesartan/hidroclorotiazida

Dos 898 doentes hipertensos que receberam várias doses de irbesartan/hidroclorotiazida (intervalo: 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg) em ensaios controlados por placebo, 29,5% dos doentes tiveram reações adversas. As reações adversas medicamentosas notificadas mais frequentemente foram tonturas (5,6%), fadiga (4,9%), náuseas/vómitos (1,8%) e micção anormal (1,4%). Adicionalmente, nos ensaios foram também frequentemente observados aumentos do azoto ureico sérico (2,3%), creatina cinase (1,7%) e creatinina (1,1%).

A tabela 1 contém as reações adversas observadas em notificações espontâneas e nos ensaios controlados por placebo.

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $a < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $a < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $a < 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas nos ensaios controlados por placebo e notificações espontâneas		
<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	Frequentes:	aumentos do azoto ureico sérico, creatinina e creatina cinase
	Pouco frequentes:	diminuição do potássio e sódio séricos
<i>Cardiopatias:</i>	Pouco frequentes:	síncope, hipotensão, taquicardia, edema
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	Frequentes:	tonturas
	Pouco frequentes:	tonturas ortostáticas
	Desconhecida:	cefaleias
<i>Afeções do ouvido e do labirinto:</i>	Desconhecida:	acufenos
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	Desconhecida:	tosse
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	Frequentes:	náuseas/vômitos
	Pouco frequentes:	diarreia
	Desconhecida:	dispepsia, disgeusia
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	Frequentes:	micção anormal
	Desconhecida:	compromisso da função renal incluindo casos isolados de insuficiência renal em doentes em risco (ver secção 4.4)
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	Pouco frequentes:	inchaço das extremidades
	Desconhecida:	artralgia, mialgia
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	Desconhecida:	hipercaliemia
<i>Vasculopatias:</i>	Pouco frequentes:	rubor
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Frequentes:	fadiga
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	Desconhecida:	casos de reações de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea, urticária
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	Pouco frequentes:	icterícia
	Desconhecida:	hepatite, função hepática anormal
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama:</i>	Pouco frequentes:	disfunção sexual, perturbação da libido

Informação adicional sobre os componentes individuais

Para além das reações adversas acima listadas para a associação, outras reações adversas previamente notificadas com um dos componentes individuais podem ser potenciais reações adversas com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. As tabelas 2 e 3 que se seguem detalham as reações adversas notificadas com os componentes individuais de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Tabela 2: Reações adversas notificadas com a utilização de irbesartan em monoterapia		
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	Desconhecida:	anemia, trombocitopenia
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	Raros:	angioedema intestinal
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Pouco frequentes:	dor torácica
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	Desconhecida:	reação anafilática incluindo choque anafilático
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	Desconhecida:	hipoglicemia

Tabela 3: Reações adversas notificadas com a utilização de **hidroclorotiazida** em monoterapia

<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	Desconhecida:	desequilíbrio eletrolítico (incluindo hipocaliemia e hiponatremia, ver secção 4.4), hiperuricemia, glicosúria, hiperglicemia, aumentos no colesterol e triglicéridos
<i>Cardiopatias:</i>	Desconhecida:	arritmias cardíacas
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	Desconhecida:	anemia aplástica, depressão da medula óssea, neutropenia/agranulocitose, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	Desconhecida:	vertigens, parestesia, atordoamento, instabilidade psicomotora
<i>Afeções oculares:</i>	Desconhecida:	visão turva transitória, xantopsia, miopia aguda e glaucoma secundário agudo de ângulo fechado, efusão coroidal
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	Muito raros:	síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4)
	Desconhecida:	perturbações respiratórias (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	Desconhecida:	pancreatite, anorexia, diarreia, obstipação, irritação gástrica, sialadenite, perda de apetite
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	Desconhecida:	nefrite intersticial, disfunção renal
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	Desconhecida:	reações anafiláticas, necrólise epidérmica tóxica, angéite necrosante (vasculite, vasculite cutânea), reações do tipo lúpus eritematoso cutâneo, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, reações de fotossensibilidade, erupção cutânea, urticária
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	Desconhecida:	fraqueza, espasmo muscular
<i>Vasculopatias:</i>	Desconhecida:	hipotensão postural
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Desconhecida:	febre
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	Desconhecida:	icterícia (icterícia colestática intra-hepática)
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	Desconhecida:	depressão, perturbações do sono
<i>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)</i>	Desconhecida:	Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)

Cancro da pele não-melanoma

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Os acontecimentos adversos da hidroclorotiazida dependentes da dose (particularmente perturbações eletrolíticas) podem aumentar quando se ajusta a hidroclorotiazida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. O doente deve ser sujeito a vigilância clínica, e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. As medidas dependem do tempo que mediou desde a ingestão e da gravidade dos sintomas. As medidas sugeridas incluem a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. Os eletrólitos séricos e a creatinina devem ser monitorizados frequentemente. Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em decúbito dorsal, procedendo-se rapidamente à reposição do volume e eletrólitos.

As manifestações mais prováveis de sobredosagem do irbesartan são hipotensão e taquicardia; pode ocorrer também bradicardia.

A sobredosagem com a hidroclorotiazida está associada à depleção eletrolítica (hipocaliemia, hipocloremia e hiponatremia) e desidratação resultante da diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais comuns de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode produzir espasmos musculares e/ou acentuar arritmias associadas com o uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou de certos medicamentos antiarrítmicos.

O irbesartan não é removido por hemodiálise. Não foi estabelecido o grau de depuração da hidroclorotiazida por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: bloqueadores do recetor da angiotensina-II (BRAs) e diuréticos, código ATC: C09DA04.

Mecanismo de ação

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é uma combinação de um antagonista dos recetores da angiotensina-II, o irbesartan, com um diurético tiazídico, a hidroclorotiazida. A combinação destas substâncias demonstrou um efeito anti-hipertensor aditivo, reduzindo a pressão arterial mais do que qualquer um dos componentes isoladamente.

O irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (subtipo AT₁), seletivo, de administração oral. Prevê-se que bloqueie todas as ações da angiotensina-II que são mediadas pelo recetor AT₁, independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo seletivo dos recetores da angiotensina-II (AT₁) conduz a aumentos dos níveis de renina plasmática e de angiotensina-II e à diminuição da concentração plasmática de aldosterona. Os níveis do potássio sérico não são afetados de modo significativo pelo irbesartan em monoterapia nas doses recomendadas em doentes sem risco de desequilíbrio eletrolítico (ver secções 4.4 e 4.5). O irbesartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase-II), uma enzima que origina angiotensina-II e que também degrada bradiquinina em metabolitos inativos. O irbesartan não necessita de ativação metabólica para a sua atividade.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. Não se conhece completamente o mecanismo de ação anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos. As tiazidas afetam o mecanismo de reabsorção tubular renal dos eletrólitos, aumentando diretamente a excreção do sódio e cloro em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade da

renina plasmática, aumenta a secreção de aldosterona, com o aumento consequente da perda de potássio e bicarbonato pela urina, diminuindo o potássio sérico. Provavelmente, através do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a coadministração de irbesartan tende a inverter a perda do potássio associada com estes diuréticos. Com a hidroclorotiazida, o início da diurese ocorre ao fim de 2 horas, com efeito máximo pelas 4 horas, persistindo a ação durante aproximadamente 6 a 12 horas.

A combinação de hidroclorotiazida e irbesartan produz reduções na pressão arterial que são aditivas e dependentes da dose, na gama das doses terapêuticas. A adição de 12,5 mg de hidroclorotiazida a 300 mg de irbesartan uma vez ao dia em doentes não controlados adequadamente apenas com 300 mg de irbesartan em monoterapia produz reduções, corrigidas pelo placebo, na pressão arterial diastólica no vale (24 horas pós-dose) de 6,1 mm Hg. A combinação de 300 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida conduziu a reduções globais da pressão sistólica/diastólica ajustadas ao placebo de 13,6/11,5 mm de Hg.

Dados clínicos limitados (7 de 22 doentes) sugerem que os doentes não controlados com a associação 300 mg/12,5 mg podem responder com o ajuste para 300 mg/25 mg. Nestes doentes foi observada uma diminuição incremental da pressão arterial tanto para a pressão arterial sistólica (PAS) como para a pressão arterial diastólica (PAD) (13,3 e 8,3 mm Hg, respetivamente).

A dose diária única de 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida produziu reduções médias na pressão arterial sistólica/diastólica no vale (24 horas pós-dose) ajustadas ao placebo de 12,9/6,9 mm Hg nos doentes com hipertensão ligeira a moderada. Os efeitos máximos ocorreram entre as 3 e as 6 horas. Quando avaliado pela monitorização da pressão arterial no ambulatório, a combinação de 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida em toma única diária produziu uma redução consistente na pressão arterial no período de 24 horas, com reduções médias na pressão sistólica/diastólica de 15,8/10,0 mm Hg às 24 horas ajustadas ao placebo. Na monitorização da pressão arterial no ambulatório, a relação vale/pico de irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg foi de 100%, sendo esta relação vale/pico de 68% e de 76% para irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg e irbesartan/hidroclorotiazida 300 mg/12,5 mg, respetivamente, quando em medições mais rigorosas avaliadas nas consultas. Estes efeitos de 24 horas foram observados sem uma excessiva redução da pressão arterial no pico e são consistentes com a redução da pressão arterial segura e eficaz num regime posológico de uma vez ao dia.

Nos doentes que não estão adequadamente controlados com 25 mg de hidroclorotiazida em monoterapia, a adição de irbesartan produziu uma maior redução da pressão arterial sistólica/diastólica da ordem de 11,1/7,2 mm Hg ajustada ao placebo.

O efeito anti-hipertensor de irbesartan em combinação com a hidroclorotiazida é evidente após a primeira dose e manifesta-se significativamente em 1 a 2 semanas, ocorrendo o efeito máximo pelas 6 a 8 semanas. Nos estudos de longa duração, o efeito do irbesartan/hidroclorotiazida manteve-se durante um ano. Apesar de não estudada especificamente com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, a hipertensão reativa não foi observada com o irbesartan ou a hidroclorotiazida.

Não foi estudado o efeito da associação de irbesartan e hidroclorotiazida na morbilidade e mortalidade. Estudos epidemiológicos mostraram que o tratamento a longo prazo com hidroclorotiazida reduz o risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular.

Não se verificam diferenças na resposta ao irbesartan/hidroclorotiazida, em função da idade ou sexo. Os doentes hipertensos negros, à semelhança do que acontece com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, têm uma resposta acentuadamente inferior à monoterapia com irbesartan. Quando o irbesartan é administrado concomitantemente com uma dose baixa de hidroclorotiazida (ex. 12,5 mg por dia) a resposta anti-hipertensora é semelhante nos doentes negros e não-negros.

Eficácia e segurança clínica

A segurança e a eficácia de irbesartan/hidroclorotiazida foram avaliadas como terapia inicial para hipertensão grave (definida como pressão arterial diastólica grave ≥ 110 mmHg) num estudo

multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com controlo ativo, de 8 semanas e com braços paralelos. Foram escolhidos aleatoriamente um total de 697 doentes numa razão de 2:1 quer para irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg ou para irbesartan 150 mg com ajuste posológico sistemático (antes de avaliar a resposta à dose mais baixa) após uma semana para irbesartan/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg ou irbesartan 300 mg, respetivamente.

O estudo recrutou 58% de indivíduos do sexo masculino. A idade média dos doentes foi de 52,5 anos, 13% tinha idade ≥ 65 anos, e apenas 2% tinha idade ≥ 75 anos. Doze por cento (12%) dos doentes eram diabéticos, 34% tinham hiperlipidemia e a situação cardiovascular mais frequente era angina pectoris estável em 3,5% dos participantes.

O objetivo principal deste estudo foi comparar a proporção de doentes cuja pressão arterial diastólica grave foi controlada (pressão arterial diastólica grave < 90 mmHg) na 5ª semana de tratamento. Quarenta e sete por cento (47,2%) dos doentes a receber a associação atingiram pressão arterial diastólica grave < 90 mmHg, em comparação com 33,2% dos doentes a receber irbesartan ($p = 0,0005$). A pressão arterial basal média foi de aproximadamente 172/113 mmHg em cada grupo de tratamento e as diminuições de pressão arterial sistólica grave/ pressão arterial diastólica grave às 5 semanas foram 30,8/24,0 mmHg e 21,1/19,3 mmHg para o irbesartan/hidroclorotiazida e irbesartan, respetivamente ($p < 0,0001$).

Os tipos e as incidências de acontecimentos adversos notificados para os doentes tratados com a associação foram similares ao perfil de acontecimentos adversos para os doentes em monoterapia. Durante o período de tratamento de 8 semanas não foram notificados casos de síncope em qualquer dos grupos de tratamento. Houve 0,6% e 0% de doentes com hipotensão e 2,8% e 3,1% de doentes com tonturas como reações adversas notificadas nos grupos de associação e monoterapia, respetivamente.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA)

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II. O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Cancro da pele não-melanoma

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por

71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ($\geq 50\,000$ mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (*risk-set sampling strategy*)⁵. Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox. 100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de hidroclorotiazida e irbesartan não tem efeito sobre a farmacocinética de qualquer dos medicamentos.

Absorção

O irbesartan e a hidroclorotiazida são fármacos ativos por via oral e não requerem biotransformação para a sua atividade. Após a administração oral de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, a biodisponibilidade oral absoluta é de 60-80% para o irbesartan e de 50-80% para a hidroclorotiazida. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Após a administração oral, a concentração plasmática máxima para o irbesartan ocorre às 1,5 a 2 horas, e para a hidroclorotiazida ocorre às 1 a 2,5 horas.

Distribuição

A ligação do irbesartan às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%, com ligação desprezável aos componentes sanguíneos celulares. O volume de distribuição é de 53-93 litros. A ligação da hidroclorotiazida às proteínas plasmáticas é de 68% e o volume aparente de distribuição é de 0,83-1,14 l/kg.

Linearidade/não-linearidade

O irbesartan apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose para a gama de doses de 10 a 600 mg. Foi observado um aumento menos proporcional na absorção oral com doses superiores a 600 mg; o mecanismo para este efeito é desconhecido. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e 3,0-3,5 ml/min, respetivamente. A semivida de eliminação terminal do irbesartan é de 11-15 horas. As concentrações plasmáticas no estado estacionário são obtidas 3 dias após o início de um regime posológico de uma vez ao dia. Acumulação limitada de irbesartan (< 20%) observa-se no plasma após doses diárias repetidas uma vez ao dia. Num estudo foram observadas concentrações plasmáticas de irbesartan ligeiramente mais altas em doentes hipertensos do sexo feminino. Contudo, não houve diferenças na semivida e na acumulação do irbesartan. Não é necessário o ajuste posológico nos doentes do sexo feminino. Os valores da AUC e da C_{max} do irbesartan eram também ligeiramente mais elevados nos indivíduos idosos (≥ 65 anos) do que nos indivíduos jovens (18-40 anos). Contudo, a semivida terminal não foi alterada de modo significativo. Não é necessário o ajuste posológico na população idosa. A semivida plasmática média da hidroclorotiazida varia de 5-15 horas.

Biotransformação

Após a administração oral ou intravenosa do irbesartan marcado com ^{14}C , 80 a 85% da radioatividade plasmática circulante é atribuída ao irbesartan inalterado. O irbesartan é metabolizado pelo fígado por conjugação glucurónica e oxidação. O principal metabolito em circulação é o glucuronido de irbesartan (cerca de 6%). Estudos *in vitro* indicam que o irbesartan é oxidado primariamente pela enzima CYP2C9 do citocromo P450; a isoenzima CYP3A4 tem efeitos que são de desprezar.

Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou intravenosa do irbesartan marcado com ^{14}C , cerca de 20% da radioatividade é recuperada na urina e o restante nas fezes. Menos de 2% da dose é excretada na urina na forma

inalterada. A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é eliminada rapidamente pelo rim. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada em 24 horas na forma inalterada. A hidroclorotiazida atravessa a placenta, mas não a barreira hemato-encefálica, sendo eliminada pelo leite.

Insuficiência renal

Nos doentes com insuficiência renal ou em hemodiálise, os parâmetros farmacocinéticos do irbesartan não são alterados de modo significativo. O irbesartan não é removido por hemodiálise. Em doentes com depuração de creatinina < 20 ml/min foi referido que a semivida de eliminação da hidroclorotiazida aumenta para 21 horas.

Insuficiência hepática

Em doentes com cirrose ligeira a moderada, os parâmetros farmacocinéticos do irbesartan não são alterados de modo significativo. Não foram conduzidos estudos em doentes com insuficiência hepática grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Irbesartan/hidroclorotiazida

A toxicidade potencial da associação irbesartan/hidroclorotiazida após administração oral foi avaliada em ratos e macacos em estudos com a duração de 6 meses. Não se observaram dados toxicológicos importantes para o uso terapêutico no ser humano.

As seguintes alterações, observadas em ratos e macacos que receberam a associação irbesartan/hidroclorotiazida nas doses de 10/10 e 90/90 mg/kg/dia, foram observadas também com cada um dos dois medicamentos em monoterapia e/ou foram secundárias às reduções na pressão arterial (não se observaram interações toxicológicas importantes):

- alterações renais, caracterizadas por aumentos ligeiros da ureia e creatinina séricas e hiperplasia/hipertrofia do aparelho justaglomerular, que são uma consequência direta da interação do irbesartan com o sistema renina-angiotensina;
- reduções ligeiras nos parâmetros eritrocitários (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito);
- alteração da cor do estômago, úlceras e necrose focal da mucosa gástrica foram observados nalguns ratos no estudo de toxicidade de 6 meses com as doses de 90 mg/kg/dia de irbesartan, 90 mg/kg/dia de hidroclorotiazida e 10/10 mg/kg/dia de irbesartan/hidroclorotiazida. Estas lesões não foram observadas em macacos;
- redução dos níveis séricos do potássio devido à hidroclorotiazida, que em parte foi prevenida quando a hidroclorotiazida foi administrada em combinação com o irbesartan.

A maior parte dos efeitos acima mencionados parece ser devida à atividade farmacológica do irbesartan (bloqueio da inibição da libertação da renina induzida pela angiotensina-II, com estimulação das células produtoras de renina), ocorrendo também com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Estas observações parecem não ter qualquer relevância para o uso das doses terapêuticas de irbesartan/hidroclorotiazida em humanos.

Não foram observados efeitos teratogénicos em ratos que receberam irbesartan e hidroclorotiazida em combinação com doses que produziram toxicidade materna. O efeito da combinação irbesartan/hidroclorotiazida na fertilidade não foi avaliado em estudos animais uma vez que não há evidência de efeitos adversos na fertilidade em animais ou em humanos com o irbesartan ou a hidroclorotiazida em monoterapia. Contudo, outro antagonista da angiotensina-II afetou os parâmetros de fertilidade em estudos animais em monoterapia. Estes factos foram também observados com doses mais baixas desse antagonista da angiotensina-II quando administrado em combinação com a hidroclorotiazida.

Não há evidência de mutagenicidade ou clastogenicidade com a combinação irbesartan/hidroclorotiazida. O potencial carcinogénico do irbesartan e hidroclorotiazida em combinação não foi avaliado em estudos animais.

Irbesartan

Não há evidência de toxicidade sistêmica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Nos estudos de segurança não clínica, doses elevadas de irbesartan (≥ 250 mg/kg/dia em ratos e ≥ 100 mg/kg/dia em macacos) causaram uma redução nos parâmetros relacionados com os glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito). Em doses muito elevadas (≥ 500 mg/kg/dia) o irbesartan induziu alterações degenerativas nos rins (tais como nefrite intersticial, distensão tubular, túbulos basófilos, concentrações plasmáticas elevadas da ureia e creatinina) no rato e no macaco que são consideradas secundárias aos efeitos hipotensivos do medicamento o que conduz a perfusão renal diminuída. Além disso, o irbesartan induziu hiperplasia/hipertrofia das células justa-glomerulares (em ratos com ≥ 90 mg/kg/dia e em macacos com ≥ 10 mg/kg/dia). Todas estas alterações foram consideradas como sendo causadas pela ação farmacológica do irbesartan. Para as doses terapêuticas de irbesartan no homem, a hiperplasia/hipertrofia das células justa-glomerulares renais não parece ter qualquer significado.

Não há evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

Nos estudos em ratos machos e fêmeas a fertilidade e o desempenho reprodutivo não foram afetados, mesmo para doses orais de irbesartan que causaram alguma toxicidade parental (desde 50 a 650 mg/kg/dia), incluindo mortalidade para a dose mais elevada. Não foram observados efeitos significativos no número de corpos lúteos, implantes ou fetos vivos. O irbesartan não afetou a sobrevivência, o desenvolvimento ou a reprodução da descendência. Estudos em animais indicam que o irbesartan marcado radioativamente é detetado em fetos de rato e coelho. O irbesartan é excretado no leite de ratos lactantes.

Estudos animais com o irbesartan mostraram efeitos tóxicos transitórios (cavitação pélvica renal aumentada, hidroureter ou edema subcutâneo) em fetos de rato, os quais resolveram após o nascimento. No coelho foi observado aborto ou reabsorção precoce com doses que provocavam toxicidade materna significativa, incluindo morte. Não foram observados efeitos teratogênicos no rato e no coelho.

Hidroclorotiazida

Em alguns modelos experimentais foram evidenciados efeitos genotóxicos ou carcinogênicos equívocos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Sílica coloidal hidratada
Amido de milho pré-gelificado
Óxidos de ferro vermelho e amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 14 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 28 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 56 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 98 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 56 x 1 comprimidos em blisters para dose unitária, perfurados, de PVC/PVDC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

República Checa

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/377/006-010

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 19 janeiro 2007

Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 27 fevereiro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 38,5 mg de lactose (como lactose mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Oval, biconvexo, cor de pêssego, com um coração marcado numa das faces e o número 2875 gravado na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

Esta combinação de dose fixa está indicada em doentes adultos em que a pressão arterial não é adequadamente controlada pelo irbesartan ou pela hidroclorotiazida em monoterapia (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimentos.

Pode ser recomendado o ajuste da dose com os componentes individuais (i.e. irbesartan e hidroclorotiazida).

Quando clinicamente apropriado a alteração direta de monoterapia para as combinações fixas, pode ser considerada:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg pode ser administrado a doentes em que a pressão arterial não é adequadamente controlada com hidroclorotiazida ou 150 mg de irbesartan em monoterapia;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg pode ser administrado a doentes insuficientemente controlados com 300 mg de irbesartan ou com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg pode ser administrado a doentes insuficientemente controlados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Não se recomenda a administração de doses superiores a 300 mg de irbesartan/25 mg de hidroclorotiazida administradas uma vez ao dia.

Quando necessário, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser administrado com outro medicamento anti-hipertensor (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Compromisso renal

Devido ao componente hidroclorotiazida, o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não é recomendado em doentes com disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). Nesta população, os diuréticos de ansa são preferíveis às tiazidas. Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência renal cuja depuração renal da creatinina seja ≥ 30 ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

Afeção hepática

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está indicado em doentes com insuficiência hepática grave. As tiazidas devem ser usadas com precaução nos doentes com afeção da função hepática. Não é necessário o ajuste posológico do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secção 4.3).

Idosos

Não é necessário o ajuste posológico do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nos idosos.

População pediátrica

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não é recomendado em crianças e adolescentes uma vez que a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Administração por via oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na ver secção 6.1 ou a outras substâncias derivadas das sulfonamidas (a hidroclorotiazida é uma substância derivada da sulfonamida)
- No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min)
- Hipocaliemia refratária, hipercalcemia
- Insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase
- O uso concomitante de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com medicamentos que contenham aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão - Doentes com depleção do volume

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foi associado, raramente, com hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem outros fatores de risco para a hipotensão. A hipotensão sintomática pode ocorrer em doentes que apresentem depleção de sódio e/ou de volume por terapêutica diurética agressiva, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. Tais condições devem ser corrigidas antes de se iniciar a terapêutica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Estenose arterial renal - Hipertensão renovascular

Existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal em doentes comestenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria que irriga um único rim funcionante que sejam tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina-II. Apesar deste efeito não estar documentado com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, pode ser antecipado um efeito semelhante.

Insuficiência renal e transplante renal

Quando o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é usado em doentes com insuficiência renal recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico. Não

há experiência quanto à administração de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com transplante renal recente. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser usado em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso da função renal pode ocorrer azotemia associada aos diuréticos tiazídicos. Não é necessário o ajuste posológico em doentes com insuficiência renal cuja depuração de creatinina seja ≥ 30 ml/min. Contudo, em doentes com uma insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina ≥ 30 ml/min mas < 60 ml/min) recomenda-se precaução na administração desta combinação de dose fixa.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Insuficiência hepática

As tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com insuficiência hepática ou doença hepática progressiva, dado que pequenas alterações do equilíbrio hidro-eletrolítico podem precipitar coma hepático. Não há experiência clínica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com insuficiência hepática.

Estenose aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodilatadores recomenda-se precaução especial em doentes com stenose aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Aldosteronismo primário

Os doentes com aldosteronismo primário não respondem geralmente aos medicamentos anti-hipertensores que atuam por inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não se recomenda o uso de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Efeitos endócrinos e metabólicos

O tratamento com tiazidas pode prejudicar a tolerância à glucose. Uma diabetes mellitus latente pode manifestar-se durante a terapêutica com tiazidas. Irbesartan pode induzir hipoglicemia, especialmente em doentes diabéticos. Uma monitorização adequada dos valores de glucose no sangue deve ser considerada em doentes tratados com insulina ou antidiabéticos. Pode ser necessário, quando indicado, um ajuste na dose de insulina ou de antidiabéticos (ver secção 4.5).

Aumentos nos níveis de colesterol e triglicéridos foram associados com a terapêutica com diuréticos tiazídicos; contudo, com a dose de 12,5 mg presente no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva os efeitos foram mínimos ou não documentados.

Pode ocorrer hiperuricemia ou precipitar o aparecimento de gota em certos doentes que recebem terapêutica tiazídica.

Desequilíbrio eletrolítico

Tal como se verifica para qualquer doente que recebe terapêutica diurética, deve-se, a intervalos apropriados, determinar periodicamente os eletrólitos séricos.

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidro-eletrolíticos (hipocaliemia, hiponatremia e alcalose hipoclorémica). Os sinais de alerta de desequilíbrio hidro-eletrolíticos são: secura da boca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores musculares ou

cãibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e perturbações gastrintestinais, tais como náuseas ou vômitos.

Se bem que a hipocaliemia se possa desenvolver com o uso de diuréticos tiazídicos, a terapêutica concomitante com irbesartan pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com estimulação da diurese, em doentes com aporte oral de eletrólitos inadequado e em doentes que recebem terapêutica concomitante com corticosteroides ou ACTH. Por outro lado, devido ao componente irbesartan do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ocorrer hipercaliemia, especialmente na presença de insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca e diabetes mellitus. Recomenda-se a monitorização adequada do potássio sérico em doentes de risco. Os diuréticos poupadores do potássio, os suplementos de potássio ou os substitutos de sal contendo potássio devem ser coadministrados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com precaução (ver secção 4.5).

Não há evidência de que o irbesartan possa reduzir ou prevenir a hiponatremia induzida pelos diuréticos. O défice em cloro é geralmente ligeiro e normalmente não requer tratamento.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar um aumento, ligeiro e intermitente, do cálcio sérico na ausência de perturbações conhecidas do metabolismo do cálcio. Uma hipercalcemia marcada pode indicar um hiperparatiroidismo oculto. As tiazidas devem ser interrompidas antes da realização dos testes da função paratiroideia.

As tiazidas aumentam a excreção urinária do magnésio, o que pode conduzir a hipomagnesemia.

Lítio

Não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (ver secção 4.5).

Teste antidoping

A hidroclorotiazida contida neste medicamento pode produzir um resultado falso positivo no teste antidoping.

Geral

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina (ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose arterial renal), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou com antagonistas dos recetores da angiotensina-II que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria e, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.5). Tal como com qualquer anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença isquémica cardiovascular pode conduzir a enfarte do miocárdio ou a acidente vascular cerebral.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes com ou sem antecedentes de alergia ou asma brônquica, sendo mais prováveis nos doentes com tais antecedentes.

A exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistémico foi referida com o uso de diuréticos tiazídicos.

Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade com os diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrer reação de fotossensibilidade durante o tratamento, recomenda-se a paragem do tratamento. Se for necessário uma readministração do diurético, recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou aos raios ultravioleta A artificiais.

Gravidez

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento

com ARAIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário agudo de ângulo fechado

As sulfonamidas ou os medicamentos derivados das sulfonamidas podem causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Apesar da hidroclorotiazida ser uma sulfonamida, têm sido apenas reportados casos isolados de glaucoma agudo de ângulo fechado associados à hidroclorotiazida. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem tipicamente ao fim de horas ou semanas após o início do tratamento com o fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper o tratamento o mais rápido possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem antecedentes de alergia a sulfonamidas ou à penicilina (ver secção 4.8).

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Toxicidade respiratória aguda

Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de diagnóstico de ARDS, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

Angioedema intestinal

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo irbesartan (ver secção 4.8). Estes doentes apresentaram dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas resolveram-se após a descontinuação dos antagonistas dos recetores da angiotensina II. Se for diagnosticado angioedema intestinal, irbesartan deve ser descontinuado e iniciada monitorização apropriada até à resolução completa dos sintomas.

Excipientes

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Outros anti-hipertensores

O efeito anti-hipertensor do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser aumentado com o uso concomitante de outros anti-hipertensores. O irbesartan e a hidroclorotiazida (em doses até 300 mg de irbesartan/25 mg de hidroclorotiazida) foram administrados com segurança com outros anti-hipertensores, tais como bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores beta-adrenérgicos. O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode levar a uma depleção de volume e a um risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com o irbesartan, com ou sem diuréticos tiazídicos, a menos que antes se corrija a depleção do volume (ver secção 4.4).

Medicamentos contendo aliscireno ou inibidores ECA

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Lítio

Durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram referidos aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade. Até ao momento, foram notificados, muito raramente, efeitos similares com o irbesartan. Para além disso a depuração renal do lítio é reduzida pelas tiazidas, pelo que o risco de toxicidade pelo lítio pode ser aumentado com o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Consequentemente, não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (ver secção 4.4). Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

Medicamentos que interferem com o potássio

O efeito espoliador de potássio da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito poupador de potássio do irbesartan. Contudo, seria de prever que este efeito da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico fosse potenciado por outros medicamentos que estão associados a perdas de potássio e hipocaliemia (ex. outros diuréticos expoliadores do potássio, laxantes, anfotericina, carbenoxolona e penicilina G sódica). Por outro lado, com base na experiência com o uso de outros medicamentos que moderam o sistema renina-angiotensina, verifica-se que o uso concomitante de diuréticos poupadores do potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos do potássio (ex. heparina sódica) pode levar a aumentos do potássio sérico. Recomenda-se a monitorização adequada do potássio sérico nos doentes em risco (ver secção 4.4).

Medicamentos afetados pelas alterações do potássio sérico

Recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é administrado com medicamentos que são afetados pelas alterações do potássio sérico (ex. digitálicos, antiarrítmicos).

Fármacos anti-inflamatórios não-esteroides

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (i.e. inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia) e AINEs não seletivos) pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensor.

A utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs, à semelhança dos IECAs, pode levar a um risco aumentado de agravamento da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, e a um aumento no potássio sérico, especialmente em doentes com dano pré-existente na função renal. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente no doente idoso. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e depois periodicamente.

Repaglinida

Irbesartan tem o potencial de inibir OATP1B1. Num estudo clínico, foi notificado que o irbesartan aumentou a C_{max} e a AUC da repaglinida (substrato de OATP1B1) em 1,8 vezes e 1,3 vezes, respetivamente, quando administrado 1 hora antes da repaglinida. Noutro estudo, não foi notificada nenhuma interação farmacocinética relevante, quando os dois medicamentos foram coadministrados. Portanto, pode ser necessário um ajuste posológico do tratamento antidiabético com a repaglinida (ver secção 4.4).

Informações adicionais sobre as interações do irbesartan

Nos estudos clínicos a farmacocinética do irbesartan não é afetada pela hidroclorotiazida. O irbesartan é principalmente metabolizada pela CYP2C9 e em menor extensão pela glucuronidação. Não foram observadas interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas significativas quando o irbesartan foi coadministrado com a varfarina, um medicamento metabolizado pela CYP2C9. Os efeitos dos indutores da CYP2C9, como a rifampicina, não foram avaliados na farmacocinética do irbesartan. A farmacocinética da digoxina não foi alterada pela coadministração do irbesartan.

Informações adicionais sobre as interações da hidroclorotiazida

Quando são administrados concomitantemente, os medicamentos seguintes podem ter interações com os diuréticos tiazídicos:

Álcool: pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática;

Medicamentos antidiabéticos (orais e insulina): pode ser necessário o ajuste posológico do medicamento antidiabético (ver secção 4.4);

Resinas de colestiramina e colestipol: a absorção da hidroclorotiazida é prejudicada em presença de resinas de troca aniónica. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deve ser tomado, pelo menos, uma hora antes ou quatro horas após estas medicações;

Corticosteroides, ACTH: pode aumentar a depleção de eletrólitos, em particular hipocaliemia;

Glicosídeos digitálicos: a hipocaliemia ou hipomagnesemia induzida pelas tiazidas favorecem o aparecimento das arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos (ver secção 4.4);

Anti-inflamatórios não-esteroides: nalguns doentes a administração de um anti-inflamatório *não-esteróide* pode diminuir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensores dos diuréticos tiazídicos;

Aminas pressoras (ex. noradrenalina): o efeito das aminas pressoras pode ser diminuído, mas não é o suficiente para impedir o seu uso;

Relaxantes musculares não despolarizantes (ex. tubocurarina): o efeito destes relaxantes musculares não despolarizantes pode ser potenciado pela hidroclorotiazida;

Medicamentos antigota: pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos antigota dado que a hidroclorotiazida pode elevar o nível sérico do ácido úrico. Pode ser necessário o aumento da posologia da probenecida ou da sulfimpirazona. A coadministração de diuréticos tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol;

Sais de cálcio: os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos do cálcio devido à redução da sua excreção. Se forem prescritos suplementos de cálcio ou medicamentos poupadores de cálcio (ex. terapêutica com vitamina D), recomenda-se a monitorização dos níveis séricos do cálcio e o respetivo ajuste da posologia do cálcio;

Carbamazepina: o uso concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida foi associado a risco de hiponatremia sintomática. Durante o uso concomitante, os eletrólitos devem ser monitorizados. Deve ser utilizada, se possível, uma outra classe de diuréticos;

Outras interações: o efeito hiperglicemiante dos bloqueadores beta e do diazóxido pode ser aumentado pelas tiazidas. Os fármacos anticolinérgicos (ex. atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade dos diuréticos tipo-tiazídicos, por diminuição da motilidade gastrointestinal e a velocidade de esvaziamento gástrico. As tiazidas podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina. As tiazidas podem reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos (ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielossupressores.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs)

A administração de ARAIIs não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARAIIs está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARAII durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição aos ARAIIs ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Os lactentes cujas mães estiveram expostas a ARAIIs devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Hidroclorotiazida

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de ação farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada no edema gestacional, hipertensão da gravidez ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeitos benéficos relativamente ao curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada na hipertensão essencial em mulheres grávidas, exceto nas raras situações em que não pode ser utilizada outra alternativa terapêutica.

Como Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém hidroclorotiazida, não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. Antes de uma gravidez planeada deve fazer-se a mudança para um tratamento alternativo adequado.

Amamentação

Antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs)

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva durante o aleitamento, a terapêutica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

Desconhece-se se o irbesartan ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram excreção de irbesartan ou dos seus metabolitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Doses elevadas de tiazidas causam diurese intensa podendo inibir a produção de leite. A utilização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva durante o aleitamento não está recomendada. Caso Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva seja utilizado durante o aleitamento, as doses devem ser tão baixas quanto possível.

Fertilidade

O irbesartan não teve efeitos sobre a fertilidade em ratos tratados nem nos seus descendentes mesmo para as doses que induzem os primeiros sinais de toxicidade parental (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que o Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando se conduz ou trabalha com máquinas deve ter-se em atenção que, ocasionalmente, durante o tratamento da hipertensão podem ocorrer tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Associação irbesartan/hidroclorotiazida

Dos 898 doentes hipertensos que receberam várias doses de irbesartan/hidroclorotiazida (intervalo: 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg) em ensaios controlados por placebo, 29,5% dos doentes tiveram reações adversas. As reações adversas medicamentosas notificadas mais frequentemente foram tonturas (5,6%), fadiga (4,9%), náuseas/vómitos (1,8%) e micção anormal (1,4%). Adicionalmente, nos ensaios foram também frequentemente observados aumentos do azoto ureico sérico (2,3%), creatina cinase (1,7%) e creatinina (1,1%).

A tabela 1 contém as reações adversas observadas em notificações espontâneas e nos ensaios controlados por placebo.

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $a < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $a < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $a < 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas nos ensaios controlados por placebo e notificações espontâneas		
<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	Frequentes:	aumentos do azoto ureico sérico, creatinina e creatina cinase
	Pouco frequentes:	diminuição do potássio e sódio séricos
<i>Cardiopatias:</i>	Pouco frequentes:	síncope, hipotensão, taquicardia, edema
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	Frequentes:	tonturas

Tabela 1: Reações adversas nos ensaios controlados por placebo e notificações espontâneas		
	Pouco frequentes:	tonturas ortostáticas
	Desconhecida:	cefaleias
<i>Afeções do ouvido e do labirinto:</i>	Desconhecida:	acufenos
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	Desconhecida:	tosse
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	Frequentes:	náuseas/vômitos
	Pouco frequentes:	diarreia
	Desconhecida:	dispepsia, disgeusia
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	Frequentes:	micção anormal
	Desconhecida:	compromisso da função renal incluindo casos isolados de insuficiência renal em doentes em risco (ver secção 4.4)
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	Pouco frequentes:	inchaço das extremidades
	Desconhecida:	artralgia, mialgia
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	Desconhecida:	hipercaliemia
<i>Vasculopatias:</i>	Pouco frequentes:	rubor
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Frequentes:	fadiga
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	Desconhecida:	casos de reações de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea, urticária
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	Pouco frequentes:	icterícia
	Desconhecida:	hepatite, função hepática anormal
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama:</i>	Pouco frequentes:	disfunção sexual, perturbação da libido

Informação adicional sobre os componentes individuais

Para além das reações adversas acima listadas para a associação, outras reações adversas previamente notificadas com um dos componentes individuais podem ser potenciais reações adversas com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. As tabelas 2 e 3 que se seguem detalham as reações adversas notificadas com os componentes individuais de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Tabela 2: Reações adversas notificadas com a utilização de irbesartan em monoterapia		
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	Desconhecida:	anemia, trombocitopenia
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Raros:	angioedema intestinal
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Pouco frequentes:	dor torácica
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	Desconhecida:	reação anafilática incluindo choque anafilático
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Desconhecida:	hipoglicemia

Tabela 3: Reações adversas notificadas com a utilização de **hidroclorotiazida** em monoterapia

<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	Desconhecida:	desequilíbrio eletrolítico (incluindo hipocaliemia e hiponatremia, ver secção 4.4), hiperuricemia, glicosúria, hiperglicemia, aumentos no colesterol e triglicéridos
<i>Cardiopatias:</i>	Desconhecida:	arritmias cardíacas
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	Desconhecida:	anemia aplástica, depressão da medula óssea, neutropenia/agranulocitose, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	Desconhecida:	vertigens, parestesia, atordoamento, instabilidade psicomotora
<i>Afeções oculares:</i>	Desconhecida:	visão turva transitória, xantopsia, miopia aguda e glaucoma secundário agudo de ângulo fechado, efusão coroidal
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	Muito raros: Desconhecida:	síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4) perturbações respiratórias (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	Desconhecida:	pancreatite, anorexia, diarreia, obstipação, irritação gástrica, sialadenite, perda de apetite
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	Desconhecida:	nefrite intersticial, disfunção renal
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	Desconhecida:	reações anafiláticas, necrólise epidérmica tóxica, aneíte necrosante (vasculite, vasculite cutânea), reações do tipo lúpus eritematoso cutâneo, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, reações de fotossensibilidade, erupção cutânea, urticária
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	Desconhecida:	fraqueza, espasmo muscular
<i>Vasculopatias:</i>	Desconhecida:	hipotensão postural
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Desconhecida:	febre
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	Desconhecida:	icterícia (icterícia colestática intra-hepática)
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	Desconhecida:	depressão, perturbações do sono
<i>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)</i>	Desconhecida:	Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)

Cancro da pele não-melanoma

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Os acontecimentos adversos da hidroclorotiazida dependentes da dose (particularmente perturbações eletrolíticas) podem aumentar quando se ajusta a hidroclorotiazida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. O doente deve ser sujeito a vigilância clínica, e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. As medidas dependem do tempo que mediou desde a ingestão e da gravidade dos sintomas. As medidas sugeridas incluem a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. Os eletrólitos séricos e a creatinina devem ser monitorizados frequentemente. Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em decúbito dorsal, procedendo-se rapidamente à reposição do volume e eletrólitos.

As manifestações mais prováveis de sobredosagem do irbesartan são hipotensão e taquicardia; pode ocorrer também bradicardia.

A sobredosagem com a hidroclorotiazida está associada à depleção eletrolítica (hipocaliemia, hipocloremia e hiponatremia) e desidratação resultante da diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais comuns de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode produzir espasmos musculares e/ou acentuar arritmias associadas com o uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou de certos medicamentos antiarrítmicos.

O irbesartan não é removido por hemodiálise. Não foi estabelecido o grau de depuração da hidroclorotiazida por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: bloqueadores do recetor da angiotensina-II (BRAs), combinações, código ATC: C09DA04.

Mecanismo de ação

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é uma combinação de um antagonista dos recetores da angiotensina-II, o irbesartan, com um diurético tiazídico, a hidroclorotiazida. A combinação destas substâncias demonstrou um efeito anti-hipertensor aditivo, reduzindo a pressão arterial mais do que qualquer um dos componentes isoladamente.

O irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (subtipo AT₁), seletivo, de administração oral. Prevê-se que bloqueie todas as ações da angiotensina-II que são mediadas pelo recetor AT₁, independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo seletivo dos recetores da angiotensina-II (AT₁) conduz a aumentos dos níveis de renina plasmática e de angiotensina-II e à diminuição da concentração plasmática de aldosterona. Os níveis do potássio sérico não são afetados de modo significativo pelo irbesartan em monoterapia nas doses recomendadas em doentes sem risco de desequilíbrio eletrolítico (ver secções 4.4 e 4.5). O irbesartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase-II), uma enzima que origina angiotensina-II e que também degrada bradiquinina em metabolitos inativos. O irbesartan não necessita de ativação metabólica para a sua atividade.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. Não se conhece completamente o mecanismo de ação anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos. As tiazidas afetam o mecanismo de reabsorção tubular renal dos eletrólitos, aumentando diretamente a excreção do sódio e cloro em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade da

renina plasmática, aumenta a secreção de aldosterona, com o aumento consequente da perda de potássio e bicarbonato pela urina, diminuindo o potássio sérico. Provavelmente, através do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a coadministração de irbesartan tende a inverter a perda do potássio associada com estes diuréticos. Com a hidroclorotiazida, o início da diurese ocorre ao fim de 2 horas, com efeito máximo pelas 4 horas, persistindo a ação durante aproximadamente 6 a 12 horas.

A combinação de hidroclorotiazida e irbesartan produz reduções na pressão arterial que são aditivas e dependentes da dose, na gama das doses terapêuticas. A adição de 12,5 mg de hidroclorotiazida a 300 mg de irbesartan uma vez ao dia em doentes não controlados adequadamente apenas com 300 mg de irbesartan em monoterapia produz reduções, corrigidas pelo placebo, na pressão arterial diastólica no vale (24 horas pós-dose) de 6,1 mm Hg. A combinação de 300 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida conduziu a reduções globais da pressão sistólica/diastólica ajustadas ao placebo de 13,6/11,5 mm de Hg.

Dados clínicos limitados (7 de 22 doentes) sugerem que os doentes não controlados com a associação 300 mg/12,5 mg podem responder com o ajuste para 300 mg/25 mg. Nestes doentes foi observada uma diminuição incremental da pressão arterial tanto para a pressão arterial sistólica (PAS) como para a pressão arterial diastólica (PAD) (13,3 e 8,3 mm Hg, respetivamente).

A dose diária única de 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida produziu reduções médias na pressão arterial sistólica/diastólica no vale (24 horas pós-dose) ajustadas ao placebo de 12,9/6,9 mm Hg nos doentes com hipertensão ligeira a moderada. Os efeitos máximos ocorreram entre as 3 e as 6 horas. Quando avaliado pela monitorização da pressão arterial no ambulatório, a combinação de 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida em toma única diária produziu uma redução consistente na pressão arterial no período de 24 horas, com reduções médias na pressão sistólica/diastólica de 15,8/10,0 mm Hg às 24 horas ajustadas ao placebo. Na monitorização da pressão arterial no ambulatório, a relação vale/pico de irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg foi de 100%, sendo esta relação vale/pico de 68% e de 76% para irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg e irbesartan/hidroclorotiazida 300 mg/12,5 mg, respetivamente, quando em medições mais rigorosas avaliadas nas consultas. Estes efeitos de 24 horas foram observados sem uma excessiva redução da pressão arterial no pico e são consistentes com a redução da pressão arterial segura e eficaz num regime posológico de uma vez ao dia.

Nos doentes que não estão adequadamente controlados com 25 mg de hidroclorotiazida em monoterapia, a adição de irbesartan produziu uma maior redução da pressão arterial sistólica/diastólica da ordem de 11,1/7,2 mm Hg ajustada ao placebo.

O efeito anti-hipertensor de irbesartan em combinação com a hidroclorotiazida é evidente após a primeira dose e manifesta-se significativamente em 1 a 2 semanas, ocorrendo o efeito máximo pelas 6 a 8 semanas. Nos estudos de longa duração, o efeito do irbesartan/hidroclorotiazida manteve-se durante um ano. Apesar de não estudada especificamente com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, a hipertensão reativa não foi observada com o irbesartan ou a hidroclorotiazida.

Não foi estudado o efeito da associação de irbesartan e hidroclorotiazida na morbilidade e mortalidade. Estudos epidemiológicos mostraram que o tratamento a longo prazo com hidroclorotiazida reduz o risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular.

Não se verificam diferenças na resposta ao irbesartan/hidroclorotiazida, em função da idade ou sexo. Os doentes hipertensos negros, à semelhança do que acontece com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, têm uma resposta acentuadamente inferior à monoterapia com irbesartan. Quando o irbesartan é administrado concomitantemente com uma dose baixa de hidroclorotiazida (ex. 12,5 mg por dia) a resposta anti-hipertensora é semelhante nos doentes negros e não-negros.

Eficácia e segurança clínica

A segurança e a eficácia de irbesartan/hidroclorotiazida foram avaliadas como terapia inicial para hipertensão grave (definida como pressão arterial diastólica grave ≥ 110 mmHg) num estudo

multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com controlo ativo, de 8 semanas e com braços paralelos. Foram escolhidos aleatoriamente um total de 697 doentes numa razão de 2:1 quer para irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg ou para irbesartan 150 mg com ajuste posológico sistemático (antes de avaliar a resposta à dose mais baixa) após uma semana para irbesartan/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg ou irbesartan 300 mg, respetivamente.

O estudo recrutou 58% de indivíduos do sexo masculino. A idade média dos doentes foi de 52,5 anos, 13% tinha idade ≥ 65 anos, e apenas 2% tinha idade ≥ 75 anos. Doze por cento (12%) dos doentes eram diabéticos, 34% tinham hiperlipidemia e a situação cardiovascular mais frequente era angina pectoris estável em 3,5% dos participantes.

O objetivo principal deste estudo foi comparar a proporção de doentes cuja pressão arterial diastólica grave foi controlada (pressão arterial diastólica grave < 90 mmHg) na 5ª semana de tratamento. Quarenta e sete por cento (47,2%) dos doentes a receber a associação atingiram pressão arterial diastólica grave < 90 mmHg, em comparação com 33,2% dos doentes a receber irbesartan ($p = 0,0005$). A pressão arterial basal média foi de aproximadamente 172/113 mmHg em cada grupo de tratamento e as diminuições de pressão arterial sistólica grave/ pressão arterial diastólica grave às 5 semanas foram 30,8/24,0 mmHg e 21,1/19,3 mmHg para o irbesartan/hidroclorotiazida e irbesartan, respetivamente ($p < 0,0001$).

Os tipos e as incidências de acontecimentos adversos notificados para os doentes tratados com a associação foram similares ao perfil de acontecimentos adversos para os doentes em monoterapia. Durante o período de tratamento de 8 semanas não foram notificados casos de síncope em qualquer dos grupos de tratamento. Houve 0,6% e 0% de doentes com hipotensão e 2,8% e 3,1% de doentes com tonturas como reações adversas notificadas nos grupos de associação e monoterapia, respetivamente.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA)

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Cancro da pele não-melanoma

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ($\geq 50\,000$ mg cumulativos) foi associada a

uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (*risk-set sampling strategy*)⁵. Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox. 100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de hidroclorotiazida e irbesartan não tem efeito sobre a farmacocinética de qualquer dos medicamentos.

Absorção

O irbesartan e a hidroclorotiazida são fármacos ativos por via oral e não requerem biotransformação para a sua atividade. Após a administração oral de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, a biodisponibilidade oral absoluta é de 60-80% para o irbesartan e de 50-80% para a hidroclorotiazida. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Após a administração oral, a concentração plasmática máxima para o irbesartan ocorre às 1,5 a 2 horas, e para a hidroclorotiazida ocorre às 1 a 2,5 horas.

Distribuição

A ligação do irbesartan às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%, com ligação desprezável aos componentes sanguíneos celulares. O volume de distribuição é de 53-93 litros. A ligação da hidroclorotiazida às proteínas plasmáticas é de 68% e o volume aparente de distribuição é de 0,83-1,14 l/kg.

Linearidade/não-linearidade

O irbesartan apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose para a gama de doses de 10 a 600 mg. Foi observado um aumento menos proporcional na absorção oral com doses superiores a 600 mg; o mecanismo para este efeito é desconhecido. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e 3,0-3,5 ml/min, respetivamente. A semivida de eliminação terminal do irbesartan é de 11-15 horas. As concentrações plasmáticas no estado estacionário são obtidas 3 dias após o início de um regime posológico de uma vez ao dia. Acumulação limitada de irbesartan (< 20%) observa-se no plasma após doses diárias repetidas uma vez ao dia. Num estudo foram observadas concentrações plasmáticas de irbesartan ligeiramente mais altas em doentes hipertensos do sexo feminino. Contudo, não houve diferenças na semivida e na acumulação do irbesartan. Não é necessário o ajuste posológico nos doentes do sexo feminino. Os valores da AUC e da C_{max} do irbesartan eram também ligeiramente mais elevados nos indivíduos idosos (≥ 65 anos) do que nos indivíduos jovens (18-40 anos). Contudo, a semivida terminal não foi alterada de modo significativo. Não é necessário o ajuste posológico na população idosa. A semivida plasmática média da hidroclorotiazida varia de 5-15 horas.

Biotransformação

Após a administração oral ou intravenosa do irbesartan marcado com ^{14}C , 80 a 85% da radioatividade plasmática circulante é atribuída ao irbesartan inalterado. O irbesartan é metabolizado pelo fígado por conjugação glucurónica e oxidação. O principal metabolito em circulação é o glucuronido de irbesartan (cerca de 6%). Estudos *in vitro* indicam que o irbesartan é oxidado primariamente pela enzima CYP2C9 do citocromo P450; a isoenzima CYP3A4 tem efeitos que são de desprezar.

Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou intravenosa do irbesartan marcado com ^{14}C , cerca de 20% da radioatividade é recuperada na urina e o restante nas fezes. Menos de 2% da dose é excretada na urina na forma inalterada. A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é eliminada rapidamente pelo rim. Pelo menos

61% da dose oral é eliminada em 24 horas na forma inalterada. A hidroclorotiazida atravessa a placenta, mas não a barreira hemato-encefálica, sendo eliminada pelo leite.

Insuficiência renal

Nos doentes com insuficiência renal ou em hemodiálise, os parâmetros farmacocinéticos do irbesartan não são alterados de modo significativo. O irbesartan não é removido por hemodiálise. Em doentes com depuração de creatinina < 20 ml/min foi referido que a semivida de eliminação da hidroclorotiazida aumenta para 21 horas.

Insuficiência hepática

Em doentes com cirrose ligeira a moderada, os parâmetros farmacocinéticos do irbesartan não são alterados de modo significativo. Não foram conduzidos estudos em doentes com insuficiência hepática grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Irbesartan/hidroclorotiazida

A toxicidade potencial da associação irbesartan/hidroclorotiazida após administração oral foi avaliada em ratos e macacos em estudos com a duração de 6 meses. Não se observaram dados toxicológicos importantes para o uso terapêutico no ser humano.

As seguintes alterações, observadas em ratos e macacos que receberam a associação irbesartan/hidroclorotiazida nas doses de 10/10 e 90/90 mg/kg/dia, foram observadas também com cada um dos dois medicamentos em monoterapia e/ou foram secundárias às reduções na pressão arterial (não se observaram interações toxicológicas importantes):

- alterações renais, caracterizadas por aumentos ligeiros da ureia e creatinina séricas e hiperplasia/hipertrofia do aparelho justaglomerular, que são uma consequência direta da interação do irbesartan com o sistema renina-angiotensina;
- reduções ligeiras nos parâmetros eritrocitários (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito);
- alteração da cor do estômago, úlceras e necrose focal da mucosa gástrica foram observados nalguns ratos no estudo de toxicidade de 6 meses com as doses de 90 mg/kg/dia de irbesartan, 90 mg/kg/dia de hidroclorotiazida e 10/10 mg/kg/dia de irbesartan/hidroclorotiazida. Estas lesões não foram observadas em macacos;
- redução dos níveis séricos do potássio devido à hidroclorotiazida, que em parte foi prevenida quando a hidroclorotiazida foi administrada em combinação com o irbesartan.

A maior parte dos efeitos acima mencionados parece ser devida à atividade farmacológica do irbesartan (bloqueio da inibição da libertação da renina induzida pela angiotensina-II, com estimulação das células produtoras de renina), ocorrendo também com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Estas observações parecem não ter qualquer relevância para o uso das doses terapêuticas de irbesartan/hidroclorotiazida em humanos.

Não foram observados efeitos teratogénicos em ratos que receberam irbesartan e hidroclorotiazida em combinação com doses que produziram toxicidade materna. O efeito da combinação irbesartan/hidroclorotiazida na fertilidade não foi avaliado em estudos animais uma vez que não há evidência de efeitos adversos na fertilidade em animais ou em humanos com o irbesartan ou a hidroclorotiazida em monoterapia. Contudo, outro antagonista da angiotensina-II afetou os parâmetros de fertilidade em estudos animais em monoterapia. Estes factos foram também observados com doses mais baixas desse antagonista da angiotensina-II quando administrado em combinação com a hidroclorotiazida.

Não há evidência de mutagenicidade ou clastogenicidade com a combinação irbesartan/hidroclorotiazida. O potencial carcinogénico do irbesartan e hidroclorotiazida em combinação não foi avaliado em estudos animais.

Irbesartan

Não há evidência de toxicidade sistêmica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Nos estudos de segurança não clínica, doses elevadas de irbesartan (≥ 250 mg/kg/dia em ratos e ≥ 100 mg/kg/dia em macacos) causaram uma redução nos parâmetros relacionados com os glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito). Em doses muito elevadas (≥ 500 mg/kg/dia) o irbesartan induziu alterações degenerativas nos rins (tais como nefrite intersticial, distensão tubular, túbulos basófilos, concentrações plasmáticas elevadas da ureia e creatinina) no rato e no macaco que são consideradas secundárias aos efeitos hipotensivos do medicamento o que conduz a perfusão renal diminuída. Além disso, o irbesartan induziu hiperplasia/hipertrofia das células justa-glomerulares (em ratos com ≥ 90 mg/kg/dia e em macacos com ≥ 10 mg/kg/dia). Todas estas alterações foram consideradas como sendo causadas pela ação farmacológica do irbesartan. Para as doses terapêuticas de irbesartan no homem, a hiperplasia/hipertrofia das células justa-glomerulares renais não parece ter qualquer significado.

Não há evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

Nos estudos em ratos machos e fêmeas a fertilidade e o desempenho reprodutivo não foram afetados, mesmo para doses orais de irbesartan que causaram alguma toxicidade parental (desde 50 a 650 mg/kg/dia), incluindo mortalidade para a dose mais elevada. Não foram observados efeitos significativos no número de corpos lúteos, implantes ou fetos vivos. O irbesartan não afetou a sobrevivência, o desenvolvimento ou a reprodução da descendência. Estudos em animais indicam que o irbesartan marcado radioativamente é detetado em fetos de rato e coelho. O irbesartan é excretado no leite de ratos lactantes.

Estudos animais com o irbesartan mostraram efeitos tóxicos transitórios (cavitação pélvica renal aumentada, hidroureter ou edema subcutâneo) em fetos de rato, os quais resolveram após o nascimento. No coelho foi observado aborto ou reabsorção precoce com doses que provocavam toxicidade materna significativa, incluindo morte. Não foram observados efeitos teratogênicos no rato e no coelho.

Hidroclorotiazida

Em alguns modelos experimentais foram evidenciados efeitos genotóxicos ou carcinogênicos equívocos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Hipromelose
Sílica coloidal hidratada
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Lactose mono-hidratada
Hipromelose
Dióxido de titânio
Macrogol 3000
Óxidos de ferro vermelho e amarelo

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 14 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 28 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 30 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 56 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 84 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 90 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 98 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 56 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters para dose unitária, perfurados, de PVC/PVDC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

República Checa

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/377/011-016

EU/1/06/377/029-030

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 19 janeiro 2007

Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 27 fevereiro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 89,5 mg de lactose (como lactose mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Oval, biconvexo, cor de pêssego, com um coração marcado numa das faces e o número 2876 gravado na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

Esta combinação de dose fixa está indicada em doentes adultos em que a pressão arterial não é adequadamente controlada pelo irbesartan ou pela hidroclorotiazida em monoterapia (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimentos.

Pode ser recomendado o ajuste da dose com os componentes individuais (i.e. irbesartan e hidroclorotiazida).

Quando clinicamente apropriado a alteração direta de monoterapia para as combinações fixas, pode ser considerada:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg pode ser administrado a doentes em que a pressão arterial não é adequadamente controlada com hidroclorotiazida ou 150 mg de irbesartan em monoterapia;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg pode ser administrado a doentes insuficientemente controlados com 300 mg de irbesartan ou com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg pode ser administrado a doentes insuficientemente controlados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Não se recomenda a administração de doses superiores a 300 mg de irbesartan/25 mg de hidroclorotiazida administradas uma vez ao dia.

Quando necessário, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser administrado com outro medicamento anti-hipertensor (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Compromisso renal

Devido ao componente hidroclorotiazida, o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não é recomendado em doentes com disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). Nesta população, os diuréticos de ansa são preferíveis às tiazidas. Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência renal cuja depuração renal da creatinina seja ≥ 30 ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

Afeção hepática

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está indicado em doentes com insuficiência hepática grave. As tiazidas devem ser usadas com precaução nos doentes com afeção da função hepática. Não é necessário o ajuste posológico do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secção 4.3).

Idosos

Não é necessário o ajuste posológico do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nos idosos.

População pediátrica

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não é recomendado em crianças e adolescentes uma vez que a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Administração por via oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na ver secção 6.1 ou a outras substâncias derivadas das sulfonamidas (a hidroclorotiazida é uma substância derivada da sulfonamida)
- No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min)
- Hipocaliemia refratária, hipercalcemia
- Insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase
- O uso concomitante de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com medicamentos que contenham aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão - Doentes com depleção do volume

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foi associado, raramente, com hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem outros fatores de risco para a hipotensão. A hipotensão sintomática pode ocorrer em doentes que apresentem depleção de sódio e/ou de volume por terapêutica diurética agressiva, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. Tais condições devem ser corrigidas antes de se iniciar a terapêutica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Estenose arterial renal - Hipertensão renovascular

Existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal em doentes comestenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria que irriga um único rim funcionante que sejam tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina-II. Apesar deste efeito não estar documentado com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, pode ser antecipado um efeito semelhante.

Insuficiência renal e transplante renal

Quando o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é usado em doentes com insuficiência renal recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico. Não há experiência quanto à administração de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com

transplante renal recente. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser usado em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso da função renal pode ocorrer azotemia associada aos diuréticos tiazídicos. Não é necessário o ajuste posológico em doentes com insuficiência renal cuja depuração de creatinina seja ≥ 30 ml/min. Contudo, em doentes com uma insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina ≥ 30 ml/min mas < 60 ml/min) recomenda-se precaução na administração desta combinação de dose fixa.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Insuficiência hepática

As tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com insuficiência hepática ou doença hepática progressiva, dado que pequenas alterações do equilíbrio hidro-eletrolítico podem precipitar coma hepático. Não há experiência clínica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com insuficiência hepática.

Estenose aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodilatadores recomenda-se precaução especial em doentes com estenose aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Aldosteronismo primário

Os doentes com aldosteronismo primário não respondem geralmente aos medicamentos anti-hipertensores que atuam por inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não se recomenda o uso de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Efeitos endócrinos e metabólicos

O tratamento com tiazidas pode prejudicar a tolerância à glucose. Uma diabetes mellitus latente pode manifestar-se durante a terapêutica com tiazidas. Irbesartan pode induzir hipoglicemia, especialmente em doentes diabéticos. Uma monitorização adequada dos valores de glicose no sangue deve ser considerada em doentes tratados com insulina ou antidiabéticos. Pode ser necessário, quando indicado, um ajuste na dose de insulina ou de antidiabéticos (ver secção 4.5).

Aumentos nos níveis de colesterol e triglicéridos foram associados com a terapêutica com diuréticos tiazídicos; contudo, com a dose de 12,5 mg presente no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva os efeitos foram mínimos ou não documentados.

Pode ocorrer hiperuricemia ou precipitar o aparecimento de gota em certos doentes que recebem terapêutica tiazídica.

Desequilíbrio eletrolítico

Tal como se verifica para qualquer doente que recebe terapêutica diurética, deve-se, a intervalos apropriados, determinar periodicamente os eletrólitos séricos.

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidro-eletrolíticos (hipocaliemia, hiponatremia e alcalose hipoclorémica). Os sinais de alerta de desequilíbrio hidro-eletrolíticos são: secura da boca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores musculares ou

cãibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e perturbações gastrintestinais, tais como náuseas ou vômitos.

Se bem que a hipocaliemia se possa desenvolver com o uso de diuréticos tiazídicos, a terapêutica concomitante com irbesartan pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com estimulação da diurese, em doentes com aporte oral de eletrólitos inadequado e em doentes que recebem terapêutica concomitante com corticosteroides ou ACTH. Por outro lado, devido ao componente irbesartan do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ocorrer hipercaliemia, especialmente na presença de insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca e diabetes mellitus. Recomenda-se a monitorização adequada do potássio sérico em doentes de risco. Os diuréticos poupadores do potássio, os suplementos de potássio ou os substitutos de sal contendo potássio devem ser coadministrados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com precaução (ver secção 4.5).

Não há evidência de que o irbesartan possa reduzir ou prevenir a hiponatremia induzida pelos diuréticos. O défice em cloro é geralmente ligeiro e normalmente não requer tratamento.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar um aumento, ligeiro e intermitente, do cálcio sérico na ausência de perturbações conhecidas do metabolismo do cálcio. Uma hipercalcemia marcada pode indicar um hiperparatiroidismo oculto. As tiazidas devem ser interrompidas antes da realização dos testes da função paratiroideia.

As tiazidas aumentam a excreção urinária do magnésio, o que pode conduzir a hipomagnesemia.

Lítio

Não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (ver secção 4.5).

Teste antidoping

A hidroclorotiazida contida neste medicamento pode produzir um resultado falso positivo no teste antidoping.

Geral

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina (ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose arterial renal), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou com antagonistas dos recetores da angiotensina-II que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria e, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.5). Tal como com qualquer anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença isquémica cardiovascular pode conduzir a enfarte do miocárdio ou a acidente vascular cerebral.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes com ou sem antecedentes de alergia ou asma brônquica, sendo mais prováveis nos doentes com tais antecedentes.

A exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistémico foi referida com o uso de diuréticos tiazídicos.

Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade com os diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrer reação de fotossensibilidade durante o tratamento, recomenda-se a paragem do tratamento. Se for necessário uma readministração do diurético, recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou aos raios ultravioleta A artificiais.

Gravidez

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento

com ARAIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário agudo de ângulo fechado

As sulfonamidas ou os medicamentos derivados das sulfonamidas podem causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Apesar da hidroclorotiazida ser uma sulfonamida, têm sido apenas reportados casos isolados de glaucoma agudo de ângulo fechado associados à hidroclorotiazida. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem tipicamente ao fim de horas ou semanas após o início do tratamento com o fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper o tratamento o mais rápido possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem antecedentes de alergia a sulfonamidas ou à penicilina (ver secção 4.8).

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Toxicidade respiratória aguda

Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de diagnóstico de ARDS, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

Angioedema intestinal

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo irbesartan (ver secção 4.8). Estes doentes apresentaram dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas resolveram-se após a descontinuação dos antagonistas dos recetores da angiotensina II. Se for diagnosticado angioedema intestinal, irbesartan deve ser descontinuado e iniciada monitorização apropriada até à resolução completa dos sintomas.

Excipientes

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Outros anti-hipertensores

O efeito anti-hipertensor do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser aumentado com o uso concomitante de outros anti-hipertensores. O irbesartan e a hidroclorotiazida (em doses até 300 mg de irbesartan/25 mg de hidroclorotiazida) foram administrados com segurança com outros anti-hipertensores, tais como bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores beta-adrenérgicos. O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode levar a uma depleção de volume e a um risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com o irbesartan, com ou sem diuréticos tiazídicos, a menos que antes se corrija a depleção do volume (ver secção 4.4).

Medicamentos contendo aliscireno ou inibidores ECA

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Lítio

Durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram referidos aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade. Até ao momento, foram notificados, muito raramente, efeitos similares com o irbesartan. Para além disso a depuração renal do lítio é reduzida pelas tiazidas, pelo que o risco de toxicidade pelo lítio pode ser aumentado com o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Consequentemente, não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (ver secção 4.4). Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

Medicamentos que interferem com o potássio

O efeito espoliador de potássio da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito poupador de potássio do irbesartan. Contudo, seria de prever que este efeito da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico fosse potenciado por outros medicamentos que estão associados a perdas de potássio e hipocaliemia (ex. outros diuréticos expoliadores do potássio, laxantes, anfotericina, carbenoxolona e penicilina G sódica). Por outro lado, com base na experiência com o uso de outros medicamentos que moderam o sistema renina-angiotensina, verifica-se que o uso concomitante de diuréticos poupadores do potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos do potássio (ex. heparina sódica) pode levar a aumentos do potássio sérico. Recomenda-se a monitorização adequada do potássio sérico nos doentes em risco (ver secção 4.4).

Medicamentos afetados pelas alterações do potássio sérico

Recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é administrado com medicamentos que são afetados pelas alterações do potássio sérico (ex. digitálicos, antiarrítmicos).

Fármacos anti-inflamatórios não-esteroides

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (i.e. inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia) e AINEs não seletivos) pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensor.

A utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs, à semelhança dos IECAs, pode levar a um risco aumentado de agravamento da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, e a um aumento no potássio sérico, especialmente em doentes com dano pré-existente na função renal. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente no doente idoso. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e depois periodicamente.

Repaglinida

Irbesartan tem o potencial de inibir OATP1B1. Num estudo clínico, foi notificado que o

irbesartan aumentou a C_{max} e a AUC da repaglinida (substrato de OATP1B1) em 1,8 vezes e 1,3 vezes, respetivamente, quando administrado 1 hora antes da repaglinida. Noutro estudo, não foi notificada nenhuma interação farmacocinética relevante, quando os dois medicamentos foram coadministrados. Portanto, pode ser necessário um ajuste posológico do tratamento antidiabético com a repaglinida (ver secção 4.4).

Informações adicionais sobre as interações do irbesartan

Nos estudos clínicos a farmacocinética do irbesartan não é afetada pela hidroclorotiazida. O irbesartan é principalmente metabolizada pela CYP2C9 e em menor extensão pela glucuronidação. Não foram observadas interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas significativas quando o irbesartan foi coadministrado com a varfarina, um medicamento metabolizado pela CYP2C9. Os efeitos dos indutores da CYP2C9, como a rifampicina, não foram avaliados na farmacocinética do irbesartan. A farmacocinética da digoxina não foi alterada pela coadministração do irbesartan.

Informações adicionais sobre as interações da hidroclorotiazida

Quando são administrados concomitantemente, os medicamentos seguintes podem ter interações com os diuréticos tiazídicos:

Álcool: pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática;

Medicamentos antidiabéticos (orais e insulina): pode ser necessário o ajuste posológico do medicamento antidiabético (ver secção 4.4);

Resinas de colestiramina e colestipol: a absorção da hidroclorotiazida é prejudicada em presença de resinas de troca aniónica. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deve ser tomado, pelo menos, uma hora antes ou quatro horas após estas medicações;

Corticosteroides, ACTH: pode aumentar a depleção de eletrólitos, em particular hipocaliemia;

Glicosídeos digitálicos: a hipocaliemia ou hipomagnesemia induzida pelas tiazidas favorecem o aparecimento das arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos (ver secção 4.4);

Anti-inflamatórios não-esteroides: nalguns doentes a administração de um anti-inflamatório não-esteróide pode diminuir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensores dos diuréticos tiazídicos;

Aminas pressoras (ex. noradrenalina): o efeito das aminas pressoras pode ser diminuído, mas não é o suficiente para impedir o seu uso;

Relaxantes musculares não despolarizantes (ex. tubocurarina): o efeito destes relaxantes musculares não despolarizantes pode ser potenciado pela hidroclorotiazida;

Medicamentos antigota: pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos antigota dado que a hidroclorotiazida pode elevar o nível sérico do ácido úrico. Pode ser necessário o aumento da posologia da probenecida ou da sulfimpirazona. A coadministração de diuréticos tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol;

Sais de cálcio: os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos do cálcio devido à redução da sua excreção. Se forem prescritos suplementos de cálcio ou medicamentos poupadores de cálcio (ex. terapêutica com vitamina D), recomenda-se a monitorização dos níveis séricos do cálcio e o respetivo ajuste da posologia do cálcio;

Carbamazepina: o uso concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida foi associado a risco de hiponatremia sintomática. Durante o uso concomitante, os eletrólitos devem ser monitorizados. Deve ser utilizada, se possível, uma outra classe de diuréticos;

Outras interações: o efeito hiperglicemiante dos bloqueadores beta e do diazóxido pode ser aumentado pelas tiazidas. Os fármacos anticolinérgicos (ex. atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade dos diuréticos tipo-tiazídicos, por diminuição da motilidade gastrointestinal e a velocidade de esvaziamento gástrico. As tiazidas podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina. As tiazidas podem reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos (ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielossupressores.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs)

A administração de ARAIIs não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARAIIs está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARAII durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição aos ARAIIs ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Os lactentes cujas mães estiveram expostas a ARAIIs devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Hidroclorotiazida

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de ação farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada no edema gestacional, hipertensão da gravidez ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeitos benéficos relativamente ao curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada na hipertensão essencial em mulheres grávidas, exceto nas raras situações em que não pode ser utilizada outra alternativa terapêutica.

Como Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém hidroclorotiazida, não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. Antes de uma gravidez planeada deve fazer-se a mudança para um tratamento alternativo adequado.

Amamentação

Antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs)

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva durante o aleitamento, a terapêutica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

Desconhece-se se o irbesartan ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram excreção de irbesartan ou dos seus metabolitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Doses elevadas de tiazidas causam diurese intensa podendo inibir a produção de leite. A utilização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva durante o aleitamento não está recomendada. Caso Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva seja utilizado durante o aleitamento, as doses devem ser tão baixas quanto possível.

Fertilidade

O irbesartan não teve efeitos sobre a fertilidade em ratos tratados nem nos seus descendentes mesmo para as doses que induzem os primeiros sinais de toxicidade parental (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que o Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando se conduz ou trabalha com máquinas deve ter-se em atenção que, ocasionalmente, durante o tratamento da hipertensão podem ocorrer tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Associação irbesartan/hidroclorotiazida

Dos 898 doentes hipertensos que receberam várias doses de irbesartan/hidroclorotiazida (intervalo: 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg) em ensaios controlados por placebo, 29,5% dos doentes tiveram reações adversas. As reações adversas medicamentosas notificadas mais frequentemente foram tonturas (5,6%), fadiga (4,9%), náuseas/vómitos (1,8%) e micção anormal (1,4%). Adicionalmente, nos ensaios foram também frequentemente observados aumentos do azoto ureico sérico (2,3%), creatina cinase (1,7%) e creatinina (1,1%).

A tabela 1 contém as reações adversas observadas em notificações espontâneas e nos ensaios controlados por placebo.

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $a < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $a < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $a < 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas nos ensaios controlados por placebo e notificações espontâneas		
<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	Frequentes:	aumentos do azoto ureico sérico, creatinina e creatina cinase
	Pouco frequentes:	diminuição do potássio e sódio séricos
<i>Cardiopatias:</i>	Pouco frequentes:	síncope, hipotensão, taquicardia, edema
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	Frequentes:	tonturas
	Pouco frequentes:	tonturas ortostáticas
	Desconhecida:	cefaleias
<i>Afeções do ouvido e do labirinto:</i>	Desconhecida:	acufenos
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	Desconhecida:	tosse
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	Frequentes:	náuseas/vômitos
	Pouco frequentes:	diarreia
	Desconhecida:	dispepsia, disgeusia
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	Frequentes:	micção anormal
	Desconhecida:	compromisso da função renal incluindo casos isolados de insuficiência renal em doentes em risco (ver secção 4.4)
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	Pouco frequentes:	inchaço das extremidades
	Desconhecida:	artralgia, mialgia
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	Desconhecida:	hipercaliemia
<i>Vasculopatias:</i>	Pouco frequentes:	rubor
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Frequentes:	fadiga
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	Desconhecida:	casos de reações de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea, urticária
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	Pouco frequentes:	icterícia
	Desconhecida:	hepatite, função hepática anormal
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama:</i>	Pouco frequentes:	disfunção sexual, perturbação da libido

Informação adicional sobre os componentes individuais

Para além das reações adversas acima listadas para a associação, outras reações adversas previamente notificadas com um dos componentes individuais podem ser potenciais reações adversas com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. As tabelas 2 e 3 que se seguem detalham as reações adversas notificadas com os componentes individuais de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Tabela 2: Reações adversas notificadas com a utilização de irbesartan em monoterapia		
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	Desconhecida:	anemia, trombocitopenia
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Raros:	angioedema intestinal
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Pouco frequentes:	dor torácica
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	Desconhecida:	reação anafilática incluindo choque anafilático
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	Desconhecida:	hipoglicemia

Tabela 3: Reações adversas notificadas com a utilização de **hidroclorotiazida** em monoterapia

<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	Desconhecida:	desequilíbrio eletrolítico (incluindo hipocaliemia e hiponatremia, ver secção 4.4), hiperuricemia, glicosúria, hiperglicemia, aumentos no colesterol e triglicéridos
<i>Cardiopatias:</i>	Desconhecida:	arritmias cardíacas
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	Desconhecida:	anemia aplástica, depressão da medula óssea, neutropenia/agranulocitose, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	Desconhecida:	vertigens, parestesia, atordoamento, instabilidade psicomotora
<i>Afeções oculares:</i>	Desconhecida:	visão turva transitória, xantopsia, miopia aguda e glaucoma secundário agudo de ângulo fechado, efusão coroidal
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	Muito raros: Desconhecida:	síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4) perturbações respiratórias (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	Desconhecida:	pancreatite, anorexia, diarreia, obstipação, irritação gástrica, sialadenite, perda de apetite
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	Desconhecida:	nefrite intersticial, disfunção renal
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	Desconhecida:	reações anafiláticas, necrólise epidérmica tóxica, angéite necrosante (vasculite, vasculite cutânea), reações do tipo lúpus eritematoso cutâneo, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, reações de fotossensibilidade, erupção cutânea, urticária
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	Desconhecida:	fraqueza, espasmo muscular
<i>Vasculopatias:</i>	Desconhecida:	hipotensão postural
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Desconhecida:	febre
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	Desconhecida:	icterícia (icterícia colestática intra-hepática)
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	Desconhecida:	depressão, perturbações do sono
<i>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)</i>	Desconhecida:	Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)

Cancro da pele não-melanoma

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Os acontecimentos adversos da hidroclorotiazida dependentes da dose (particularmente perturbações eletrolíticas) podem aumentar quando se ajusta a hidroclorotiazida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. O doente deve ser sujeito a vigilância clínica, e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. As medidas dependem do tempo que mediou desde a ingestão e da gravidade dos sintomas. As medidas sugeridas incluem a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. Os eletrólitos séricos e a creatinina devem ser monitorizados frequentemente. Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em decúbito dorsal, procedendo-se rapidamente à reposição do volume e eletrólitos.

As manifestações mais prováveis de sobredosagem do irbesartan são hipotensão e taquicardia; pode ocorrer também bradicardia.

A sobredosagem com a hidroclorotiazida está associada à depleção eletrolítica (hipocaliemia, hipocloremia e hiponatremia) e desidratação resultante da diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais comuns de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode produzir espasmos musculares e/ou acentuar arritmias associadas com o uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou de certos medicamentos antiarrítmicos.

O irbesartan não é removido por hemodiálise. Não foi estabelecido o grau de depuração da hidroclorotiazida por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: bloqueadores do recetor da angiotensina-II (BRAs) e diuréticos, código ATC: C09DA04.

Mecanismo de ação

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é uma combinação de um antagonista dos recetores da angiotensina-II, o irbesartan, com um diurético tiazídico, a hidroclorotiazida. A combinação destas substâncias demonstrou um efeito anti-hipertensor aditivo, reduzindo a pressão arterial mais do que qualquer um dos componentes isoladamente.

O irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (subtipo AT₁), seletivo, de administração oral. Prevê-se que bloqueie todas as ações da angiotensina-II que são mediadas pelo recetor AT₁, independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo seletivo dos recetores da angiotensina-II (AT₁) conduz a aumentos dos níveis de renina plasmática e de angiotensina-II e à diminuição da concentração plasmática de aldosterona. Os níveis do potássio sérico não são afetados de modo significativo pelo irbesartan em monoterapia nas doses recomendadas em doentes sem risco de desequilíbrio eletrolítico (ver secções 4.4 e 4.5). O irbesartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase-II), uma enzima que origina angiotensina-II e que também degrada bradiquinina em metabolitos inativos. O irbesartan não necessita de ativação metabólica para a sua atividade.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. Não se conhece completamente o mecanismo de ação anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos. As tiazidas afetam o mecanismo de reabsorção tubular renal dos eletrólitos, aumentando diretamente a excreção do sódio e cloro em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade da

renina plasmática, aumenta a secreção de aldosterona, com o aumento consequente da perda de potássio e bicarbonato pela urina, diminuindo o potássio sérico. Provavelmente, através do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a coadministração de irbesartan tende a inverter a perda do potássio associada com estes diuréticos. Com a hidroclorotiazida, o início da diurese ocorre ao fim de 2 horas, com efeito máximo pelas 4 horas, persistindo a ação durante aproximadamente 6 a 12 horas.

A combinação de hidroclorotiazida e irbesartan produz reduções na pressão arterial que são aditivas e dependentes da dose, na gama das doses terapêuticas. A adição de 12,5 mg de hidroclorotiazida a 300 mg de irbesartan uma vez ao dia em doentes não controlados adequadamente apenas com 300 mg de irbesartan em monoterapia produz reduções, corrigidas pelo placebo, na pressão arterial diastólica no vale (24 horas pós-dose) de 6,1 mm Hg. A combinação de 300 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida conduziu a reduções globais da pressão sistólica/diastólica ajustadas ao placebo de 13,6/11,5 mm de Hg.

Dados clínicos limitados (7 de 22 doentes) sugerem que os doentes não controlados com a associação 300 mg/12,5 mg podem responder com o ajuste para 300 mg/25 mg. Nestes doentes foi observada uma diminuição incremental da pressão arterial tanto para a pressão arterial sistólica (PAS) como para a pressão arterial diastólica (PAD) (13,3 e 8,3 mm Hg, respetivamente).

A dose diária única de 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida produziu reduções médias na pressão arterial sistólica/diastólica no vale (24 horas pós-dose) ajustadas ao placebo de 12,9/6,9 mm Hg nos doentes com hipertensão ligeira a moderada. Os efeitos máximos ocorreram entre as 3 e as 6 horas. Quando avaliado pela monitorização da pressão arterial no ambulatório, a combinação de 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida em toma única diária produziu uma redução consistente na pressão arterial no período de 24 horas, com reduções médias na pressão sistólica/diastólica de 15,8/10,0 mm Hg às 24 horas ajustadas ao placebo. Na monitorização da pressão arterial no ambulatório, a relação vale/pico de irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg foi de 100%, sendo esta relação vale/pico de 68% e de 76% para irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg e irbesartan/hidroclorotiazida 300 mg/12,5 mg, respetivamente, quando em medições mais rigorosas avaliadas nas consultas. Estes efeitos de 24 horas foram observados sem uma excessiva redução da pressão arterial no pico e são consistentes com a redução da pressão arterial segura e eficaz num regime posológico de uma vez ao dia.

Nos doentes que não estão adequadamente controlados com 25 mg de hidroclorotiazida em monoterapia, a adição de irbesartan produziu uma maior redução da pressão arterial sistólica/diastólica da ordem de 11,1/7,2 mm Hg ajustada ao placebo.

O efeito anti-hipertensor de irbesartan em combinação com a hidroclorotiazida é evidente após a primeira dose e manifesta-se significativamente em 1 a 2 semanas, ocorrendo o efeito máximo pelas 6 a 8 semanas. Nos estudos de longa duração, o efeito do irbesartan/hidroclorotiazida manteve-se durante um ano. Apesar de não estudada especificamente com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, a hipertensão reativa não foi observada com o irbesartan ou a hidroclorotiazida.

Não foi estudado o efeito da associação de irbesartan e hidroclorotiazida na morbilidade e mortalidade. Estudos epidemiológicos mostraram que o tratamento a longo prazo com hidroclorotiazida reduz o risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular.

Não se verificam diferenças na resposta ao irbesartan/hidroclorotiazida, em função da idade ou sexo. Os doentes hipertensos negros, à semelhança do que acontece com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, têm uma resposta acentuadamente inferior à monoterapia com irbesartan. Quando o irbesartan é administrado concomitantemente com uma dose baixa de hidroclorotiazida (ex. 12,5 mg por dia) a resposta anti-hipertensora é semelhante nos doentes negros e não-negros.

Eficácia e segurança clínica

A segurança e a eficácia de irbesartan/hidroclorotiazida foram avaliadas como terapia inicial para hipertensão grave (definida como pressão arterial diastólica grave ≥ 110 mmHg) num estudo

multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com controlo ativo, de 8 semanas e com braços paralelos. Foram escolhidos aleatoriamente um total de 697 doentes numa razão de 2:1 quer para irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg ou para irbesartan 150 mg com ajuste posológico sistemático (antes de avaliar a resposta à dose mais baixa) após uma semana para irbesartan/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg ou irbesartan 300 mg, respetivamente.

O estudo recrutou 58% de indivíduos do sexo masculino. A idade média dos doentes foi de 52,5 anos, 13% tinha idade ≥ 65 anos, e apenas 2% tinha idade ≥ 75 anos. Doze por cento (12%) dos doentes eram diabéticos, 34% tinham hiperlipidemia e a situação cardiovascular mais frequente era angina pectoris estável em 3,5% dos participantes.

O objetivo principal deste estudo foi comparar a proporção de doentes cuja pressão arterial diastólica grave foi controlada (pressão arterial diastólica grave < 90 mmHg) na 5ª semana de tratamento. Quarenta e sete por cento (47,2%) dos doentes a receber a associação atingiram pressão arterial diastólica grave < 90 mmHg, em comparação com 33,2% dos doentes a receber irbesartan ($p = 0,0005$). A pressão arterial basal média foi de aproximadamente 172/113 mmHg em cada grupo de tratamento e as diminuições de pressão arterial sistólica grave/ pressão arterial diastólica grave às 5 semanas foram 30,8/24,0 mmHg e 21,1/19,3 mmHg para o irbesartan/hidroclorotiazida e irbesartan, respetivamente ($p < 0,0001$).

Os tipos e as incidências de acontecimentos adversos notificados para os doentes tratados com a associação foram similares ao perfil de acontecimentos adversos para os doentes em monoterapia. Durante o período de tratamento de 8 semanas não foram notificados casos de síncope em qualquer dos grupos de tratamento. Houve 0,6% e 0% de doentes com hipotensão e 2,8% e 3,1% de doentes com tonturas como reações adversas notificadas nos grupos de associação e monoterapia, respetivamente.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA)

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Cancro da pele não-melanoma

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ($\geq 50\,000$ mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (*risk-set sampling strategy*)⁵. Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox. 100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de hidroclorotiazida e irbesartan não tem efeito sobre a farmacocinética de qualquer dos medicamentos.

Absorção

O irbesartan e a hidroclorotiazida são fármacos ativos por via oral e não requerem biotransformação para a sua atividade. Após a administração oral de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, a biodisponibilidade oral absoluta é de 60-80% para o irbesartan e de 50-80% para a hidroclorotiazida. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Após a administração oral, a concentração plasmática máxima para o irbesartan ocorre às 1,5 a 2 horas, e para a hidroclorotiazida ocorre às 1 a 2,5 horas.

Distribuição

A ligação do irbesartan às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%, com ligação desprezável aos componentes sanguíneos celulares. O volume de distribuição é de 53-93 litros. A ligação da hidroclorotiazida às proteínas plasmáticas é de 68% e o volume aparente de distribuição é de 0,83-1,14 l/kg.

Linearidade/não-linearidade

O irbesartan apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose para a gama de doses de 10 a 600 mg. Foi observado um aumento menos proporcional na absorção oral com doses superiores a 600 mg; o mecanismo para este efeito é desconhecido. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e 3,0-3,5 ml/min, respetivamente. A semivida de eliminação terminal do irbesartan é de 11-15 horas. As concentrações plasmáticas no estado estacionário são obtidas 3 dias após o início de um regime posológico de uma vez ao dia. Acumulação limitada de irbesartan ($< 20\%$) observa-se no plasma após doses diárias repetidas uma vez ao dia. Num estudo foram observadas concentrações plasmáticas de irbesartan ligeiramente mais altas em doentes hipertensos do sexo feminino. Contudo, não houve diferenças na semivida e na acumulação do irbesartan. Não é necessário o ajuste posológico nos doentes do sexo feminino. Os valores da AUC e da C_{max} do irbesartan eram também ligeiramente mais elevados nos indivíduos idosos (≥ 65 anos) do que nos indivíduos jovens (18-40 anos). Contudo, a semivida terminal não foi alterada de modo significativo. Não é necessário o ajuste posológico na população idosa. A semivida plasmática média da hidroclorotiazida varia de 5-15 horas.

Biotransformação

Após a administração oral ou intravenosa do irbesartan marcado com ^{14}C , 80 a 85% da radioatividade plasmática circulante é atribuída ao irbesartan inalterado. O irbesartan é metabolizado pelo fígado por conjugação glucurónica e oxidação. O principal metabolito em circulação é o glucuronido de irbesartan (cerca de 6%). Estudos *in vitro* indicam que o irbesartan é oxidado primariamente pela enzima CYP2C9 do citocromo P450; a isoenzima CYP3A4 tem efeitos que são de desprezar.

Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou intravenosa do irbesartan marcado com ^{14}C , cerca de 20% da radioatividade é recuperada na urina e o restante nas fezes. Menos de 2% da dose é excretada na urina na forma inalterada. A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é eliminada rapidamente pelo rim. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada em 24 horas na forma inalterada. A hidroclorotiazida atravessa a placenta, mas não a barreira hemato-encefálica, sendo eliminada pelo leite.

Insuficiência renal

Nos doentes com insuficiência renal ou em hemodiálise, os parâmetros farmacocinéticos do irbesartan não são alterados de modo significativo. O irbesartan não é removido por hemodiálise. Em doentes com depuração de creatinina < 20 ml/min foi referido que a semivida de eliminação da hidroclorotiazida aumenta para 21 horas.

Insuficiência hepática

Em doentes com cirrose ligeira a moderada, os parâmetros farmacocinéticos do irbesartan não são alterados de modo significativo. Não foram conduzidos estudos em doentes com insuficiência hepática grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Irbesartan/hidroclorotiazida

A toxicidade potencial da associação irbesartan/hidroclorotiazida após administração oral foi avaliada em ratos e macacos em estudos com a duração de 6 meses. Não se observaram dados toxicológicos importantes para o uso terapêutico no ser humano.

As seguintes alterações, observadas em ratos e macacos que receberam a associação irbesartan/hidroclorotiazida nas doses de 10/10 e 90/90 mg/kg/dia, foram observadas também com cada um dos dois medicamentos em monoterapia e/ou foram secundárias às reduções na pressão arterial (não se observaram interações toxicológicas importantes):

- alterações renais, caracterizadas por aumentos ligeiros da ureia e creatinina séricas e hiperplasia/hipertrofia do aparelho justaglomerular, que são uma consequência direta da interação do irbesartan com o sistema renina-angiotensina;
- reduções ligeiras nos parâmetros eritrocitários (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito);
- alteração da cor do estômago, úlceras e necrose focal da mucosa gástrica foram observados nalguns ratos no estudo de toxicidade de 6 meses com as doses de 90 mg/kg/dia de irbesartan, 90 mg/kg/dia de hidroclorotiazida e 10/10 mg/kg/dia de irbesartan/hidroclorotiazida. Estas lesões não foram observadas em macacos;
- redução dos níveis séricos do potássio devido à hidroclorotiazida, que em parte foi prevenida quando a hidroclorotiazida foi administrada em combinação com o irbesartan.

A maior parte dos efeitos acima mencionados parece ser devida à atividade farmacológica do irbesartan (bloqueio da inibição da libertação da renina induzida pela angiotensina-II, com estimulação das células produtoras de renina), ocorrendo também com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Estas observações parecem não ter qualquer relevância para o uso das doses terapêuticas de irbesartan/hidroclorotiazida em humanos.

Não foram observados efeitos teratogénicos em ratos que receberam irbesartan e hidroclorotiazida em combinação com doses que produziram toxicidade materna. O efeito da combinação irbesartan/hidroclorotiazida na fertilidade não foi avaliado em estudos animais uma vez que não há evidência de efeitos adversos na fertilidade em animais ou em humanos com o irbesartan ou a hidroclorotiazida em monoterapia. Contudo, outro antagonista da angiotensina-II afetou os parâmetros defertilidade em estudos animais em monoterapia. Estes factos foram também observados com doses mais baixas desse antagonista da angiotensina-II quando administrado em combinação com a hidroclorotiazida.

Não há evidência de mutagenicidade ou clastogenicidade com a combinação irbesartan/hidroclorotiazida. O potencial carcinogênico do irbesartan e hidroclorotiazida em combinação não foi avaliado em estudos animais.

Irbesartan

Não há evidência de toxicidade sistêmica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Nos estudos de segurança não clínica, doses elevadas de irbesartan (≥ 250 mg/kg/dia em ratos e ≥ 100 mg/kg/dia em macacos) causaram uma redução nos parâmetros relacionados com os glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito). Em doses muito elevadas (≥ 500 mg/kg/dia) o irbesartan induziu alterações degenerativas nos rins (tais como nefrite intersticial, distensão tubular, túbulos basófilos, concentrações plasmáticas elevadas da ureia e creatinina) no rato e no macaco que são consideradas secundárias aos efeitos hipotensivos do medicamento o que conduz a perfusão renal diminuída. Além disso, o irbesartan induziu hiperplasia/hipertrofia das células justa-glomerulares (em ratos com ≥ 90 mg/kg/dia e em macacos com ≥ 10 mg/kg/dia). Todas estas alterações foram consideradas como sendo causadas pela ação farmacológica do irbesartan. Para as doses terapêuticas de irbesartan no homem, a hiperplasia/hipertrofia das células justa-glomerulares renais não parece ter qualquer significado.

Não há evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

Nos estudos em ratos machos e fêmeas a fertilidade e o desempenho reprodutivo não foram afetados, mesmo para doses orais de irbesartan que causaram alguma toxicidade parental (desde 50 a 650 mg/kg/dia), incluindo mortalidade para a dose mais elevada. Não foram observados efeitos significativos no número de corpos lúteos, implantes ou fetos vivos. O irbesartan não afetou a sobrevivência, o desenvolvimento ou a reprodução da descendência. Estudos em animais indicam que o irbesartan marcado radioativamente é detetado em fetos de rato e coelho. O irbesartan é excretado no leite de ratos lactantes.

Estudos animais com o irbesartan mostraram efeitos tóxicos transitórios (cavitação pélvica renal aumentada, hidroureter ou edema subcutâneo) em fetos de rato, os quais resolveram após o nascimento. No coelho foi observado aborto ou reabsorção precoce com doses que provocavam toxicidade materna significativa, incluindo morte. Não foram observados efeitos teratogênicos no rato e no coelho.

Hidroclorotiazida

Em alguns modelos experimentais foram evidenciados efeitos genotóxicos ou carcinogênicos equívocos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Hipromelose
Sílica coloidal hidratada
Estearato de magnésio

Revestimento por película:

Lactose mono-hidratada
Hipromelose
Dióxido de titânio
Macrogol 3000
Óxidos de ferro vermelho e amarelo

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 14 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 28 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 30 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 56 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 84 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 90 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 98 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 56 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters para dose unitária, perfurados, de PVC/PVDC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

República Checa

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/377/017-022

EU/1/06/377/031-032

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 19 janeiro 2007

Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 27 fevereiro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de irbesartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 53,3 mg de lactose (como lactose mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Oval, biconvexo, cor de rosa, com um coração marcado numa das faces e o número 2788 gravado na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

Esta combinação de dose fixa está indicada em doentes adultos em que a pressão arterial não é adequadamente controlada pelo irbesartan ou pela hidroclorotiazida em monoterapia (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimentos. Pode ser recomendado o ajuste da dose com os componentes individuais (i.e. irbesartan e hidroclorotiazida).

Quando clinicamente apropriado a alteração direta de monoterapia para as combinações fixas, pode ser considerada:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg pode ser administrado a doentes em que a pressão arterial não é adequadamente controlada com hidroclorotiazida ou 150 mg de irbesartan em monoterapia;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg pode ser administrado a doentes insuficientemente controlados com 300 mg de irbesartan ou com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg pode ser administrado a doentes insuficientemente controlados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Não se recomenda a administração de doses superiores a 300 mg de irbesartan/25 mg de hidroclorotiazida administradas uma vez ao dia.

Quando necessário, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser administrado com outro medicamento anti-hipertensor (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Compromisso renal

Devido ao componente hidroclorotiazida, o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não é recomendado em doentes com disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). Nesta população, os diuréticos de ansa são preferíveis às tiazidas. Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência renal cuja depuração renal da creatinina seja ≥ 30 ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

Afeção hepática

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está indicado em doentes com insuficiência hepática grave. As tiazidas devem ser usadas com precaução nos doentes com afeção da função hepática. Não é necessário o ajuste posológico do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secção 4.3).

Idosos

Não é necessário o ajuste posológico do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nos idosos.

População pediátrica

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não é recomendado em crianças e adolescentes uma vez que a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Administração por via oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na ver secção 6.1 ou a outras substâncias derivadas das sulfonamidas (a hidroclorotiazida é uma substância derivada da sulfonamida)
- No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min)
- Hipocaliemia refratária, hipercalcemia
- Insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase
- O uso concomitante de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com medicamentos que contenham aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão - Doentes com depleção do volume

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foi associado, raramente, com hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem outros fatores de risco para a hipotensão. A hipotensão sintomática pode ocorrer em doentes que apresentem depleção de sódio e/ou de volume por terapêutica diurética agressiva, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. Tais condições devem ser corrigidas antes de se iniciar a terapêutica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Estenose arterial renal - Hipertensão renovascular

Existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal em doentes comestenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria que irriga um único rim funcionante que sejam tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina-II. Apesar deste efeito não estar documentado com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, pode ser antecipado um efeito semelhante.

Insuficiência renal e transplante renal

Quando o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é usado em doentes com insuficiência renal recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico. Não há experiência quanto à administração de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com

transplante renal recente. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser usado em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso da função renal pode ocorrer azotemia associada aos diuréticos tiazídicos. Não é necessário o ajuste posológico em doentes com insuficiência renal cuja depuração de creatinina seja ≥ 30 ml/min. Contudo, em doentes com uma insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina ≥ 30 ml/min mas < 60 ml/min) recomenda-se precaução na administração desta combinação de dose fixa.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Insuficiência hepática

As tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com insuficiência hepática ou doença hepática progressiva, dado que pequenas alterações do equilíbrio hidro-eletrolítico podem precipitar coma hepático. Não há experiência clínica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva em doentes com insuficiência hepática.

Estenose aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodilatadores recomenda-se precaução especial em doentes com estenose aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Aldosteronismo primário

Os doentes com aldosteronismo primário não respondem geralmente aos medicamentos anti-hipertensores que atuam por inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não se recomenda o uso de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Efeitos endócrinos e metabólicos

O tratamento com tiazidas pode prejudicar a tolerância à glucose. Uma diabetes mellitus latente pode manifestar-se durante a terapêutica com tiazidas. Irbesartan pode induzir hipoglicemia, especialmente em doentes diabéticos. Uma monitorização adequada dos valores de glicose no sangue deve ser considerada em doentes tratados com insulina ou antidiabéticos. Pode ser necessário, quando indicado, um ajuste na dose de insulina ou de antidiabéticos (ver secção 4.5).

Aumentos nos níveis de colesterol e triglicéridos foram associados com a terapêutica com diuréticos tiazídicos; contudo, com a dose de 12,5 mg presente no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva os efeitos foram mínimos ou não documentados.

Pode ocorrer hiperuricemia ou precipitar o aparecimento de gota em certos doentes que recebem terapêutica tiazídica.

Desequilíbrio eletrolítico

Tal como se verifica para qualquer doente que recebe terapêutica diurética, deve-se, a intervalos apropriados, determinar periodicamente os eletrólitos séricos.

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidro-eletrolíticos (hipocaliemia, hiponatremia e alcalose hipoclorémica). Os sinais de alerta de desequilíbrio hidro-eletrolíticos são: secura da boca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores musculares ou

cãibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e perturbações gastrintestinais, tais como náuseas ou vômitos.

Se bem que a hipocaliemia se possa desenvolver com o uso de diuréticos tiazídicos, a terapêutica concomitante com irbesartan pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com estimulação da diurese, em doentes com aporte oral de eletrólitos inadequado e em doentes que recebem terapêutica concomitante com corticosteroides ou ACTH. Por outro lado, devido ao componente irbesartan do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ocorrer hipercaliemia, especialmente na presença de insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca e diabetes mellitus. Recomenda-se a monitorização adequada do potássio sérico em doentes de risco. Os diuréticos poupadores do potássio, os suplementos de potássio ou os substitutos de sal contendo potássio devem ser coadministrados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com precaução (ver secção 4.5).

Não há evidência de que o irbesartan possa reduzir ou prevenir a hiponatremia induzida pelos diuréticos. O défice em cloro é geralmente ligeiro e normalmente não requer tratamento.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar um aumento, ligeiro e intermitente, do cálcio sérico na ausência de perturbações conhecidas do metabolismo do cálcio. Uma hipercalcemia marcada pode indicar um hiperparatiroidismo oculto. As tiazidas devem ser interrompidas antes da realização dos testes da função paratiroideia.

As tiazidas aumentam a excreção urinária do magnésio, o que pode conduzir a hipomagnesemia.

Lítio

Não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (ver secção 4.5).

Teste antidoping

A hidroclorotiazida contida neste medicamento pode produzir um resultado falso positivo no teste antidoping.

Geral

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina (ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose arterial renal), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou com antagonistas dos recetores da angiotensina-II que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria e, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.5). Tal como com qualquer anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença isquémica cardiovascular pode conduzir a enfarte do miocárdio ou a acidente vascular cerebral.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes com ou sem antecedentes de alergia ou asma brônquica, sendo mais prováveis nos doentes com tais antecedentes.

A exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistémico foi referida com o uso de diuréticos tiazídicos.

Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade com os diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrer reação de fotossensibilidade durante o tratamento, recomenda-se a paragem do tratamento. Se for necessário uma readministração do diurético, recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou aos raios ultravioleta A artificiais.

Gravidez

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento

com ARAIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário agudo de ângulo fechado

As sulfonamidas ou os medicamentos derivados das sulfonamidas podem causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Apesar da hidroclorotiazida ser uma sulfonamida, têm sido apenas reportados casos isolados de glaucoma agudo de ângulo fechado associados à hidroclorotiazida. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem tipicamente ao fim de horas ou semanas após o início do tratamento com o fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper o tratamento o mais rápido possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem antecedentes de alergia a sulfonamidas ou à penicilina (ver secção 4.8).

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Toxicidade respiratória aguda

Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de diagnóstico de ARDS, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

Angioedema intestinal

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo irbesartan (ver secção 4.8). Estes doentes apresentaram dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas resolveram-se após a descontinuação dos antagonistas dos recetores da angiotensina II. Se for diagnosticado angioedema intestinal, irbesartan deve ser descontinuado e iniciada monitorização apropriada até à resolução completa dos sintomas.

Excipientes

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Outros anti-hipertensores

O efeito anti-hipertensor do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser aumentado com o uso concomitante de outros anti-hipertensores. O irbesartan e a hidroclorotiazida (em doses até 300 mg de irbesartan/25 mg de hidroclorotiazida) foram administrados com segurança com outros anti-hipertensores, tais como bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores beta-adrenérgicos. O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode levar a uma depleção de volume e a um risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com o irbesartan, com ou sem diuréticos tiazídicos, a menos que antes se corrija a depleção do volume (ver secção 4.4).

Medicamentos contendo aliscireno ou inibidores ECA

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Lítio

Durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram referidos aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade. Até ao momento, foram notificados, muito raramente, efeitos similares com o irbesartan. Para além disso a depuração renal do lítio é reduzida pelas tiazidas, pelo que o risco de toxicidade pelo lítio pode ser aumentado com o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Consequentemente, não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (ver secção 4.4). Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

Medicamentos que interferem com o potássio

O efeito espoliador de potássio da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito poupador de potássio do irbesartan. Contudo, seria de prever que este efeito da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico fosse potenciado por outros medicamentos que estão associados a perdas de potássio e hipocaliemia (ex. outros diuréticos expoliadores do potássio, laxantes, anfotericina, carbenoxolona e penicilina G sódica). Por outro lado, com base na experiência com o uso de outros medicamentos que moderam o sistema renina-angiotensina, verifica-se que o uso concomitante de diuréticos poupadores do potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos do potássio (ex. heparina sódica) pode levar a aumentos do potássio sérico. Recomenda-se a monitorização adequada do potássio sérico nos doentes em risco (ver secção 4.4).

Medicamentos afetados pelas alterações do potássio sérico

Recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é administrado com medicamentos que são afetados pelas alterações do potássio sérico (ex. digitálicos, antiarrítmicos).

Fármacos anti-inflamatórios não-esteroides

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (i.e. inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia) e AINEs não seletivos) pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensor.

A utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs, à semelhança dos IECAs, pode levar a um risco aumentado de agravamento da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, e a um aumento no potássio sérico, especialmente em doentes com dano pré-existente na função renal. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente no doente idoso. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e depois periodicamente.

Repaglinida

Irbesartan tem o potencial de inibir OATP1B1. Num estudo clínico, foi notificado que o irbesartan aumentou a C_{max} e a AUC da repaglinida (substrato de OATP1B1) em 1,8 vezes e 1,3

vezes, respetivamente, quando administrado 1 hora antes da repaglinida. Noutro estudo, não foi notificada nenhuma interação farmacocinética relevante, quando os dois medicamentos foram coadministrados. Portanto, pode ser necessário um ajuste posológico do tratamento antidiabético com a repaglinida (ver secção 4.4).

Informações adicionais sobre as interações do irbesartan

Nos estudos clínicos a farmacocinética do irbesartan não é afetada pela hidroclorotiazida. O irbesartan é principalmente metabolizada pela CYP2C9 e em menor extensão pela glucuronidação. Não foram observadas interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas significativas quando o irbesartan foi coadministrado com a varfarina, um medicamento metabolizado pela CYP2C9. Os efeitos dos indutores da CYP2C9, como a rifampicina, não foram avaliados na farmacocinética do irbesartan. A farmacocinética da digoxina não foi alterada pela coadministração do irbesartan.

Informações adicionais sobre as interações da hidroclorotiazida

Quando são administrados concomitantemente, os medicamentos seguintes podem ter interações com os diuréticos tiazídicos:

Álcool: pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática;

Medicamentos antidiabéticos (orais e insulina): pode ser necessário o ajuste posológico do medicamento antidiabético (ver secção 4.4);

Resinas de colestiramina e colestipol: a absorção da hidroclorotiazida é prejudicada em presença de resinas de troca aniónica. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deve ser tomado, pelo menos, uma hora antes ou quatro horas após estas medicações;

Corticosteroides, ACTH: pode aumentar a depleção de eletrólitos, em particular hipocaliemia;

Glicosidos digitálicos: a hipocaliemia ou hipomagnesemia induzida pelas tiazidas favorecem o aparecimento das arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos (ver secção 4.4);

Anti-inflamatórios não-esteroides: nalguns doentes a administração de um anti-inflamatório não-esteroide pode diminuir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensores dos diuréticos tiazídicos;

Aminas pressoras (ex. noradrenalina): o efeito das aminas pressoras pode ser diminuído, mas não é o suficiente para impedir o seu uso;

Relaxantes musculares não despolarizantes (ex. tubocurarina): o efeito destes relaxantes musculares não despolarizantes pode ser potenciado pela hidroclorotiazida;

Medicamentos antigota: pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos antigota dado que a hidroclorotiazida pode elevar o nível sérico do ácido úrico. Pode ser necessário o aumento da posologia da probenecida ou da sulfimpirazona. A coadministração de diuréticos tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol;

Sais de cálcio: os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos do cálcio devido à redução da sua excreção. Se forem prescritos suplementos de cálcio ou medicamentos poupadores de cálcio (ex. terapêutica com vitamina D), recomenda-se a monitorização dos níveis séricos do cálcio e o respetivo ajuste da posologia do cálcio;

Carbamazepina: o uso concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida foi associado a risco de hiponatremia sintomática. Durante o uso concomitante, os eletrólitos devem ser monitorizados. Deve ser utilizada, se possível, uma outra classe de diuréticos;

Outras interações: o efeito hiperglicemiante dos bloqueadores beta e do diazóxido pode ser aumentado pelas tiazidas. Os fármacos anticolinérgicos (ex. atropina, biperideno) podem aumentar a

biodisponibilidade dos diuréticos tipo-tiazídicos, por diminuição da motilidade gastrointestinal e a velocidade de esvaziamento gástrico. As tiazidas podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina. As tiazidas podem reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos (ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielossupressores.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs)

A administração de ARAIIs não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARAIIs está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIs), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARAII durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição aos ARAIIs ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Os lactentes cujas mães estiveram expostas a ARAIIs devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Hidroclorotiazida

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de ação farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada no edema gestacional, hipertensão da gravidez ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeitos benéficos relativamente ao curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada na hipertensão essencial em mulheres grávidas, exceto nas raras situações em que não pode ser utilizada outra alternativa terapêutica.

Como Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém hidroclorotiazida, não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. Antes de uma gravidez planeada deve fazer-se a mudança para um tratamento alternativo adequado.

Amamentação

Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAIIs)

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva durante o aleitamento, a terapêutica com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

Desconhece-se se o irbesartan ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram excreção de irbesartan ou dos seus metabolitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Doses elevadas de tiazidas causam diurese intensa podendo inibir a produção de leite. A utilização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva durante o aleitamento não está recomendada. Caso Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva seja utilizado durante o aleitamento, as doses devem ser tão baixas quanto possível.

Fertilidade

O irbesartan não teve efeitos sobre a fertilidade em ratos tratados nem nos seus descendentes mesmo para as doses que induzem os primeiros sinais de toxicidade parental (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva afete esta capacidade. Quando se conduz ou trabalha com máquinas deve ter-se em atenção que, ocasionalmente, durante o tratamento da hipertensão podem ocorrer tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Associação irbesartan/hidroclorotiazida

Dos 898 doentes hipertensos que receberam várias doses de irbesartan/hidroclorotiazida (intervalo: 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg) em ensaios controlados por placebo, 29,5% dos doentes tiveram reações adversas. As reações adversas medicamentosas notificadas mais frequentemente foram tonturas (5,6%), fadiga (4,9%), náuseas/vómitos (1,8%) e micção anormal (1,4%). Adicionalmente, nos ensaios foram também frequentemente observados aumentos do azoto ureico sérico (2,3%), creatina cinase (1,7%) e creatinina (1,1%).

A tabela 1 contém as reações adversas observadas em notificações espontâneas e nos ensaios controlados por placebo.

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $a < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $a < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $a < 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas nos ensaios controlados por placebo e notificações espontâneas		
<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	Frequentes:	aumentos do azoto ureico sérico, creatinina e creatina cinase
	Pouco frequentes:	diminuição do potássio e sódio séricos
<i>Cardiopatias:</i>	Pouco frequentes:	síncope, hipotensão, taquicardia, edema
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	Frequentes:	tonturas
	Pouco frequentes:	tonturas ortostáticas
	Desconhecida:	cefaleias
<i>Afeções do ouvido e do labirinto:</i>	Desconhecida:	acufenos
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	Desconhecida:	tosse
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	Frequentes:	náuseas/vômitos
	Pouco frequentes:	diarreia
	Desconhecida:	dispepsia, disgeusia
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	Frequentes:	micção anormal
	Desconhecida:	compromisso da função renal incluindo casos isolados de insuficiência renal em doentes em risco (ver secção 4.4)
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	Pouco frequentes:	inchaço das extremidades
	Desconhecida:	artralgia, mialgia
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	Desconhecida:	hipercaliemia
<i>Vasculopatias:</i>	Pouco frequentes:	rubor
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Frequentes:	fadiga
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	Desconhecida:	casos de reações de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea, urticária
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	Pouco frequentes:	icterícia
	Desconhecida:	hepatite, função hepática anormal
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama:</i>	Pouco frequentes:	disfunção sexual, perturbação da libido

Informação adicional sobre os componentes individuais

Para além das reações adversas acima listadas para a associação, outras reações adversas previamente notificadas com um dos componentes individuais podem ser potenciais reações adversas com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. As tabelas 2 e 3 que se seguem detalham as reações adversas notificadas com os componentes individuais de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Tabela 2: Reações adversas notificadas com a utilização de irbesartan em monoterapia		
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	Desconhecida:	anemia, trombocitopenia
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	Raros:	angioedema intestinal
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Pouco frequentes:	dor torácica
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	Desconhecida:	reação anafilática incluindo choque anafilático
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	Desconhecida:	hipoglicemia

Tabela 3: Reações adversas notificadas com a utilização de **hidroclorotiazida** em monoterapia

<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	Desconhecida:	desequilíbrio eletrolítico (incluindo hipocaliemia e hiponatremia, ver secção 4.4), hiperuricemia, glicosúria, hiperglicemia, aumentos no colesterol e triglicéridos
<i>Cardiopatias:</i>	Desconhecida:	arritmias cardíacas
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	Desconhecida:	anemia aplástica, depressão da medula óssea, neutropenia/agranulocitose, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	Desconhecida:	vertigens, parestesia, atordoamento, instabilidade psicomotora
<i>Afeções oculares:</i>	Desconhecida:	visão turva transitória, xantopsia, miopia aguda e glaucoma secundário agudo de ângulo fechado, efusão coroidal
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	Muito raros: Desconhecida:	síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4) perturbações respiratórias (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	Desconhecida:	pancreatite, anorexia, diarreia, obstipação, irritação gástrica, sialadenite, perda de apetite
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	Desconhecida:	nefrite intersticial, disfunção renal
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	Desconhecida:	reações anafiláticas, necrólise epidérmica tóxica, angéite necrosante (vasculite, vasculite cutânea), reações do tipo lúpus eritematoso cutâneo, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, reações de fotossensibilidade, erupção cutânea, urticária
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	Desconhecida:	fraqueza, espasmo muscular
<i>Vasculopatias:</i>	Desconhecida:	hipotensão postural
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Desconhecida:	febre
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	Desconhecida:	icterícia (icterícia colestática intra-hepática)
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	Desconhecida:	depressão, perturbações do sono
<i>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)</i>	Desconhecida:	Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)

Cancro da pele não-melanoma

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Os acontecimentos adversos da hidroclorotiazida dependentes da dose (particularmente perturbações eletrolíticas) podem aumentar quando se ajusta a hidroclorotiazida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. O doente deve ser sujeito a vigilância clínica, e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. As medidas dependem do tempo que mediou desde a ingestão e da gravidade dos sintomas. As medidas sugeridas incluem a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. Os eletrólitos séricos e a creatinina devem ser monitorizados frequentemente. Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em decúbito dorsal, procedendo-se rapidamente à reposição do volume e eletrólitos.

As manifestações mais prováveis de sobredosagem do irbesartan são hipotensão e taquicardia; pode ocorrer também bradicardia.

A sobredosagem com a hidroclorotiazida está associada à depleção eletrolítica (hipocaliemia, hipocloremia e hiponatremia) e desidratação resultante da diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais comuns de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode produzir espasmos musculares e/ou acentuar arritmias associadas com o uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou de certos medicamentos antiarrítmicos.

O irbesartan não é removido por hemodiálise. Não foi estabelecido o grau de depuração da hidroclorotiazida por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: bloqueadores do recetor da angiotensina-II (BRAs) e diuréticos, código ATC: C09DA04.

Mecanismo de ação

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é uma combinação de um antagonista dos recetores da angiotensina-II, o irbesartan, com um diurético tiazídico, a hidroclorotiazida. A combinação destas substâncias demonstrou um efeito anti-hipertensor aditivo, reduzindo a pressão arterial mais do que qualquer um dos componentes isoladamente.

O irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (subtipo AT₁), seletivo, de administração oral. Prevê-se que bloqueie todas as ações da angiotensina-II que são mediadas pelo recetor AT₁, independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo seletivo dos recetores da angiotensina-II (AT₁) conduz a aumentos dos níveis de renina plasmática e de angiotensina-II e à diminuição da concentração plasmática de aldosterona. Os níveis do potássio sérico não são afetados de modo significativo pelo irbesartan em monoterapia nas doses recomendadas em doentes sem risco de desequilíbrio eletrolítico (ver secções 4.4 e 4.5). O irbesartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase-II), uma enzima que origina angiotensina-II e que também degrada bradiquinina em metabolitos inativos. O irbesartan não necessita de ativação metabólica para a sua atividade.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. Não se conhece completamente o mecanismo de ação anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos. As tiazidas afetam o mecanismo de reabsorção tubular renal dos eletrólitos, aumentando diretamente a excreção do sódio e cloro em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade da

renina plasmática, aumenta a secreção de aldosterona, com o aumento consequente da perda de potássio e bicarbonato pela urina, diminuindo o potássio sérico. Provavelmente, através do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a coadministração de irbesartan tende a inverter a perda do potássio associada com estes diuréticos. Com a hidroclorotiazida, o início da diurese ocorre ao fim de 2 horas, com efeito máximo pelas 4 horas, persistindo a ação durante aproximadamente 6 a 12 horas.

A combinação de hidroclorotiazida e irbesartan produz reduções na pressão arterial que são aditivas e dependentes da dose, na gama das doses terapêuticas. A adição de 12,5 mg de hidroclorotiazida a 300 mg de irbesartan uma vez ao dia em doentes não controlados adequadamente apenas com 300 mg de irbesartan em monoterapia produz reduções, corrigidas pelo placebo, na pressão arterial diastólica no vale (24 horas pós-dose) de 6,1 mm Hg. A combinação de 300 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida conduziu a reduções globais da pressão sistólica/diastólica ajustadas ao placebo de 13,6/11,5 mm de Hg.

Dados clínicos limitados (7 de 22 doentes) sugerem que os doentes não controlados com a associação 300 mg/12,5 mg podem responder com o ajuste para 300 mg/25 mg. Nestes doentes foi observada uma diminuição incremental da pressão arterial tanto para a pressão arterial sistólica (PAS) como para a pressão arterial diastólica (PAD) (13,3 e 8,3 mm Hg, respetivamente).

A dose diária única de 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida produziu reduções médias na pressão arterial sistólica/diastólica no vale (24 horas pós-dose) ajustadas ao placebo de 12,9/6,9 mm Hg nos doentes com hipertensão ligeira a moderada. Os efeitos máximos ocorreram entre as 3 e as 6 horas. Quando avaliado pela monitorização da pressão arterial no ambulatório, a combinação de 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida em toma única diária produziu uma redução consistente na pressão arterial no período de 24 horas, com reduções médias na pressão sistólica/diastólica de 15,8/10,0 mm Hg às 24 horas ajustadas ao placebo. Na monitorização da pressão arterial no ambulatório, a relação vale/pico de irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg foi de 100%, sendo esta relação vale/pico de 68% e de 76% para irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg e irbesartan/hidroclorotiazida 300 mg/12,5 mg, respetivamente, quando em medições mais rigorosas avaliadas nas consultas. Estes efeitos de 24 horas foram observados sem uma excessiva redução da pressão arterial no pico e são consistentes com a redução da pressão arterial segura e eficaz num regime posológico de uma vez ao dia.

Nos doentes que não estão adequadamente controlados com 25 mg de hidroclorotiazida em monoterapia, a adição de irbesartan produziu uma maior redução da pressão arterial sistólica/diastólica da ordem de 11,1/7,2 mm Hg ajustada ao placebo.

O efeito anti-hipertensor de irbesartan em combinação com a hidroclorotiazida é evidente após a primeira dose e manifesta-se significativamente em 1 a 2 semanas, ocorrendo o efeito máximo pelas 6 a 8 semanas. Nos estudos de longa duração, o efeito do irbesartan/hidroclorotiazida manteve-se durante um ano. Apesar de não estudada especificamente com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, a hipertensão reativa não foi observada com o irbesartan ou a hidroclorotiazida.

Não foi estudado o efeito da associação de irbesartan e hidroclorotiazida na morbilidade e mortalidade. Estudos epidemiológicos mostraram que o tratamento a longo prazo com hidroclorotiazida reduz o risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular.

Não se verificam diferenças na resposta ao irbesartan/hidroclorotiazida, em função da idade ou sexo. Os doentes hipertensos negros, à semelhança do que acontece com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, têm uma resposta acentuadamente inferior à monoterapia com irbesartan. Quando o irbesartan é administrado concomitantemente com uma dose baixa de hidroclorotiazida (ex. 12,5 mg por dia) a resposta anti-hipertensora é semelhante nos doentes negros e não-negros.

Eficácia e segurança clínica

A segurança e a eficácia de irbesartan/hidroclorotiazida foram avaliadas como terapia inicial para hipertensão grave (definida como pressão arterial diastólica grave ≥ 110 mmHg) num estudo

multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com controlo ativo, de 8 semanas e com braços paralelos. Foram escolhidos aleatoriamente um total de 697 doentes numa razão de 2:1 quer para irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg ou para irbesartan 150 mg com ajuste posológico sistemático (antes de avaliar a resposta à dose mais baixa) após uma semana para irbesartan/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg ou irbesartan 300 mg, respetivamente.

O estudo recrutou 58% de indivíduos do sexo masculino. A idade média dos doentes foi de 52,5 anos, 13% tinha idade ≥ 65 anos, e apenas 2% tinha idade ≥ 75 anos. Doze por cento (12%) dos doentes eram diabéticos, 34% tinham hiperlipidemia e a situação cardiovascular mais frequente era angina pectoris estável em 3,5% dos participantes.

O objetivo principal deste estudo foi comparar a proporção de doentes cuja pressão arterial diastólica grave foi controlada (pressão arterial diastólica grave < 90 mmHg) na 5ª semana de tratamento. Quarenta e sete por cento (47,2%) dos doentes a receber a associação atingiram pressão arterial diastólica grave < 90 mmHg, em comparação com 33,2% dos doentes a receber irbesartan ($p = 0,0005$). A pressão arterial basal média foi de aproximadamente 172/113 mmHg em cada grupo de tratamento e as diminuições de pressão arterial sistólica grave/ pressão arterial diastólica grave às 5 semanas foram 30,8/24,0 mmHg e 21,1/19,3 mmHg para o irbesartan/hidroclorotiazida e irbesartan, respetivamente ($p < 0,0001$).

Os tipos e as incidências de acontecimentos adversos notificados para os doentes tratados com a associação foram similares ao perfil de acontecimentos adversos para os doentes em monoterapia. Durante o período de tratamento de 8 semanas não foram notificados casos de síncope em qualquer dos grupos de tratamento. Houve 0,6% e 0% de doentes com hipotensão e 2,8% e 3,1% de doentes com tonturas como reações adversas notificadas nos grupos de associação e monoterapia, respetivamente.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA)

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Cancro da pele não-melanoma

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por

71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ($\geq 50\,000$ mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (*risk-set sampling strategy*)⁵. Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox. 100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de hidroclorotiazida e irbesartan não tem efeito sobre a farmacocinética de qualquer dos medicamentos.

Absorção

O irbesartan e a hidroclorotiazida são fármacos ativos por via oral e não requerem biotransformação para a sua atividade. Após a administração oral de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, a biodisponibilidade oral absoluta é de 60-80% para o irbesartan e de 50-80% para a hidroclorotiazida. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Após a administração oral, a concentração plasmática máxima para o irbesartan ocorre às 1,5 a 2 horas, e para a hidroclorotiazida ocorre às 1 a 2,5 horas.

Distribuição

A ligação do irbesartan às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%, com ligação desprezável aos componentes sanguíneos celulares. O volume de distribuição é de 53-93 litros. A ligação da hidroclorotiazida às proteínas plasmáticas é de 68% e o volume aparente de distribuição é de 0,83-1,14 l/kg.

Linearidade/não-linearidade

O irbesartan apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose para a gama de doses de 10 a 600 mg. Foi observado um aumento menos proporcional na absorção oral com doses superiores a 600 mg; o mecanismo para este efeito é desconhecido. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e 3,0-3,5 ml/min, respetivamente. A semivida de eliminação terminal do irbesartan é de 11-15 horas. As concentrações plasmáticas no estado estacionário são obtidas 3 dias após o início de um regime posológico de uma vez ao dia. Acumulação limitada de irbesartan ($< 20\%$) observa-se no plasma após doses diárias repetidas uma vez ao dia. Num estudo foram observadas concentrações plasmáticas de irbesartan ligeiramente mais altas em doentes hipertensos do sexo feminino. Contudo, não houve diferenças na semivida e na acumulação do irbesartan. Não é necessário o ajuste posológico nos doentes do sexo feminino. Os valores da AUC e da C_{\max} do irbesartan eram também ligeiramente mais elevados nos indivíduos idosos (≥ 65 anos) do que nos indivíduos jovens (18-40 anos). Contudo, a semivida terminal não foi alterada de modo significativo. Não é necessário o ajuste posológico na população idosa. A semivida plasmática média da hidroclorotiazida varia de 5-15 horas.

Biotransformação

Após a administração oral ou intravenosa do irbesartan marcado com ^{14}C , 80 a 85% da radioatividade plasmática circulante é atribuída ao irbesartan inalterado. O irbesartan é metabolizado pelo fígado por conjugação glucurónica e oxidação. O principal metabolito em circulação é o glucuronido de irbesartan (cerca de 6%). Estudos *in vitro* indicam que o irbesartan é oxidado primariamente pela enzima CYP2C9 do citocromo P450; a isoenzima CYP3A4 tem efeitos que são de desprezar.

Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou intravenosa do irbesartan marcado com ^{14}C , cerca de 20% da radioatividade é recuperada na urina e o restante nas fezes. Menos de 2% da dose é excretada na urina na forma

inalterada. A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é eliminada rapidamente pelo rim. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada em 24 horas na forma inalterada. A hidroclorotiazida atravessa a placenta, mas não a barreira hemato-encefálica, sendo eliminada pelo leite.

Insuficiência renal

Nos doentes com insuficiência renal ou em hemodiálise, os parâmetros farmacocinéticos do irbesartan não são alterados de modo significativo. O irbesartan não é removido por hemodiálise. Em doentes com depuração de creatinina < 20 ml/min foi referido que a semivida de eliminação da hidroclorotiazida aumenta para 21 horas.

Insuficiência hepática

Em doentes com cirrose ligeira a moderada, os parâmetros farmacocinéticos do irbesartan não são alterados de modo significativo. Não foram conduzidos estudos em doentes com insuficiência hepática grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Irbesartan/hidroclorotiazida

A toxicidade potencial da associação irbesartan/hidroclorotiazida após administração oral foi avaliada em ratos e macacos em estudos com a duração de 6 meses. Não se observaram dados toxicológicos importantes para o uso terapêutico no ser humano.

As seguintes alterações, observadas em ratos e macacos que receberam a associação irbesartan/hidroclorotiazida nas doses de 10/10 e 90/90 mg/kg/dia, foram observadas também com cada um dos dois medicamentos em monoterapia e/ou foram secundárias às reduções na pressão arterial (não se observaram interações toxicológicas importantes):

- alterações renais, caracterizadas por aumentos ligeiros da ureia e creatinina séricas e hiperplasia/hipertrofia do aparelho justaglomerular, que são uma consequência direta da interação do irbesartan com o sistema renina-angiotensina;
- reduções ligeiras nos parâmetros eritrocitários (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito);
- alteração da cor do estômago, úlceras e necrose focal da mucosa gástrica foram observados nalguns ratos no estudo de toxicidade de 6 meses com as doses de 90 mg/kg/dia de irbesartan, 90 mg/kg/dia de hidroclorotiazida e 10/10 mg/kg/dia de irbesartan/hidroclorotiazida. Estas lesões não foram observadas em macacos;
- redução dos níveis séricos do potássio devido à hidroclorotiazida, que em parte foi prevenida quando a hidroclorotiazida foi administrada em combinação com o irbesartan.

A maior parte dos efeitos acima mencionados parece ser devida à atividade farmacológica do irbesartan (bloqueio da inibição da libertação da renina induzida pela angiotensina-II, com estimulação das células produtoras de renina), ocorrendo também com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Estas observações parecem não ter qualquer relevância para o uso das doses terapêuticas de irbesartan/hidroclorotiazida em humanos.

Não foram observados efeitos teratogénicos em ratos que receberam irbesartan e hidroclorotiazida em combinação com doses que produziram toxicidade materna. O efeito da combinação irbesartan/hidroclorotiazida na fertilidade não foi avaliado em estudos animais uma vez que não há evidência de efeitos adversos na fertilidade em animais ou em humanos com o irbesartan ou a hidroclorotiazida em monoterapia. Contudo, outro antagonista da angiotensina-II afetou os parâmetros de fertilidade em estudos animais em monoterapia. Estes factos foram também observados com doses mais baixas desse antagonista da angiotensina-II quando administrado em combinação com a hidroclorotiazida.

Não há evidência de mutagenicidade ou clastogenicidade com a combinação irbesartan/hidroclorotiazida. O potencial carcinogénico do irbesartan e hidroclorotiazida em combinação não foi avaliado em estudos animais.

Irbesartan

Não há evidência de toxicidade sistêmica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Nos estudos de segurança não clínica, doses elevadas de irbesartan (≥ 250 mg/kg/dia em ratos e ≥ 100 mg/kg/dia em macacos) causaram uma redução nos parâmetros relacionados com os glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito). Em doses muito elevadas (≥ 500 mg/kg/dia) o irbesartan induziu alterações degenerativas nos rins (tais como nefrite intersticial, distensão tubular, túbulos basófilos, concentrações plasmáticas elevadas da ureia e creatinina) no rato e no macaco que são consideradas secundárias aos efeitos hipotensivos do medicamento o que conduz a perfusão renal diminuída. Além disso, o irbesartan induziu hiperplasia/hipertrofia das células justa-glomerulares (em ratos com ≥ 90 mg/kg/dia e em macacos com ≥ 10 mg/kg/dia). Todas estas alterações foram consideradas como sendo causadas pela ação farmacológica do irbesartan. Para as doses terapêuticas de irbesartan no homem, a hiperplasia/hipertrofia das células justa-glomerulares renais não parece ter qualquer significado.

Não há evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

Nos estudos em ratos machos e fêmeas a fertilidade e o desempenho reprodutivo não foram afetados, mesmo para doses orais de irbesartan que causaram alguma toxicidade parental (desde 50 a 650 mg/kg/dia), incluindo mortalidade para a dose mais elevada. Não foram observados efeitos significativos no número de corpos lúteos, implantes ou fetos vivos. O irbesartan não afetou a sobrevivência, o desenvolvimento ou a reprodução da descendência. Estudos em animais indicam que o irbesartan marcado radioativamente é detetado em fetos de rato e coelho. O irbesartan é excretado no leite de ratos lactantes.

Estudos animais com o irbesartan mostraram efeitos tóxicos transitórios (cavitação pélvica renal aumentada, hidroureter ou edema subcutâneo) em fetos de rato, os quais resolveram após o nascimento. No coelho foi observado aborto ou reabsorção precoce com doses que provocavam toxicidade materna significativa, incluindo morte. Não foram observados efeitos teratogênicos no rato e no coelho.

Hidroclorotiazida

Em alguns modelos experimentais foram evidenciados efeitos genotóxicos ou carcinogênicos equívocos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Amido pré-gelificado
Sílica coloidal hidratada
Estearato de magnésio
Óxidos de ferro vermelho e amarelo

Revestimento por película:

Lactose mono-hidratada
Hipromelose
Dióxido de titânio
Macrogol 3350
Óxidos de ferro vermelho e preto

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 14 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 28 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 30 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 56 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 84 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 90 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 98 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 56 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters para dose unitária, perfurados, de PVC/PVDC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

República Checa

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/377/023-028

EU/1/06/377/033-034

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 19 janeiro 2007

Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 27 fevereiro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
França

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
França

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric, km. 63.09)
Riells i Viabrea, 17404 Girona
Espanha

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPSs)

Os requisitos para submissão de RPSs para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE, e qualquer atualização subsequente publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do Risco (PGR)

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da agência Europeia de Medicamentos;

- Sempre que o sistema de gestão de risco for modificado, especialmente como resultado da recepção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização de risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg comprimidos
irbesartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém: 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: também contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos
28 comprimidos
56 comprimidos
56 x 1 comprimidos
98 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/377/001 - 14 comprimidos
EU/1/06/377/002 - 28 comprimidos
EU/1/06/377/003 - 56 comprimidos
EU/1/06/377/004 - 56 x 1 comprimidos
EU/1/06/377/005 - 98 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg comprimidos
irbesartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

14-28-56-98 comprimidos:

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sáb
Dom

56 x 1 comprimidos:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg comprimidos
irbesartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém: 300 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: também contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos
28 comprimidos
56 comprimidos
56 x 1 comprimidos
98 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/377/006 - 14 comprimidos
EU/1/06/377/007 - 28 comprimidos
EU/1/06/377/008 - 56 comprimidos
EU/1/06/377/009 - 56 x 1 comprimidos
EU/1/06/377/010 - 98 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg comprimidos
irbesartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

14-28-56-98 comprimidos:

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

56 x 1 comprimidos:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém: 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: também contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
56 x 1 comprimidos
84 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/377/011 - 14 comprimidos
EU/1/06/377/012 - 28 comprimidos
EU/1/06/377/029 - 30 comprimidos
EU/1/06/377/013 - 56 comprimidos
EU/1/06/377/014 - 56 x 1 comprimidos
EU/1/06/377/015 - 84 comprimidos
EU/1/06/377/030 - 90 comprimidos
EU/1/06/377/016 - 98 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg comprimidos
irbesartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

14-28-56-84-98 comprimidos:

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

30 - 56 x 1 - 90 comprimidos:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém: 300 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: também contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
56 x 1 comprimidos
84 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/377/017 - 14 comprimidos
EU/1/06/377/018 - 28 comprimidos
EU/1/06/377/031 - 30 comprimidos
EU/1/06/377/019 - 56 comprimidos
EU/1/06/377/020 - 56 x 1 comprimidos
EU/1/06/377/021 - 84 comprimidos
EU/1/06/377/032 - 90 comprimidos
EU/1/06/377/022 - 98 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg comprimidos
irbesartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

14-28-56-84-98 comprimidos:

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

30 - 56 x 1 - 90 comprimidos:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém: 300 mg de irbesartan e 25 mg de hidroclorotiazida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: também contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
56 x 1 comprimidos
84 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/377/023 - 14 comprimidos
EU/1/06/377/024 - 28 comprimidos
EU/1/06/377/033 - 30 comprimidos
EU/1/06/377/025 - 56 comprimidos
EU/1/06/377/026 - 56 x 1 comprimidos
EU/1/06/377/027 - 84 comprimidos
EU/1/06/377/034 - 90 comprimidos
EU/1/06/377/028 - 98 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg comprimidos
irbesartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

14-28-56-84-98 comprimidos:

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

30 - 56 x 1 - 90 comprimidos:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg comprimidos
irbesartan/hidroclorotiazida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Como tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e para que é utilizado

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é uma associação de duas substâncias ativas, irbesartan e hidroclorotiazida.

O irbesartan pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como antagonistas dos recetores da angiotensina-II. A angiotensina-II é uma substância produzida no organismo que se liga a recetores nos vasos sanguíneos, provocando o seu estreitamento, o que conduz ao aumento da pressão arterial. O irbesartan impede a ligação da angiotensina-II a estes recetores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixe.

A hidroclorotiazida é uma substância de um grupo de medicamentos (denominados diuréticos tiazídicos) que causam o aumento da eliminação da urina e como tal a redução da pressão arterial.

As duas substâncias ativas o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva atuam em conjunto para reduzir a pressão arterial mais do que se cada uma delas fosse administrada isoladamente.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é usado para tratar a pressão arterial elevada quando o tratamento apenas com irbesartan, ou apenas com hidroclorotiazida, não controlou de forma adequada a sua pressão arterial.

2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva:

- se tem **alergia** ao irbesartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem **alergia** à hidroclorotiazida ou a outros medicamentos derivados da sulfonamida
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva no início da gravidez - ver secção Gravidez)
- se tem **problemas renais** ou **hepáticos graves**
- se tem **difficuldade em urinar**
- se o seu médico informou que tem **valores persistentemente elevados de cálcio ou valores baixos de potássio no sangue**
- se tem **diabetes ou função renal** diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e **se alguma das seguintes situações se aplicar a si:**

- se tiver **vômitos ou diarreia prolongados**
- se sofrer de **problemas nos rins** ou se tiver um **transplante renal**
- se sofrer de **problemas de coração**
- se sofrer de **problemas de fígado**
- se sofrer de **diabetes**
- se desenvolver **baixos níveis de açúcar no sangue** (os sintomas podem incluir sudorese, fraqueza, fome, tonturas, tremores, dor de cabeça, rubor ou palidez, dormência, batimento cardíaco acelerado), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes.
- se sofrer de **lúpus eritematoso** (também conhecido como lúpus ou LSE)
- se sofrer de **aldosteronismo primário** (uma condição relacionada com a elevada produção da hormona aldosterona, que causa retenção de sódio e, consequentemente, um aumento na pressão sanguínea)
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
 - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
 - aliscireno.
- caso tenha tido **cancro da pele ou se desenvolver uma lesão cutânea inesperada** durante o tratamento. O tratamento com hidroclorotiazida, no caso particular da utilização de doses elevadas a longo prazo, pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma). Proteja a sua pele contra a exposição solar e a radiação ultravioleta, enquanto estiver a tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- se já teve problemas respiratórios ou pulmonares (incluindo inflamação ou líquido nos pulmões) após a toma de hidroclorotiazida. Se desenvolver qualquer falta de ar grave ou dificuldade em respirar após tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, procure assistência médica imediatamente.

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

Ver também a informação sob o título “Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

Deve também informar o seu médico:

- se estiver a fazer uma **dieta com restrição de sal**
- se tiver alguns sintomas tais como **sede invulgar, boca seca, fraqueza geral, sonolência, dores musculares ou câibras, náuseas, vômitos ou batimento do coração anormalmente acelerado**, o que pode indicar um efeito excessivo da hidroclorotiazida (contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- se experimentar uma maior **sensibilidade da pele ao sol** com sintomas de queimadura solar (como seja vermelhidão, comichão, inchaço, bolhas) ocorrendo mais depressa do que o normal
- se **vai ser submetido a uma operação** (cirurgia) ou **se lhe vão ser administrados anestésicos**
- se sentir uma **diminuição na visão ou dor ocular em um ou em ambos os olhos** enquanto toma Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Estes podem ser sintomas de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou um aumento da pressão no olho (glaucoma) e podem ocorrer dentro de horas até semanas depois de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Se não for tratada, pode levar a perda permanente da visão. Se já teve alergia à penicilina ou à sulfonamida, pode estar sujeito a um maior risco de desenvolver esta condição. Deve interromper o tratamento com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e contactar rapidamente o seu médico.

A hidroclorotiazida contida neste medicamento pode produzir um resultado positivo no teste de controlo anti-doping.

Fale com o seu médico se sentir dor abdominal, náuseas, vômitos ou diarreia após tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. O seu médico decidirá sobre a continuação do tratamento. Não deixe de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva por iniciativa própria.

Crianças e adolescentes

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser administrado a crianças e adolescentes (menos de 18 anos).

Outros medicamentos e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os diuréticos, como a hidroclorotiazida contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, podem ter um efeito noutros medicamentos. As preparações que contêm lítio não devem ser tomadas com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sem uma rigorosa vigilância médica.

O seu médico pode precisar de alterar a dose e/ou tomar outras precauções:

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” e “Advertências e precauções”).

Poderá necessitar de fazer algumas verificações ao sangue caso tome:

- suplementos de potássio
- substitutos de sal contendo potássio
- medicamentos poupadores de potássio ou outros diuréticos
- alguns laxantes
- medicamentos para o tratamento da gota
- suplementos terapêuticos de vitamina D
- medicamentos para o controlo do ritmo cardíaco
- medicamentos para a diabetes (agentes orais, como a repaglinida, ou insulinas)
- carbamazepina (um medicamento para o tratamento da epilepsia).

É também importante que informe o seu médico se está a tomar outros medicamentos para reduzir a pressão arterial, esteroides, medicamentos para tratamento do cancro, analgésicos, medicamentos para a artrite, ou resinas de colestiramina e colestipol para baixar o colesterol no sangue.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com alimentos e bebidas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser tomado com ou sem alimentos.

Devido à hidroclorotiazida contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, se ingerir álcool durante o tratamento com este medicamento, poderá ter uma sensação aumentada de tonturas quando estiver de pé, particularmente quando passar da posição sentada para a posição vertical.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado em mães a amamentar,

especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva afete a sua capacidade de conduzir ou usar máquinas. Contudo, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento da hipertensão. Se sentir estes efeitos, fale com o seu médico antes de tentar conduzir ou utilizar máquinas.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém sódio. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

3. Como tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico.. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Posologia

A dose recomendada de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é de um ou dois comprimidos por dia. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva será geralmente prescrito pelo médico quando o tratamento prévio não reduziu suficientemente a sua pressão arterial. O seu médico dar-lhe-á as instruções de como deve mudar do tratamento anterior para o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Modo de administração

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva destina-se à **via oral**. Engula os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva até que o seu médico lhe dê outra indicação.

O efeito máximo da redução da pressão arterial obtém-se 6 a 8 semanas após o início do tratamento.

Crianças não devem tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 18 anos. Se uma criança engolir alguns comprimidos, deve contactar o médico imediatamente.

Se tomar mais Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do que deveria

Se, acidentalmente, tomar demasiados comprimidos, contacte o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Se, acidentalmente, falhou uma dose, então tome a dose seguinte como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns destes efeitos podem ser graves e requerer cuidados médicos.

Foram notificados casos raros de reações cutâneas alérgicas (erupção cutânea, urticária), assim como inchaço localizado da face, lábios e/ou língua em doentes a tomar irbesartan. **Se tiver algum dos sintomas acima referidos, ou se tiver dificuldade em respirar**, pare de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e contacte o médico imediatamente.

A frequência dos efeitos adversos listados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

Muito raros: podem afetar até 1 em 10.000 pessoas

Os efeitos indesejáveis notificados em ensaios clínicos em doentes tratados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foram:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- náuseas/vómitos
- alteração da frequência urinária
- fadiga
- tonturas (incluindo quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição vertical)
- as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (creatina cinase) aumentados ou níveis de substâncias que avaliam a função renal (azoto ureico sérico, creatinina) aumentados.

Se algum destes efeitos indesejáveis lhe causar problemas, fale com o seu médico.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- diarreia
- pressão arterial baixa
- desmaio
- ritmo cardíaco rápido
- vermelhidão
- inchaço
- disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual)
- as análises ao sangue podem mostrar níveis séricos de potássio e de sódio diminuídos.

Se algum destes efeitos indesejáveis lhe causar problemas, fale com o seu médico.

Efeitos indesejáveis notificados desde o início da comercialização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva

Desde a comercialização de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foram notificados alguns efeitos indesejáveis. Os efeitos indesejáveis em que a frequência não é conhecida são: dor de cabeça, zumbidos, tosse, alteração do paladar, indigestão, dor nas articulações e nos músculos, alteração da função hepática e compromisso dos rins, níveis séricos de potássio aumentados e reações alérgicas, tais como erupção cutânea, urticária, inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta. Foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos).

Tal como acontece para qualquer combinação de duas substâncias ativas, não podem ser excluídos os efeitos indesejáveis associados a cada um dos componentes.

Efeitos indesejáveis associados apenas com o irbesartan

Para além dos efeitos indesejáveis acima listados, foram também reportadas dor no peito, reações alérgicas graves (choque anafilático), diminuição do número de células vermelhas no sangue (anemia – os sintomas podem incluir cansaço, dor de cabeça, ter falta de ar durante o exercício físico, tonturas e ar pálido) e diminuição do número de plaquetas (uma célula sanguínea essencial para a coagulação do sangue) e baixos níveis de açúcar no sangue.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- angioedema intestinal: um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia

Efeitos indesejáveis associados apenas com a hidroclorotiazida

Perda de apetite; irritação gástrica; câibras gástricas; obstipação; icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos); inflamação do pâncreas caracterizada por dor grave na região superior do estômago, frequentemente com náuseas e vômitos; perturbações do sono; depressão; visão turva; falta de glóbulos brancos, o que pode resultar em infecções frequentes, febre; diminuição do número de plaquetas (uma célula sanguínea essencial para a coagulação do sangue), diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia) caracterizada por cansaço, cefaleias, falta de ar durante o exercício, tonturas e palidez; doença nos rins; problemas nos pulmões incluindo pneumonia ou formação de fluido nos pulmões; aumento da sensibilidade da pele ao sol; inflamação dos vasos sanguíneos; uma doença de pele caracterizada pela descamação da pele em todo o corpo; lúpus eritematoso cutâneo, que é identificado por uma erupção cutânea que pode aparecer na face, pescoço e couro cabeludo; reações alérgicas; fraqueza e espasmo muscular; ritmo cardíaco alterado; redução da pressão arterial baixa após uma alteração na postura corporal; inchaço das glândulas salivares; níveis de açúcar no sangue elevados; açúcar na urina; aumentos de alguns tipos de gordura no sangue; níveis de ácido úrico no sangue elevados, podendo causar gota.

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- insuficiência respiratória aguda (os sinais incluem falta de ar grave, febre, fraqueza e confusão).

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): Cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma); diminuição da visão ou dor nos olhos devido a pressão elevada (possíveis sinais de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou glaucoma agudo de ângulo fechado.

Sabe-se que os efeitos indesejáveis associados à hidroclorotiazida podem aumentar com doses superiores de hidroclorotiazida.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações**Qual a composição de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

- As substâncias ativas são o irbesartan e a hidroclorotiazida. Cada comprimido de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg contém 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, croscarmellose sódica, lactose monohidratada, estearato de magnésio, sílica coloidal hidratada, amido de milho pré-gelificado, óxidos

de ferro vermelho e amarelo (E172). Por favor ver a secção 2 “Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém lactose”.

Qual o aspeto de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg são cor de pêssego, biconvexos, ovais, com um coração marcado num lado e o número 2775 marcado no outro lado.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg comprimidos é fornecido em embalagens de blister de 14, 28, 56 ou 98 comprimidos. Estão também disponíveis embalagens blister de dose unitária de 56 x 1 comprimido para dispensa no hospital.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

Fabricante

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
França

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS,
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS,
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS,
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS,
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg comprimidos
irbesartan/hidroclorotiazida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Como tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e para que é utilizado

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é uma associação de duas substâncias ativas, irbesartan e hidroclorotiazida.

O irbesartan pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como antagonistas dos recetores da angiotensina-II. A angiotensina-II é uma substância produzida no organismo que se liga a recetores nos vasos sanguíneos, provocando o seu estreitamento, o que conduz ao aumento da pressão arterial. O irbesartan impede a ligação da angiotensina-II a estes recetores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixe.

A hidroclorotiazida é uma substância de um grupo de medicamentos (denominados diuréticos tiazídicos) que causam o aumento da eliminação da urina e como tal a redução da pressão arterial.

As duas substâncias ativas o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva atuam em conjunto para reduzir a pressão arterial mais do que se cada uma delas fosse administrada isoladamente.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é usado para tratar a pressão arterial elevada quando o tratamento apenas com irbesartan, ou apenas com hidroclorotiazida, não controlou de forma adequada a sua pressão arterial.

2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva:

- se tem **alergia** ao irbesartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem **alergia** à hidroclorotiazida ou a outros medicamentos derivados da sulfonamida
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva no início da gravidez - ver secção Gravidez)
- se tem **problemas renais** ou **hepáticos graves**
- se tem **difficuldade em urinar**
- se o seu médico informou que tem **valores persistentemente elevados de cálcio ou valores baixos de potássio no sangue**
- se tem **diabetes ou função renal** diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e **se alguma das seguintes situações se aplicar a si:**

- se tiver **vômitos ou diarreia prolongados**
- se sofrer de **problemas nos rins** ou se tiver um **transplante renal**
- se sofrer de **problemas de coração**
- se sofrer de **problemas de fígado**
- se sofrer de **diabetes**
- se desenvolver **baixos níveis de açúcar no sangue** (os sintomas podem incluir sudorese, fraqueza, fome, tonturas, tremores, dor de cabeça, rubor ou palidez, dormência, batimento cardíaco acelerado), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes
- se sofrer de **lúpus eritematoso** (também conhecido como lúpus ou LSE)
- se sofrer de **aldosteronismo primário** (uma condição relacionada com a elevada produção da hormona aldosterona, que causa retenção de sódio e, consequentemente, um aumento na pressão sanguínea)
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
 - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
 - aliscireno.
- caso tenha tido **cancro da pele ou se desenvolver uma lesão cutânea inesperada** durante o tratamento. O tratamento com hidroclorotiazida, no caso particular da utilização de doses elevadas a longo prazo, pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma). Proteja a sua pele contra a exposição solar e a radiação ultravioleta, enquanto estiver a tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- e já teve problemas respiratórios ou pulmonares (incluindo inflamação ou líquido nos pulmões) após a toma de hidroclorotiazida. Se desenvolver qualquer falta de ar grave ou dificuldade em respirar após tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, procure assistência médica imediatamente.

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

Ver também a informação sob o título “Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

Deve também informar o seu médico:

- se estiver a fazer uma **dieta com restrição de sal**
- se tiver alguns sintomas tais como **sede invulgar, boca seca, fraqueza geral, sonolência, dores musculares ou câibras, náuseas, vômitos ou batimento do coração anormalmente acelerado**, o que pode indicar um efeito excessivo da hidroclorotiazida (contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- se experimentar uma maior **sensibilidade da pele ao sol** com sintomas de queimadura solar (como seja vermelhidão, comichão, inchaço, bolhas) ocorrendo mais depressa do que o normal
- se **vai ser submetido a uma operação** (cirurgia) ou **se lhe vão ser administrados anestésicos**
- se sentir uma **diminuição na visão ou dor ocular em um ou em ambos os olhos** enquanto toma Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Estes podem ser sintomas de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou um aumento da pressão no olho (glaucoma) e podem ocorrer dentro de horas até semanas depois de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Se não for tratada, pode levar a perda permanente da visão. Se já teve alergia à penicilina ou à sulfonamida, pode estar sujeito a um maior risco de desenvolver esta condição. Deve interromper o tratamento com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e contactar rapidamente o seu médico.

A hidroclorotiazida contida neste medicamento pode produzir um resultado positivo no teste de controlo anti-doping.

Fale com o seu médico se sentir dor abdominal, náuseas, vômitos ou diarreia após tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. O seu médico decidirá sobre a continuação do tratamento. Não deixe de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva por iniciativa própria.

Crianças e adolescentes

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser administrado a crianças e adolescentes (menos de 18 anos).

Outros medicamentos e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os diuréticos, como a hidroclorotiazida contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, podem ter um efeito noutros medicamentos. As preparações que contêm lítio não devem ser tomadas com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sem uma rigorosa vigilância médica.

O seu médico pode precisar de alterar a dose e/ou tomar outras precauções:

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” e “Advertências e precauções”).

Poderá necessitar de fazer algumas verificações ao sangue caso tome:

- suplementos de potássio
- substitutos de sal contendo potássio
- medicamentos poupadores de potássio ou outros diuréticos
- alguns laxantes
- medicamentos para o tratamento da gota
- suplementos terapêuticos de vitamina D
- medicamentos para o controlo do ritmo cardíaco
- medicamentos para a diabetes (agentes orais, como a repaglinida, ou insulinas)
- carbamazepina (um medicamento para o tratamento da epilepsia)

É também importante que informe o seu médico se está a tomar outros medicamentos para reduzir a pressão arterial, esteroides, medicamentos para tratamento do cancro, analgésicos, medicamentos para a artrite, ou resinas de colestiramina e colestipol para baixar o colesterol no sangue.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com alimentos e bebidas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser tomado com ou sem alimentos.

Devido à hidroclorotiazida contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, se ingerir álcool durante o tratamento com este medicamento, poderá ter uma sensação aumentada de tonturas quando estiver de pé, particularmente quando passar da posição sentada para a posição vertical.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado em mães a amamentar,

especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva afete a sua capacidade de conduzir ou usar máquinas. Contudo, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento da hipertensão. Se sentir estes efeitos, fale com o seu médico antes de tentar conduzir ou utilizar máquinas.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém sódio. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

3. Como tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Posologia

A dose recomendada de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é de um comprimido por dia. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva será geralmente prescrito pelo médico quando o tratamento prévio não reduziu suficientemente a sua pressão arterial. O seu médico dar-lhe-á as instruções de como deve mudar do tratamento anterior para o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Modo de administração

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva destina-se à **via oral**. Engula os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva até que o seu médico lhe dê outra indicação.

O efeito máximo da redução da pressão arterial obtém-se 6 a 8 semanas após o início do tratamento.

Crianças não devem tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 18 anos. Se uma criança engolir alguns comprimidos, deve contactar o médico imediatamente.

Se tomar mais Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do que deveria

Se, acidentalmente, tomar demasiados comprimidos, contacte o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Se, acidentalmente, falhou uma dose, então tome a dose seguinte como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns destes efeitos podem ser graves e requerer cuidados médicos.

Foram notificados casos raros de reações cutâneas alérgicas (erupção cutânea, urticária), assim como inchaço localizado da face, lábios e/ou língua em doentes a tomar irbesartan. **Se tiver algum dos sintomas acima referidos, ou se tiver dificuldade em respirar**, pare de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e contacte o médico imediatamente.

A frequência dos efeitos adversos listados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

Muito raros: podem afetar até 1 em 10.000 pessoas

Os efeitos indesejáveis notificados em ensaios clínicos em doentes tratados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foram:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- náuseas/vómitos
- alteração da frequência urinária
- fadiga
- tonturas (incluindo quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição vertical)
- as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (creatina cinase) aumentados ou níveis de substâncias que avaliam a função renal (azoto ureico sérico, creatinina) aumentados.

Se algum destes efeitos indesejáveis lhe causar problemas, fale com o seu médico.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- diarreia
- pressão arterial baixa
- desmaio
- ritmo cardíaco rápido
- vermelhidão
- inchaço
- disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual)
- as análises ao sangue podem mostrar níveis séricos de potássio e de sódio diminuídos.

Se algum destes efeitos indesejáveis lhe causar problemas, fale com o seu médico.

Efeitos indesejáveis notificados desde o início da comercialização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva

Desde a comercialização de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foram notificados alguns efeitos indesejáveis. Os efeitos indesejáveis em que a frequência não é conhecida são: dor de cabeça, zumbidos, tosse, alteração do paladar, indigestão, dor nas articulações e nos músculos, alteração da função hepática e compromisso dos rins, níveis séricos de potássio aumentados e reações alérgicas, tais como erupção cutânea, urticária, inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta. Foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos).

Tal como acontece para qualquer combinação de duas substâncias ativas, não podem ser excluídos os efeitos indesejáveis associados a cada um dos componentes.

Efeitos indesejáveis associados apenas com o irbesartan

Para além dos efeitos indesejáveis acima listados, foram também reportadas dor no peito, reações alérgicas graves (choque anafilático), diminuição do número de células vermelhas no sangue (anemia – os sintomas podem incluir cansaço, dor de cabeça, ter falta de ar durante o exercício físico, tonturas e ar pálido) e diminuição do número de plaquetas (uma célula sanguínea essencial para a coagulação do sangue) e baixos níveis de açúcar no sangue.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- angioedema intestinal: um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia

Efeitos indesejáveis associados apenas com a hidroclorotiazida

Perda de apetite; irritação gástrica; câibras gástricas; obstipação; icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos); inflamação do pâncreas caracterizada por dor grave na região superior do estômago, frequentemente com náuseas e vômitos; perturbações do sono; depressão; visão turva; falta de glóbulos brancos, o que pode resultar em infecções frequentes, febre; diminuição do número de plaquetas (uma célula sanguínea essencial para a coagulação do sangue), diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia) caracterizada por cansaço, cefaleias, falta de ar durante o exercício, tonturas e palidez; doença nos rins; problemas nos pulmões incluindo pneumonia ou formação de fluido nos pulmões; aumento da sensibilidade da pele ao sol; inflamação dos vasos sanguíneos; uma doença de pele caracterizada pela descamação da pele em todo o corpo; lúpus eritematoso cutâneo, que é identificado por uma erupção cutânea que pode aparecer na face, pescoço e couro cabeludo; reações alérgicas; fraqueza e espasmo muscular; ritmo cardíaco alterado; redução da pressão arterial baixa após uma alteração na postura corporal; inchaço das glândulas salivares; níveis de açúcar no sangue elevados; açúcar na urina; aumentos de alguns tipos de gordura no sangue; níveis de ácido úrico no sangue elevados, podendo causar gota.

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- insuficiência respiratória aguda (os sinais incluem falta de ar grave, febre, fraqueza e confusão).

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): Cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma); diminuição da visão ou dor nos olhos devido a pressão elevada (possíveis sinais de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou glaucoma agudo de ângulo fechado).

Sabe-se que os efeitos indesejáveis associados à hidroclorotiazida podem aumentar com doses superiores de hidroclorotiazida.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- As substâncias ativas são o irbesartan e a hidroclorotiazida. Cada comprimido de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg contém 300 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose monohidratada, estearato de magnésio, sílica coloidal hidratada, amido de milho pré-gelificado, óxidos

de ferro vermelho e amarelo (E172). Por favor ver a secção 2 “Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém lactose”.

Qual o aspeto de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg são cor de pêssego, biconvexos, ovais, com um coração marcado num lado e o número 2776 marcado no outro lado.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg comprimidos é fornecido em embalagens de blister de 14, 28, 56 ou 98 comprimidos. Estão também disponíveis embalagens blister de dose unitária de 56 x 1 comprimido para dispensa no hospital.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

Fabricante

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
França

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan / hidroclorotiazida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Como tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e para que é utilizado

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é uma associação de duas substâncias ativas, irbesartan e hidroclorotiazida.

O irbesartan pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como antagonistas dos recetores da angiotensina-II. A angiotensina-II é uma substância produzida no organismo que se liga a recetores nos vasos sanguíneos, provocando o seu estreitamento, o que conduz ao aumento da pressão arterial. O irbesartan impede a ligação da angiotensina-II a estes recetores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixe.

A hidroclorotiazida é uma substância de um grupo de medicamentos (denominados diuréticos tiazídicos) que causam o aumento da eliminação da urina e como tal a redução da pressão arterial. As duas substâncias ativas no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva atuam em conjunto para reduzir a pressão arterial, mais do que se cada uma delas fosse administrada isoladamente.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é usado para tratar a pressão arterial elevada quando o tratamento apenas com irbesartan, ou apenas com hidroclorotiazida, não controlou de forma adequada a sua pressão arterial.

2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva:

- se tem **alergia** ao irbesartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem **alergia** à hidroclorotiazida ou a outros medicamentos derivados da sulfonamida
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva no início da gravidez - ver secção Gravidez)
- se tem **problemas renais** ou **hepáticos graves**
- se tem **dificuldade em urinar**
- se o seu médico informou que tem **valores persistentemente elevados de cálcio ou valores baixos de potássio no sangue**
- se tem **diabetes ou função renal** diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e **se alguma das seguintes situações se aplicar a si:**

- se tiver **vômitos ou diarreia prolongados**
- se sofrer de **problemas nos rins** ou se tiver um **transplante renal**
- se sofrer de **problemas de coração**
- se sofrer de **problemas de fígado**
- se sofrer de **diabetes**
- se desenvolver **baixos níveis de açúcar no sangue** (os sintomas podem incluir sudorese, fraqueza, fome, tonturas, tremores, dor de cabeça, rubor ou palidez, dormência, batimento cardíaco acelerado), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes.
- se sofrer de **lúpus eritematoso** (também conhecido como lúpus ou LSE)
- se sofrer de **aldosteronismo primário** (uma condição relacionada com a elevada produção da hormona aldosterona, que causa retenção de sódio e, consequentemente, um aumento na pressão sanguínea)
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
 - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
 - aliscireno.
- caso tenha tido **cancro da pele ou se desenvolver uma lesão cutânea inesperada** durante o tratamento. O tratamento com hidroclorotiazida, no caso particular da utilização de doses elevadas a longo prazo, pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma). Proteja a sua pele contra a exposição solar e a radiação ultravioleta, enquanto estiver a Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- se já teve problemas respiratórios ou pulmonares (incluindo inflamação ou líquido nos pulmões) após a toma de hidroclorotiazida. Se desenvolver qualquer falta de ar grave ou dificuldade em respirar após tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, procure assistência médica imediatamente.

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

Ver também a informação sob o título “Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

Deve também informar o seu médico:

- se estiver a fazer uma **dieta com restrição de sal**
- se tiver alguns sintomas tais como **sede invulgar, boca seca, fraqueza geral, sonolência, dores musculares ou câibras, náuseas, vômitos ou batimento do coração anormalmente acelerado**, o que pode indicar um efeito excessivo da hidroclorotiazida (contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- se experimentar uma maior **sensibilidade da pele ao sol** com sintomas de queimadura solar (como seja vermelhidão, comichão, inchaço, bolhas) ocorrendo mais depressa do que o normal
- se **vai ser submetido a uma operação** (cirurgia) ou **se lhe vão ser administrados anestésicos**
- se sentir uma **diminuição na visão ou dor ocular em um ou em ambos os olhos** enquanto toma Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Estes podem ser sintomas de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou um aumento da pressão no olho (glaucoma) e podem ocorrer dentro de horas até semanas depois de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Se não for tratada, pode levar a perda permanente da visão. Se já teve alergia à penicilina ou à sulfonamida, pode estar sujeito a um maior risco de desenvolver esta condição. Deve interromper o tratamento com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e contactar rapidamente o seu médico.

A hidroclorotiazida contida neste medicamento pode produzir um resultado positivo no teste de controlo anti-doping.

Fale com o seu médico se sentir dor abdominal, náuseas, vômitos ou diarreia após tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. O seu médico decidirá sobre a continuação do tratamento. Não deixe de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva por iniciativa própria.

Crianças e adolescentes

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser administrado a crianças e adolescentes (menos de 18 anos).

Outros medicamentos e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os diuréticos, como a hidroclorotiazida contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, podem ter um efeito noutros medicamentos. As preparações que contêm lítio não devem ser tomadas com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sem uma rigorosa vigilância médica.

O seu médico pode precisar de alterar a dose e/ou tomar outras precauções:

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” e “Advertências e precauções”).

Poderá necessitar de fazer algumas verificações ao sangue caso tome:

- suplementos de potássio
- substitutos de sal contendo potássio
- medicamentos poupadores de potássio ou outros diuréticos
- alguns laxantes
- medicamentos para o tratamento da gota
- suplementos terapêuticos de vitamina D
- medicamentos para o controlo do ritmo cardíaco
- medicamentos para a diabetes (agentes orais, como a repaglinida, ou insulinas)
- carbamazepina (um medicamento para o tratamento da epilepsia)

É também importante que informe o seu médico se está a tomar outros medicamentos para reduzir a pressão arterial, esteroides, medicamentos para tratamento do cancro, analgésicos, medicamentos para a artrite, ou resinas de colestiramina e colestipol para baixar o colesterol no sangue.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com alimentos e bebidas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser tomado com ou sem alimentos.

Devido à hidroclorotiazida contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, se ingerir álcool durante o tratamento com este medicamento, poderá ter uma sensação aumentada de tonturas quando estiver de pé, particularmente quando passar da posição sentada para a posição vertical.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhará-a a interromper Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado em mães a amamentar,

especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva afete a sua capacidade de conduzir ou usar máquinas. Contudo, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento da hipertensão. Se sentir estes efeitos, fale com o seu médico antes de tentar conduzir ou utilizar máquinas.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém sódio. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

3. Como tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Posologia

A dose recomendada de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é de um ou dois comprimidos por dia. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva será geralmente prescrito pelo médico quando o tratamento prévio não reduziu suficientemente a sua pressão arterial. O seu médico dar-lhe-á as instruções de como deve mudar do tratamento anterior para o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Modo de administração

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva destina-se à **via oral**. Engula os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva até que o seu médico lhe dê outra indicação.

O efeito máximo da redução da pressão arterial obtém-se 6 a 8 semanas após o início do tratamento.

Crianças não devem tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 18 anos. Se uma criança engolir alguns comprimidos, deve contactar o médico imediatamente.

Se tomar mais Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do que deveria

Se, acidentalmente, tomar demasiados comprimidos, contacte o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Se, acidentalmente, falhou uma dose, então tome a dose seguinte como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns destes efeitos podem ser graves e requerer cuidados médicos.

Foram notificados casos raros de reações cutâneas alérgicas (erupção cutânea, urticária), assim como inchaço localizado da face, lábios e/ou língua em doentes a tomar irbesartan. **Se tiver algum dos sintomas acima referidos, ou se tiver dificuldade em respirar**, pare de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e contacte o médico imediatamente.

A frequência dos efeitos adversos listados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

Muito raros: podem afetar até 1 em 10.000 pessoas

Os efeitos indesejáveis notificados em ensaios clínicos em doentes tratados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foram:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- náuseas/vómitos
- alteração da frequência urinária
- fadiga
- tonturas (incluindo quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição vertical)
- as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (creatina cinase) aumentados ou níveis de substâncias que avaliam a função renal (azoto ureico sérico, creatinina) aumentados.

Se algum destes efeitos indesejáveis lhe causar problemas, fale com o seu médico.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- diarreia
- pressão arterial baixa
- desmaio
- ritmo cardíaco rápido
- vermelhidão
- inchaço
- disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual)
- as análises ao sangue podem mostrar níveis séricos de potássio e de sódio diminuídos.

Se algum destes efeitos indesejáveis lhe causar problemas, fale com o seu médico.

Efeitos indesejáveis notificados desde o início da comercialização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva

Desde a comercialização de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foram notificados alguns efeitos indesejáveis. Os efeitos indesejáveis em que a frequência não é conhecida são: dor de cabeça, zumbidos, tosse, alteração do paladar, indigestão, dor nas articulações e nos músculos, alteração da função hepática e compromisso dos rins, níveis séricos de potássio aumentados e reações alérgicas, tais como erupção cutânea, urticária, inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta. Foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos).

Tal como acontece para qualquer combinação de duas substâncias ativas, não podem ser excluídos os efeitos indesejáveis associados a cada um dos componentes.

Efeitos indesejáveis associados apenas com o irbesartan

Para além dos efeitos indesejáveis acima listados, foram também reportadas dor no peito, reações alérgicas graves (choque anafilático), diminuição do número de células vermelhas no sangue (anemia – os sintomas podem incluir cansaço, dor de cabeça, ter falta de ar durante o exercício físico, tonturas e ar pálido) e diminuição do número de plaquetas (uma célula sanguínea essencial para a coagulação do sangue) e baixos níveis de açúcar no sangue..

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- angioedema intestinal: um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia

Efeitos indesejáveis associados apenas com a hidroclorotiazida

Perda de apetite; irritação gástrica; câibras gástricas; obstipação; icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos); inflamação do pâncreas caracterizada por dor grave na região superior do estômago, frequentemente com náuseas e vômitos; perturbações do sono; depressão; visão turva; falta de glóbulos brancos, o que pode resultar em infecções frequentes, febre; diminuição do número de plaquetas (uma célula sanguínea essencial para a coagulação do sangue), diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia) caracterizada por cansaço, cefaleias, falta de ar durante o exercício, tonturas e palidez; doença nos rins; problemas nos pulmões incluindo pneumonia ou formação de fluido nos pulmões; aumento da sensibilidade da pele ao sol; inflamação dos vasos sanguíneos; uma doença de pele caracterizada pela descamação da pele em todo o corpo; lúpus eritematoso cutâneo, que é identificado por uma erupção cutânea que pode aparecer na face, pescoço e couro cabeludo; reações alérgicas; fraqueza e espasmo muscular; ritmo cardíaco alterado; redução da pressão arterial baixa após uma alteração na postura corporal; inchaço das glândulas salivares; níveis de açúcar no sangue elevados; açúcar na urina; aumentos de alguns tipos de gordura no sangue; níveis de ácido úrico no sangue elevados, podendo causar gota.

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- insuficiência respiratória aguda (os sinais incluem falta de ar grave, febre, fraqueza e confusão).

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): Cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma); diminuição da visão ou dor nos olhos devido a pressão elevada (possíveis sinais de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou glaucoma agudo de ângulo fechado).

Sabe-se que os efeitos indesejáveis associados à hidroclorotiazida podem aumentar com doses superiores de hidroclorotiazida.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações**Qual a composição de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

- As substâncias ativas são o irbesartan e a hidroclorotiazida. Cada comprimido revestido por película de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg contém 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, hipromelose, sílica coloidal hidratada, estearato de magnésio, dióxido de titânio,

macrogol 3000, óxidos de ferro vermelho e amarelo. Por favor ver a secção 2 “Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém lactose”.

Qual o aspeto de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg são cor de pêssego, biconvexos, forma oval, com um coração marcado num lado e o número 2875 marcado no outro lado.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película é fornecido em embalagens de blister de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película. Estão também disponíveis embalagens blister de dose unitária de 56 x 1 comprimido revestido por película para dispensa no hospital.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

Fabricante

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
França

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
França

Sanofi-Aventis , S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric, km. 63.09)
Riells i Viabrea, 17404 Girona
Espanha

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.

Τηλ: +30 211 198 7510

PV-Cyprus@zentiva.com

Sverige

Zentiva, Denmark ApS

Tel: +46 840 838 822

PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan / hidroclorotiazida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Como tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e para que é utilizado

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é uma associação de duas substâncias ativas, irbesartan e hidroclorotiazida.

O irbesartan pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como antagonistas dos recetores da angiotensina-II. A angiotensina-II é uma substância produzida no organismo que se liga a recetores nos vasos sanguíneos, provocando o seu estreitamento, o que conduz ao aumento da pressão arterial. O irbesartan impede a ligação da angiotensina-II a estes recetores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixe.

A hidroclorotiazida é uma substância de um grupo de medicamentos (denominados diuréticos tiazídicos) que causam o aumento da eliminação da urina e como tal a redução da pressão arterial. As duas substâncias ativas no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva atuam em conjunto para reduzir a pressão arterial, mais do que se cada uma delas fosse administrada isoladamente.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é usado para tratar a pressão arterial elevada quando o tratamento apenas com irbesartan, ou apenas com hidroclorotiazida, não controlou de forma adequada a sua pressão arterial.

2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- se tem **alergia** ao irbesartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem **alergia** à hidroclorotiazida ou a outros medicamentos derivados da sulfonamida
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva no início da gravidez - ver secção Gravidez)
- se tem **problemas renais** ou **hepáticos graves**
- se tem **difficuldade em urinar**
- se o seu médico informou que tem **valores persistentemente elevados de cálcio ou valores baixos de potássio no sangue**
- se tem **diabetes ou função renal** diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e **se alguma das seguintes situações se aplicar a si:**

- se tiver **vômitos ou diarreia prolongados**
- se sofrer de **problemas nos rins** ou se tiver um **transplante renal**
- se sofrer de **problemas de coração**
- se sofrer de **problemas de fígado**
- se sofrer de **diabetes**
- se desenvolver **baixos níveis de açúcar no sangue** (os sintomas podem incluir sudção, fraqueza, fome, tonturas, tremores, dor de cabeça, rubor ou palidez, dormência, batimento cardíaco acelerado), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes
- se sofrer de **lúpus eritematoso** (também conhecido como lúpus ou LSE)
- se sofrer de **aldosteronismo primário** (uma condição relacionada com a elevada produção da hormona aldosterona, que causa retenção de sódio e, consequentemente, um aumento na pressão sanguínea)
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
 - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
 - aliscireno.
- caso tenha tido **cancro da pele ou se desenvolver uma lesão cutânea inesperada** durante o tratamento. O tratamento com hidroclorotiazida, no caso particular da utilização de doses elevadas a longo prazo, pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma). Proteja a sua pele contra a exposição solar e a radiação ultravioleta, enquanto estiver a tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- se já teve problemas respiratórios ou pulmonares (incluindo inflamação ou líquido nos pulmões) após a toma de hidroclorotiazida. Se desenvolver qualquer falta de ar grave ou dificuldade em respirar após tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, procure assistência médica imediatamente.

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

Ver também a informação sob o título “Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

Deve também informar o seu médico:

- se estiver a fazer uma **dieta com restrição de sal**
- se tiver alguns sintomas tais como **sede invulgar, boca seca, fraqueza geral, sonolência, dores musculares ou câibras, náuseas, vômitos ou batimento do coração anormalmente acelerado**, o que pode indicar um efeito excessivo da hidroclorotiazida (contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- se experimentar uma maior **sensibilidade da pele ao sol** com sintomas de queimadura solar (como seja vermelhidão, comichão, inchaço, bolhas) ocorrendo mais depressa do que o normal
- se **vai ser submetido a uma operação** (cirurgia) ou **se lhe vão ser administrados anestésicos**
- se sentir uma **diminuição na visão ou dor ocular em um ou em ambos os olhos** enquanto toma Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Estes podem ser sintomas de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou um aumento da pressão no olho (glaucoma) e podem ocorrer dentro de horas até semanas depois de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Se não for tratada, pode levar a perda permanente da visão. Se já teve alergia à penicilina ou à sulfonamida, pode estar sujeito a um maior risco de desenvolver esta condição. Deve interromper o tratamento com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e contactar rapidamente o seu médico.

A hidroclorotiazida contida neste medicamento pode produzir um resultado positivo no teste de controlo anti-doping.

Fale com o seu médico se sentir dor abdominal, náuseas, vômitos ou diarreia após tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. O seu médico decidirá sobre a continuação do tratamento. Não deixe de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva por iniciativa própria.

Crianças e adolescentes

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser administrado a crianças e adolescentes (menos de 18 anos).

Outros medicamentos e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os diuréticos, como a hidroclorotiazida contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, podem ter um efeito noutros medicamentos. As preparações que contêm lítio não devem ser tomadas com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sem uma rigorosa vigilância médica.

O seu médico pode precisar de alterar a dose e/ou tomar outras precauções:

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” e “Advertências e precauções”).

Poderá necessitar de fazer algumas verificações ao sangue caso tome:

- suplementos de potássio
- substitutos de sal contendo potássio
- medicamentos poupadores de potássio ou outros diuréticos
- alguns laxantes
- medicamentos para o tratamento da gota
- suplementos terapêuticos de vitamina D
- medicamentos para o controlo do ritmo cardíaco
- medicamentos para a diabetes (agentes orais, como a repaglinida, ou insulinas)
- carbamazepina (um medicamento para o tratamento da epilepsia).

É também importante que informe o seu médico se está a tomar outros medicamentos para reduzir a pressão arterial, esteroides, medicamentos para tratamento do cancro, analgésicos, medicamentos para a artrite, ou resinas de colestiramina e colestipol para baixar o colesterol no sangue.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com alimentos e bebidas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser tomado com ou sem alimentos.

Devido à hidroclorotiazida contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, se ingerir álcool durante o tratamento com este medicamento, poderá ter uma sensação aumentada de tonturas quando estiver de pé, particularmente quando passar da posição sentada para a posição vertical.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado em mães a amamentar,

especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva afete a sua capacidade de conduzir ou usar máquinas. Contudo, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento da hipertensão. Se sentir estes efeitos, fale com o seu médico antes de tentar conduzir ou utilizar máquinas.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém sódio. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

3. Como tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Posologia

A dose recomendada de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é de um comprimido por dia. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva será geralmente prescrito pelo médico quando o tratamento prévio não reduziu suficientemente a sua pressão arterial. O seu médico dar-lhe-á as instruções de como deve mudar do tratamento anterior para o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Modo de administração

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva destina-se à **via oral**. Engula os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva até que o seu médico lhe dê outra indicação.

O efeito máximo da redução da pressão arterial obtém-se 6 a 8 semanas após o início do tratamento.

Crianças não devem tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 18 anos. Se uma criança engolir alguns comprimidos, deve contactar o médico imediatamente.

Se tomar mais Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do que deveria

Se, acidentalmente, tomar demasiados comprimidos, contacte o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Se, acidentalmente, falhou uma dose, então tome a dose seguinte como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns destes efeitos podem ser graves e requerer cuidados médicos.

Foram notificados casos raros de reações cutâneas alérgicas (erupção cutânea, urticária), assim como inchaço localizado da face, lábios e/ou língua em doentes a tomar Irbesartan.

Se tiver algum dos sintomas acima referidos, ou se tiver dificuldade em respirar, pare de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e contacte o médico imediatamente.

A frequência dos efeitos adversos listados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

Muito raros: podem afetar até 1 em 10.000 pessoas

Os efeitos indesejáveis notificados em ensaios clínicos em doentes tratados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foram:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- náuseas/vómitos
- alteração da frequência urinária
- fadiga
- tonturas (incluindo quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição vertical)
- as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (creatina cinase) aumentados ou níveis de substâncias que avaliam a função renal (azoto ureico sérico, creatinina) aumentados.

Se algum destes efeitos indesejáveis lhe causar problemas, fale com o seu médico.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- diarreia
- pressão arterial baixa
- desmaio
- ritmo cardíaco rápido
- vermelhidão
- inchaço
- disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual)
- as análises ao sangue podem mostrar níveis séricos de potássio e de sódio diminuídos.

Se algum destes efeitos indesejáveis lhe causar problemas, fale com o seu médico.

Efeitos indesejáveis notificados desde o início da comercialização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva

Desde a comercialização de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foram notificados alguns efeitos indesejáveis. Os efeitos indesejáveis em que a frequência não é conhecida são: dor de cabeça, zumbidos, tosse, alteração do paladar, indigestão, dor nas articulações e nos músculos, alteração da função hepática e compromisso dos rins, níveis séricos de potássio aumentados e reações alérgicas, tais como erupção cutânea, urticária, inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta. Foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos).

Tal como acontece para qualquer combinação de duas substâncias ativas, não podem ser excluídos os efeitos indesejáveis associados a cada um dos componentes.

Efeitos indesejáveis associados apenas com o Irbesartan

Para além dos efeitos indesejáveis acima listados, foram também reportadas dor no peito, reações alérgicas graves (choque anafilático), diminuição do número de células vermelhas no sangue (anemia – os sintomas podem incluir cansaço, dor de cabeça, ter falta de ar durante o exercício físico, tonturas e ar pálido) e diminuição do número de plaquetas (uma célula sanguínea essencial para a coagulação do sangue) e baixos níveis de açúcar no sangue.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- angioedema intestinal: um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia

Efeitos indesejáveis associados apenas com a hidroclorotiazida

Perda de apetite; irritação gástrica; câibras gástricas; obstipação; icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos); inflamação do pâncreas caracterizada por dor grave na região superior do estômago, frequentemente com náuseas e vômitos; perturbações do sono; depressão; visão turva; falta de glóbulos brancos, o que pode resultar em infecções frequentes, febre; diminuição do número de plaquetas (uma célula sanguínea essencial para a coagulação do sangue), diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia) caracterizada por cansaço, cefaleias, falta de ar durante o exercício, tonturas e palidez; doença nos rins; problemas nos pulmões incluindo pneumonia ou formação de fluido nos pulmões; aumento da sensibilidade da pele ao sol; inflamação dos vasos sanguíneos; uma doença de pele caracterizada pela descamação da pele em todo o corpo; lúpus eritematoso cutâneo, que é identificado por uma erupção cutânea que pode aparecer na face, pescoço e couro cabeludo; reações alérgicas; fraqueza e espasmo muscular; ritmo cardíaco alterado; redução da pressão arterial baixa após uma alteração na postura corporal; inchaço das glândulas salivares; níveis de açúcar no sangue elevados; açúcar na urina; aumentos de alguns tipos de gordura no sangue; níveis de ácido úrico no sangue elevados, podendo causar gota.

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- insuficiência respiratória aguda (os sinais incluem falta de ar grave, febre, fraqueza e confusão).

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): Cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma); diminuição da visão ou dor nos olhos devido a pressão elevada (possíveis sinais de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou glaucoma agudo de ângulo fechado).

Sabe-se que os efeitos indesejáveis associados à hidroclorotiazida podem aumentar com doses superiores de hidroclorotiazida.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- As substâncias ativas são o irbesartan e a hidroclorotiazida. Cada comprimido revestido por película de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg contém 300 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, hipromelose, sílica coloidal hidratada, estearato de magnésio, dióxido de titânio,

macrogol 3000, óxidos de ferro vermelho e amarelo. Por favor ver a secção 2 “Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém lactose”.

Qual o aspeto de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg são cor de pêssego, biconvexos, forma oval, com um coração marcado num lado e o número 2876 marcado no outro lado.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película é fornecido em embalagens de blister de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película. Estão também disponíveis embalagens blister de dose unitária de 56 x 1 comprimido revestido por película para dispensa no hospital.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

Fabricante

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
França

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
França

Sanofi-Aventis , S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric, km. 63.09)
Riells i Viabrea, 17404 Girona
Espanha

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.

Τηλ: +30 211 198 7510

PV-Cyprus@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS

Tel: +46 840 838 822

PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan / hidroclorotiazida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Como tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e para que é utilizado

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é uma associação de duas substâncias ativas, irbesartan e hidroclorotiazida.

O irbesartan pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como antagonistas dos recetores da angiotensina-II. A angiotensina-II é uma substância produzida no organismo que se liga a recetores nos vasos sanguíneos, provocando o seu estreitamento, o que conduz ao aumento da pressão arterial. O irbesartan impede a ligação da angiotensina-II a estes recetores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixe.

A hidroclorotiazida é uma substância de um grupo de medicamentos (denominados diuréticos tiazídicos) que causam o aumento da eliminação da urina e como tal a redução da pressão arterial. As duas substâncias ativas no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva atuam em conjunto para reduzir a pressão arterial, mais do que se cada uma delas fosse administrada isoladamente.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é usado para tratar a pressão arterial elevada quando o tratamento apenas com irbesartan, ou apenas com hidroclorotiazida, não controlou de forma adequada a sua pressão arterial.

2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- se tem **alergia** ao irbesartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem **alergia** à hidroclorotiazida ou a outros medicamentos derivados da sulfonamida
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva no início da gravidez - ver secção Gravidez)
- se tem **problemas renais** ou **hepáticos graves**
- se tem **difficuldade em urinar**
- se o seu médico informou que tem **valores persistentemente elevados de cálcio ou valores baixos de potássio no sangue**
- se tem **diabetes ou função renal** diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e **se alguma das seguintes situações se aplicar a si:**

- se tiver **vômitos ou diarreia prolongados**
- se sofrer de **problemas nos rins** ou se tiver um **transplante renal**
- se sofrer de **problemas de coração**
- se sofrer de **problemas de fígado**
- se sofrer de **diabetes**
- se desenvolver **baixos níveis de açúcar no sangue** (os sintomas podem incluir sudorese, fraqueza, fome, tonturas, tremores, dor de cabeça, rubor ou palidez, dormência, batimento cardíaco acelerado), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes
- se sofrer de **lúpus eritematoso** (também conhecido como lúpus ou LSE)
- se sofrer de **aldosteronismo primário** (uma condição relacionada com a elevada produção da hormona aldosterona, que causa retenção de sódio e, consequentemente, um aumento na pressão sanguínea)
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
 - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
 - aliscireno.
- caso tenha tido **cancro da pele ou se desenvolver uma lesão cutânea inesperada** durante o tratamento. O tratamento com hidroclorotiazida, no caso particular da utilização de doses elevadas a longo prazo, pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma). Proteja a sua pele contra a exposição solar e a radiação ultravioleta, enquanto estiver a tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- se já teve problemas respiratórios ou pulmonares (incluindo inflamação ou líquido nos pulmões) após a toma de hidroclorotiazida. Se desenvolver qualquer falta de ar grave ou dificuldade em respirar após tomar X, procure assistência médica imediatamente.

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

Ver também a informação sob o título “Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

Deve também informar o seu médico:

- se estiver a fazer uma **dieta com restrição de sal**
- se tiver alguns sintomas tais como **sede invulgar, boca seca, fraqueza geral, sonolência, dores musculares ou câibras, náuseas, vômitos** ou **batimento do coração anormalmente acelerado**, o que pode indicar um efeito excessivo da hidroclorotiazida (contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- se experimentar uma maior **sensibilidade da pele ao sol** com sintomas de queimadura solar (como seja vermelhidão, comichão, inchaço, bolhas) ocorrendo mais depressa do que o normal
- se **vai ser submetido a uma operação** (cirurgia) ou **se lhe vão ser administrados anestésicos**
- se sentir uma **diminuição na visão ou dor ocular em um ou em ambos os olhos** enquanto toma Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Estes podem ser sintomas de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou um aumento da pressão no olho (glaucoma) e podem ocorrer dentro de horas até semanas depois de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Se não for tratada, pode levar a perda permanente da visão. Se já teve alergia à penicilina ou à sulfonamida, pode estar sujeito a um maior risco de desenvolver esta condição. Deve interromper o tratamento com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e contactar rapidamente o seu médico.

A hidroclorotiazida contida neste medicamento pode produzir um resultado positivo no teste de controlo anti-doping.

Fale com o seu médico se sentir dor abdominal, náuseas, vômitos ou diarreia após tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. O seu médico decidirá sobre a continuação do tratamento. Não deixe de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva por iniciativa própria.

Crianças e adolescentes

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser administrado a crianças e adolescentes (menos de 18 anos).

Outros medicamentos e Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os diuréticos, como a hidroclorotiazida contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, podem ter um efeito noutros medicamentos. As preparações que contêm lítio não devem ser tomadas com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sem uma rigorosa vigilância médica.

O seu médico pode precisar de alterar a dose e/ou tomar outras precauções:

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” e “Advertências e precauções”).

Poderá necessitar de fazer algumas verificações ao sangue caso tome:

- suplementos de potássio
- substitutos de sal contendo potássio
- medicamentos poupadores de potássio ou outros diuréticos
- alguns laxantes
- medicamentos para o tratamento da gota
- suplementos terapêuticos de vitamina D
- medicamentos para o controlo do ritmo cardíaco
- medicamentos para a diabetes (agentes orais, como a repaglinida, ou insulinas)
- carbamazepina (um medicamento para o tratamento da epilepsia).

É também importante que informe o seu médico se está a tomar outros medicamentos para reduzir a pressão arterial, esteroides, medicamentos para tratamento do cancro, analgésicos, medicamentos para a artrite, ou resinas de colestiramina e colestipol para baixar o colesterol no sangue.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com alimentos e bebidas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pode ser tomado com ou sem alimentos.

Devido à hidroclorotiazida contida no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, se ingerir álcool durante o tratamento com este medicamento, poderá ter uma sensação aumentada de tonturas quando estiver de pé, particularmente quando passar da posição sentada para a posição vertical.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhará-a a interromper Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não está recomendado em mães a amamentar,

especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva afete a sua capacidade de conduzir ou usar máquinas. Contudo, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento da hipertensão. Se sentir estes efeitos, fale com o seu médico antes de tentar conduzir ou utilizar máquinas.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém sódio. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

3. Como tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Posologia

A dose recomendada de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva é de um comprimido por dia. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva será geralmente prescrito pelo médico quando o tratamento prévio não reduziu suficientemente a sua pressão arterial. O seu médico dar-lhe-á as instruções de como deve mudar do tratamento anterior para o Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Modo de administração

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva destina-se à **via oral**. Engula os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva até que o seu médico lhe dê outra indicação.

O efeito máximo da redução da pressão arterial obtém-se 6 a 8 semanas após o início do tratamento.

Crianças não devem tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 18 anos. Se uma criança engolir alguns comprimidos, deve contactar o médico imediatamente.

Se tomar mais Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do que deveria

Se, acidentalmente, tomar demasiados comprimidos, contacte o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Se, acidentalmente, falhou uma dose, então tome a dose seguinte como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns destes efeitos podem ser graves e requerer cuidados médicos.

Foram notificados casos raros de reações cutâneas alérgicas (erupção cutânea, urticária), assim como inchaço localizado da face, lábios e/ou língua em doentes a tomar Irbesartan. **Se tiver algum dos sintomas acima referidos, ou se tiver dificuldade em respirar**, pare de tomar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e contacte o médico imediatamente.

A frequência dos efeitos adversos listados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

Muito raros: podem afetar até 1 em 10.000 pessoas

Os efeitos indesejáveis notificados em ensaios clínicos em doentes tratados com Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foram:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- náuseas/vómitos
- alteração da frequência urinária
- fadiga
- tonturas (incluindo quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição vertical)
- as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (creatina cinase) aumentados ou níveis de substâncias que avaliam a função renal (azoto ureico sérico, creatinina) aumentados.

Se algum destes efeitos indesejáveis lhe causar problemas, fale com o seu médico.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- diarreia
- pressão arterial baixa
- desmaio
- ritmo cardíaco rápido
- vermelhidão
- inchaço
- disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual)
- as análises ao sangue podem mostrar níveis séricos de potássio e de sódio diminuídos.

Se algum destes efeitos indesejáveis lhe causar problemas, fale com o seu médico.

Efeitos indesejáveis notificados desde o início da comercialização de Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva

Desde a comercialização de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva foram notificados alguns efeitos indesejáveis. Os efeitos indesejáveis em que a frequência não é conhecida são: dor de cabeça, zumbidos, tosse, alteração do paladar, indigestão, dor nas articulações e nos músculos, alteração da função hepática e compromisso dos rins, níveis séricos de potássio aumentados e reações alérgicas, tais como erupção cutânea, urticária, inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta. Foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos).

Tal como acontece para qualquer combinação de duas substâncias ativas, não podem ser excluídos os efeitos indesejáveis associados a cada um dos componentes.

Efeitos indesejáveis associados apenas com o Irbesartan

Para além dos efeitos indesejáveis acima listados, foram também reportadas dor no peito, reações alérgicas graves (choque anafilático), diminuição no número de células vermelhas no sangue (anemia – os sintomas podem incluir cansaço, dor de cabeça, ter falta de ar durante o exercício físico, tonturas e ar pálido) e diminuição do número de plaquetas (uma célula sanguínea essencial para a coagulação do sangue) e baixos níveis de açúcar no sangue.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- angioedema intestinal: um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia

Efeitos indesejáveis associados apenas com a hidroclorotiazida

Perda de apetite; irritação gástrica; câibras gástricas; obstipação; icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos); inflamação do pâncreas caracterizada por dor grave na região superior do estômago, frequentemente com náuseas e vômitos; perturbações do sono; depressão; visão turva; falta de glóbulos brancos, o que pode resultar em infecções frequentes, febre; diminuição do número de plaquetas (uma célula sanguínea essencial para a coagulação do sangue), diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia) caracterizada por cansaço, cefaleias, falta de ar durante o exercício, tonturas e palidez; doença nos rins; problemas nos pulmões incluindo pneumonia ou formação de fluido nos pulmões; aumento da sensibilidade da pele ao sol; inflamação dos vasos sanguíneos; uma doença de pele caracterizada pela descamação da pele em todo o corpo; lúpus eritematoso cutâneo, que é identificado por uma erupção cutânea que pode aparecer na face, pescoço e couro cabeludo; reações alérgicas; fraqueza e espasmo muscular; ritmo cardíaco alterado; redução da pressão arterial baixa após uma alteração na postura corporal; inchaço das glândulas salivares; níveis de açúcar no sangue elevados; açúcar na urina; aumentos de alguns tipos de gordura no sangue; níveis de ácido úrico no sangue elevados, podendo causar gota.

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- insuficiência respiratória aguda (os sinais incluem falta de ar grave, febre, fraqueza e confusão).

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): Cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma); diminuição da visão ou dor nos olhos devido a pressão elevada (possíveis sinais de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou glaucoma agudo de ângulo fechado).

Sabe-se que os efeitos indesejáveis associados à hidroclorotiazida podem aumentar com doses superiores de hidroclorotiazida.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- As substâncias ativas são o irbesartan e a hidroclorotiazida. Cada comprimido revestido por película de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg contém 300 mg de irbesartan e 25 mg de hidroclorotiazida.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, hipromelose, sílica coloidal hidratada, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol

3350, óxidos de ferro vermelho, amarelo e preto, amido pregelatinizado. Por favor ver a secção 2 “Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva contém lactose”.

Qual o aspeto de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg são cor de rosa, biconvexos, forma oval, com um coração marcado num lado e o número 2788 marcado no outro lado.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película é fornecido em embalagens de blister de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película. Estão também disponíveis embalagens blister de dose unitária de 56 x 1 comprimido revestido por película para dispensa no hospital.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

Fabricante

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc Cedex
França

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
França

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>