

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Zentiva 75 mg comprimidos.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 75 mg de irbesartan.

Excipiente com efeito conhecido: 15,37 mg de lactose mono-hidratada por comprimido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Branco a esbranquiçado, biconvexo, de forma oval, com um coração marcado numa das faces e o número 2771 gravado na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Irbesartan Zentiva é indicado em adultos para o tratamento da hipertensão essencial. É também indicado para o tratamento da doença renal em doentes adultos com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 como parte de um regime farmacológico anti-hipertensivo (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada usual e a dose de manutenção são de 150 mg, uma vez ao dia, com ou sem alimentos. Irbesartan Zentiva na dose de 150 mg uma vez ao dia proporciona geralmente um melhor controlo da pressão arterial nas 24 horas do que a dose de 75 mg. Contudo, pode considerar-se o início da terapêutica com 75 mg, em particular nos doentes hemodializados e nos idosos com mais de 75 anos.

Nos doentes não adequadamente controlados com 150 mg diários, a dose de Irbesartan Zentiva pode ser aumentada para 300 mg ou pode adicionar-se outros anti-hipertensores (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). Em particular, a adição de um diurético como hidroclorotiazida tem apresentado um efeito aditivo com o Irbesartan Zentiva (ver secção 4.5).

Nos doentes com diabetes do tipo 2 hipertensos, a terapêutica deve ser iniciada com 150 mg de irbesartan uma vez por dia e ajustada até 300 mg uma vez por dia, como dose de manutenção preferível para o tratamento da doença renal. A demonstração do benefício renal de Irbesartan Zentiva nos doentes com diabetes do tipo 2 hipertensos baseia-se em estudos em que o irbesartan foi utilizado em associação com outros fármacos anti-hipertensivos, de acordo com as necessidades, para atingir a pressão arterial desejada (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário um acerto posológico em doentes com insuficiência renal. Uma dose inicial mais baixa (75 mg) deve ser considerada nos doentes em hemodiálise (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Não há experiência clínica em doentes com insuficiência hepática grave.

População idosa

Se bem que se deva considerar o início do tratamento com 75 mg em doentes com mais de 75 anos, em geral não é necessário o ajuste posológico na população idosa.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Irbesartan Zentiva não foram ainda estabelecidas em crianças com idade até aos 18 anos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Para administração oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

O uso concomitante de Irbesartan Zentiva com medicamentos contendo 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

Depleção do volume intravascular: pode ocorrer hipotensão sintomática, em especial após a primeira dose, em doentes que apresentam depleção de sódio e/ou de volume por terapêutica diurética agressiva, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. Tais condições devem ser corrigidas antes da administração do Irbesartan Zentiva.

Hipertensão renovascular: existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria que irriga um único rim funcional que sejam tratados com medicamentos que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Apesar deste efeito não estar documentado com Irbesartan Zentiva pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos recetores da angiotensina-II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Irbesartan Zentiva é usado em doentes com insuficiência renal recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência clínica quanto à administração de Irbesartan Zentiva em doentes com um transplante renal recente.

Doentes hipertensos com diabetes do tipo 2 e doença renal: numa análise realizada no estudo com doentes com doença renal avançada, os efeitos renais e vasculares do irbesartan não foram uniformes em todos os subgrupos. Particularmente, aparentam ser menos favoráveis na mulher e nos indivíduos não caucasianos (ver secção 5.1).

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.

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.

Hipercalemia: tal como outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, pode ocorrer hipercalemia durante o tratamento com Irbesartan Zentiva, especialmente em presença de insuficiência renal, proteinúria evidente devida a doença renal diabética, ou insuficiência cardíaca. Recomenda-se a monitorização cuidadosa do potássio sérico nos doentes em risco (ver secção 4.5).

Hipoglicemia: Irbesartan Zentiva pode induzir hipoglicemia, especialmente em doente 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).

Lítio: não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Zentiva (ver secção 4.5).

Estenose aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstructiva: tal como com outros vasodilatadores recomenda-se precaução especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstructiva.

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 Zentiva.

Geral: em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (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.

Tal como observado para os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o irbesartan e os outros antagonistas da angiotensina aparentemente são menos eficazes na redução da pressão sanguínea nos indivíduos de raça negra, possivelmente devido a uma maior prevalência de estados com renina reduzida na população negra com hipertensão (ver secção 5.1).

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

População pediátrica: o irbesartan foi estudado em populações pediátricas com idade entre 6 e 16 anos, mas, até estarem disponíveis dados adicionais, os dados atuais não são suficientes para suportar uma extensão da utilização em crianças (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

Excipientes:

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

Sódio: Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto significa que é essencialmente 'isento de sódio'.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Diuréticos e outros anti-hipertensores: outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o Irbesartan Zentiva foi administrado de modo seguro com outros anti-hipertensores, tais como bloqueadores-beta, bloqueadores dos canais do cálcio de longa duração e diuréticos tiazídicos. O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode produzir uma depleção de volume e um risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com Irbesartan Zentiva (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, hipercaliemia 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).

Suplementos de potássio e diuréticos poupadores do potássio: tendo por base a experiência com o uso de medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de diuréticos poupadores do potássio, suplementos do potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos do potássio (ex. heparina) pode levar a aumentos do potássio sérico e não são, consequentemente, recomendados (ver secção 4.4).

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 semelhantes com o irbesartan. Consequentemente, não se recomenda esta associação (ver secção 4.4). Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

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 antihipertensor.

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 lesão 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 metabolizado 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.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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 ARA II 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).

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Irbesartan Zentiva durante o aleitamento, a terapêutica com Irbesartan 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).

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos ensaios controlados por placebo em doentes com hipertensão, a incidência global de reações adversas não diferiu entre os grupos com irbesartan (56,2%) e os grupos com placebo (56,5%). A interrupção por reações adversas, quer clínicas quer laboratoriais, foi menos frequente nos doentes tratados com irbesartan (3,3%) do que nos doentes tratados com placebo (4,5%). A incidência de reações adversas não foi relacionada com a dose (no intervalo das doses recomendadas), o sexo, a idade, a raça ou a duração do tratamento.

Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, foram notificadas tontura ortostática e hipotensão ortostática em 0,5% dos doentes (i.e. pouco frequentes), mas acima do placebo.

A tabela que se segue contém as reações adversas medicamentosas que foram notificadas nos ensaios controlados por placebo, nos quais 1.965 doentes receberam irbesartan. O asterisco (*) assinala as reações adversas que foram adicionalmente notificadas em > 2 % dos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente e acima do 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 ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas notificadas durante a vigilância pós-comercialização são também listadas. Estas reações adversas derivam de notificações espontâneas.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Desconhecida: anemia, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

Desconhecida: reações de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea e urticária, reação anafilática, choque anafilático

Doenças do metabolismo e da nutrição

Desconhecida: hipercaliemia, hipoglicemia

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, tontura ortostática*

Desconhecida: vertigens, cefaleias

Afeções do ouvido e do labirinto

Desconhecida: acufenos

Cardiopatias

Pouco frequentes: taquicardia

Vasculopatias

Frequentes: hipotensão ortostática*

Pouco frequentes: afrontamentos

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: tosse

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas/vómitos

Pouco frequentes: diarreia, dispepsia/pirose

Raras: angioedema intestinal

Desconhecida: disgeusia

Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: icterícia

Desconhecida: hepatite, função hepática alterada

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecida: vasculite leucocitoclásica

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: dor musculoesquelética*

Desconhecida: artralgia, mialgia (em alguns casos associada a níveis plasmáticos de creatina quinase aumentados), câimbras musculares

Doenças renais e urinárias

Desconhecida: compromisso renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda em doentes em risco (ver secção 4.4)

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: disfunção sexual

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga

Pouco frequentes: dor torácica

Exames complementares de diagnóstico

Muito frequentes: a hipercaliemia* ocorreu mais frequentemente em doentes diabéticos tratados com irbesartan do que com placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, ocorreu hipercaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) em 29,4 % dos doentes no grupo de 300 mg de irbesartan e em 22 % dos doentes no grupo do placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente, ocorreu hipercaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) em 46,3 % dos doentes no grupo do irbesartan e em 26,3 % dos doentes no grupo do placebo.

Frequentes: nos indivíduos tratados com irbesartan foram frequentemente observados (1,7%) aumentos significativos na creatina quinase plasmática. Nenhum destes aumentos foi associado com acontecimentos musculoesqueléticos clínicos identificáveis. Foi observada uma diminuição na hemoglobina*, que não foi clinicamente relevante, em 1,7 % dos doentes hipertensos com doença renal diabética avançada tratados com irbesartan.

População pediátrica

Num ensaio aleatorizado em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos, na fase em dupla ocultação na 3ª semana ocorreram as reações adversas que se seguem: cefaleias (7,9 %), hipotensão (2,2 %), tonturas (1,9 %), tosse (0,9 %). No período de 26 semanas sem ocultação deste ensaio, as alterações laboratoriais observadas com maior frequência foram aumentos de creatinina (6,5 %) e valores de CK elevados em 2 % das crianças tratadas.

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

A experiência em adultos expostos a doses até 900 mg/dia durante 8 semanas não revelou toxicidade. As manifestações mais prováveis de sobredosagem são hipotensão e taquicardia; com a sobredosagem pode ocorrer também bradicardia. Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Irbesartan Zentiva. O doente deve ser sujeito a vigilância clínica, com tratamento sintomático e de suporte. As medidas sugeridas incluem a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. O irbesartan não é removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármacoterapêutico: antagonista da angiotensina-II, simples, código ATC: C09C A04.

Mecanismo de ação

O irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (tipo 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 da 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. O irbesartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase-II), uma enzima que origina angiotensina-II e que também degrada a bradiquinina em metabolitos inativos. O irbesartan não necessita de ativação metabólica para a sua atividade.

Eficácia clínica

Hipertensão

O irbesartan reduz a pressão arterial com alteração mínima da frequência cardíaca. A redução da pressão arterial é dependente da dose para as doses diárias únicas, com tendência para estabilizar com doses superiores a 300 mg. As doses de 150-300 mg uma vez ao dia reduzem a pressão arterial no vale (24 horas pós-dose) em qualquer posição, em média cerca de 8-13/5-8 mm Hg (sistólica/diastólica) superiores às reduções associadas com o placebo.

A redução máxima da pressão arterial é alcançada entre as 3 e as 6 horas após a administração e o efeito anti-hipertensivo mantém-se durante pelo menos 24 horas. Ao fim de 24 horas, a redução da pressão arterial foi de 60-70% das correspondentes respostas máximas sistólica e diastólica nas doses recomendadas. A dose de 150 mg uma vez ao dia produziu nas 24 horas respostas mínima e média semelhantes às da mesma dose diária total administrada em duas tomas.

O efeito anti-hipertensivo de Irbesartan Zentiva é evidente ao fim de 1 a 2 semanas, ocorrendo o efeito máximo às 4 a 6 semanas após o início da terapêutica. Os efeitos anti-hipertensivos mantêm-se durante a terapêutica a longo prazo. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial retorna gradualmente aos valores basais. Não foi observada hipertensão reativa.

Os efeitos anti-hipertensivos do irbesartan e dos diuréticos tiazídicos são aditivos. Nos doentes que não estão controlados adequadamente pelo irbesartan em monoterapia, a adição de uma dose baixa de hidroclorotiazida (12,5 mg) ao irbesartan uma vez ao dia produz uma maior redução da pressão arterial ajustada pelo placebo no vale, da ordem de 7-10/3-6 mm Hg (sistólica/diastólica).

A eficácia de Irbesartan Zentiva não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, os doentes hipertensos de raça negra têm nitidamente uma resposta 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-hipertensiva é semelhante nos doentes negros e não-negros.

Não há efeitos clinicamente importantes sobre o ácido úrico sérico ou a secreção urinária de ácido úrico.

População pediátrica

A redução da pressão arterial com doses alvo ajustadas de irbesartan de 0,5 mg/kg (baixa), 1,5 mg/kg (média) e 4,5 mg/kg (elevada) foi avaliada em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos ou em risco (diabéticos, história familiar de hipertensão), durante um período de três semanas. No final das três semanas a redução média do basal na variável primária de eficácia, a pressão sanguínea sistólica de vale na posição sentada (SeSBP) foi de 11,7 mmHg (dose baixa), 9,3 mmHg (dose média), 13,2 mmHg (dose elevada). Não houve aparentemente diferença significativa entre estas doses. A variação média ajustada da pressão sanguínea diastólica de vale na posição sentada (SeDBP) foi a seguinte: 3,8 mmHg (dose baixa), 3,2 mmHg (dose média), 5,6 mmHg (dose elevada). Durante um período subsequente de duas semanas em que os doentes foram realeatorizados para medicamento ativo ou placebo, os doentes a receber placebo tiveram aumentos de 2,4 mmHg e de 2,0 mmHg na SeSBP e SeDBP, respetivamente, em comparação com as variações de + 0,1 e - 0,3 mmHg nos doentes a receber todas as doses de irbesartan (ver secção 4.2).

Hipertensão e diabetes do tipo 2 com doença renal

O "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra que o irbesartan diminui a progressão da doença renal em doentes com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente. O IDNT foi um ensaio em dupla ocultação, controlado, que comparou Irbesartan Zentiva, amlodipina e placebo quanto a morbidade e mortalidade. Em 1715 doentes com hipertensão, diabetes do tipo 2, proteinúria ≥ 900 mg/dia e creatinina sérica entre 1,0-3,0 mg/dl, foram avaliados os efeitos de Irbesartan Zentiva a longo prazo (média 2,6 anos) na progressão da doença renal e em todas as causas de mortalidade. As doses foram ajustadas, de acordo com a tolerância, de 75 mg até uma dose de manutenção de 300 mg de Irbesartan Zentiva, de 2,5 mg até 10 mg de amlodipina, ou placebo. Em todos os grupos de tratamento os doentes receberam entre 2 e 4 fármacos anti-hipertensivos (e.g. diuréticos, bloqueadores beta, bloqueadores alfa) para atingir a pressão sanguínea pré-definida de $\leq 135/85$ mm Hg ou uma redução de 10 mm Hg na pressão sistólica se o basal fosse > 160 mm Hg. Sessenta por cento (60%) dos doentes no grupo placebo atingiram esta pressão sanguínea, enquanto nos grupos de irbesartan e amlodipina esta percentagem foi de 76% e 78%, respetivamente. O irbesartan reduziu significativamente o risco relativo no *endpoint* primário combinado de duplicar a creatinina sérica, doença renal terminal ou todas as causas de mortalidade. Aproximadamente 33% dos doentes no grupo do irbesartan atingiram o *endpoint* primário renal composto em comparação com 39% e 41% nos grupos do placebo e amlodipina [20% redução do risco relativo versus placebo ($p = 0,024$) e 23% redução do risco relativo em comparação com a amlodipina ($p = 0,006$)]. Quando foram analisados os componentes individuais do *endpoint* primário, não foi observado efeito em todas as causas de mortalidade, enquanto se observou uma tendência positiva na redução na doença renal terminal e uma redução significativa na duplicação da creatinina sérica.

Foram avaliados subgrupos de género, raça, idade, duração da diabetes, pressão sanguínea basal, creatinina sérica e taxa de excreção da albumina. Nos subgrupos de sexo feminino e raça negra que representaram 32% e 26%, respetivamente, da população total do estudo, não foi evidente um benefício renal, apesar de os intervalos de confiança não o excluírem. Quanto ao *endpoint* secundário de acontecimentos cardiovasculares fatais e não fatais, não houve diferença entre os três grupos da população total, apesar de ter sido observada um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal para o sexo feminino e uma diminuição da incidência de enfarte do miocárdio não fatal para o sexo masculino no grupo do irbesartan versus placebo. Foi observado um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal e de acidente vascular cerebral no sexo feminino no regime com irbesartan versus a amlodipina, enquanto a hospitalização devida a insuficiência cardíaca foi reduzida na população total. No entanto, não foi encontrada uma explicação para estes achados no sexo feminino.

O estudo "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra que 300 mg de irbesartan atrasa a progressão para proteinúria evidente em doentes com microalbuminúria. IRMA 2 foi um estudo de morbilidade em dupla ocultação controlado por placebo em 590 doentes com diabetes do tipo 2, microalbuminúria (30-300 mg/dia) e função renal normal (creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl no sexo masculino e $< 1,1$ mg/dl no sexo feminino). O estudo examinou os efeitos a longo prazo (2 anos) de Irbesartan Zentiva na progressão para proteinúria clínica evidente (taxa de excreção urinária da albumina > 300 mg/dia, e um aumento de, pelo menos, 30% do basal na taxa de excreção urinária da albumina). O objetivo pré-definido para pressão sanguínea era $\leq 135/85$ mm Hg. De acordo com as necessidades, foram adicionados outros fármacos anti-hipertensivos (excluindo inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II e bloqueadores do cálcio dihidropiridinas) para atingir a pressão sanguínea pré-definida. Apesar da pressão sanguínea ter sido atingida em todos os grupos de tratamento, poucos indivíduos no grupo de 300 mg de irbesartan (5,2%) em relação ao placebo (14,9%), ou no grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) atingiram o *endpoint* para proteinúria evidente, demonstrando uma redução de 70% no risco relativo versus placebo ($p = 0,0004$) para a dose mais elevada. Não foi observada uma melhoria associada na taxa de filtração glomerular durante os primeiros três meses de tratamento. A diminuição na progressão para proteinúria clínica foi evidente logo aos três meses e continuou durante o período de 2 anos. A regressão à normoalbuminúria (< 30 mg/dia) foi mais frequente no grupo de 300 mg de Irbesartan Zentiva (34%) do que no grupo do placebo (21%).

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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o irbesartan é bem absorvido: os estudos de biodisponibilidade absoluta apresentaram valores de cerca de 60-80%. A administração concomitante com os alimentos não influencia de modo significativo a biodisponibilidade do irbesartan.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%, com ligação desprezável aos componentes sanguíneos celulares. O volume de distribuição é de 53-93 litros.

Biotransformação

Após a administração oral e 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 glucorónica 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.

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 (duas vezes a dose máxima recomendada); o mecanismo para este efeito é desconhecido. As concentrações plasmáticas máximas obtêm-se ao fim de 1,5 a 2 horas após a administração oral. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e de 3-3,5 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 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.

Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou IV 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.

População pediátrica

A farmacocinética do irbesartan foi avaliada em 23 crianças hipertensas após a administração de doses diárias únicas e múltiplas de irbesartan (2 mg/kg) até uma dose diária máxima de 150 mg durante quatro semanas. Destas 23 crianças, 21 foram avaliáveis para comparação da farmacocinética com adultos (doze crianças tinham mais de 12 anos, nove crianças tinham entre 6 e 12 anos). Os resultados mostraram que as taxas de C_{\max} , AUC e depuração foram comparáveis às observadas nos doentes adultos a receber 150 mg diários de irbesartan. Após administração diária única repetida foi observada uma acumulação limitada de irbesartan (18 %) no plasma.

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.

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

Não houve evidência de toxicidade sistêmica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Nos estudos de segurança não-clínica, doses altas 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 ao nível do rim (tais como nefrite intersticial, distensão tubular, tubulos 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 ser humano, 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.

Os estudos animais com o irbesartan mostraram efeitos tóxicos transitórios (cavidade pélvica renal aumentada, hidroureter ou edema subcutâneo) em fetos de rato, os quais foram resolvidos 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.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Sílica coloidal hidratada
Amido de milho pré-gelificado
Poloxamero 188.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 14 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 28 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 56 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 98 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 56 x 1 comprimido em blisters destacáveis para dose unitária 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/1/06/376/001-005

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: 20 janeiro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Zentiva 150 mg comprimidos.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 150 mg de irbesartan.

Excipiente com efeito conhecido: 30,75 mg de lactose mono-hidratada por comprimido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Branco a esbranquiçado, biconvexo, de forma oval, com um coração marcado numa das faces e o número 2772 gravado na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Irbesartan Zentiva é indicado em adultos para o tratamento da hipertensão essencial. É também indicado para o tratamento da doença renal em doentes adultos com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 como parte de um regime farmacológico anti-hipertensivo (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada usual e a dose de manutenção são de 150 mg, uma vez ao dia, com ou sem alimentos. Irbesartan Zentiva na dose de 150 mg uma vez ao dia proporciona geralmente um melhor controlo da pressão arterial nas 24 horas do que a dose de 75 mg. Contudo, pode considerar-se o início da terapêutica com 75 mg, em particular nos doentes hemodializados e nos idosos com mais de 75 anos.

Nos doentes não adequadamente controlados com 150 mg diários, a dose de Irbesartan Zentiva pode ser aumentada para 300 mg ou pode adicionar-se outros anti-hipertensores (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). Em particular, a adição de um diurético como hidroclorotiazida tem apresentado um efeito aditivo com o Irbesartan Zentiva (ver secção 4.5).

Nos doentes com diabetes do tipo 2 hipertensos, a terapêutica deve ser iniciada com 150 mg de irbesartan uma vez por dia e ajustada até 300 mg uma vez por dia, como dose de manutenção preferível para o tratamento da doença renal. A demonstração do benefício renal de Irbesartan Zentiva nos doentes com diabetes do tipo 2 hipertensos baseia-se em estudos em que o irbesartan foi utilizado em associação com outros fármacos anti-hipertensivos, de acordo com as necessidades, para atingir a pressão arterial desejada (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário um acerto posológico em doentes com insuficiência renal. Uma dose inicial mais baixa (75 mg) deve ser considerada nos doentes em hemodiálise (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Não há experiência clínica em doentes com insuficiência hepática grave.

População idosa

Se bem que se deva considerar o início do tratamento com 75 mg em doentes com mais de 75 anos, em geral não é necessário o ajuste posológico na população idosa.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Irbesartan Zentiva não foram ainda estabelecidas em crianças com idade até aos 18 anos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Para administração oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

O uso concomitante de Irbesartan Zentiva com medicamentos contendo 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

Depleção do volume intravascular: pode ocorrer hipotensão sintomática, em especial após a primeira dose, em doentes que apresentam depleção de sódio e/ou de volume por terapêutica diurética agressiva, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. Tais condições devem ser corrigidas antes da administração do Irbesartan Zentiva.

Hipertensão renovascular: existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria que irriga um único rim funcional que sejam tratados com medicamentos que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Apesar deste efeito não estar documentado com Irbesartan Zentiva pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos recetores da angiotensina-II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Irbesartan Zentiva é usado em doentes com insuficiência renal recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência clínica quanto à administração de Irbesartan Zentiva em doentes com um transplante renal recente.

Doentes hipertensos com diabetes do tipo 2 e doença renal: numa análise realizada no estudo com doentes com doença renal avançada, os efeitos renais e vasculares do irbesartan não foram uniformes em todos os subgrupos. Particularmente, aparentam ser menos favoráveis na mulher e nos indivíduos não caucasianos (ver secção 5.1).

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.

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.

Hipercaliemia: tal como outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, pode ocorrer hipercaliemia durante o tratamento com Irbesartan Zentiva, especialmente em presença de insuficiência renal, proteinúria evidente devida a doença renal diabética, ou insuficiência cardíaca. Recomenda-se a monitorização cuidadosa do potássio sérico nos doentes em risco (ver secção 4.5).

Hipoglicemia: Irbesartan Zentiva pode induzir hipoglicemia, especialmente em doente 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).

Lítio: não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Zentiva (ver secção 4.5).

Estenose aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstructiva: tal como com outros vasodilatadores recomenda-se precaução especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstructiva.

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 Zentiva.

Geral: em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (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.

Tal como observado para os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o irbesartan e os outros antagonistas da angiotensina aparentemente são menos eficazes na redução da pressão sanguínea nos indivíduos de raça negra, possivelmente devido a uma maior prevalência de estados com renina reduzida na população negra com hipertensão (ver secção 5.1).

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

População pediátrica: o irbesartan foi estudado em populações pediátricas com idade entre 6 e 16 anos, mas, até estarem disponíveis dados adicionais, os dados atuais não são suficientes para suportar uma extensão da utilização em crianças (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

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

Sódio: Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto significa que é essencialmente 'isento de sódio'.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Diuréticos e outros anti-hipertensores: outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o Irbesartan Zentiva foi administrado de modo seguro com outros anti-hipertensores, tais como bloqueadores-beta, bloqueadores dos canais do cálcio de longa duração e diuréticos tiazídicos. O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode produzir uma depleção de volume e um risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com Irbesartan Zentiva (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, hipercaliemia 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).

Suplementos de potássio e diuréticos poupadores do potássio: tendo por base a experiência com o uso de medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de diuréticos poupadores do potássio, suplementos do potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos do potássio (ex. heparina) pode levar a aumentos do potássio sérico e não são, conseqüentemente, recomendados (ver secção 4.4).

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 semelhantes com o irbesartan. Conseqüentemente, não se recomenda esta associação (ver secção 4.4). Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

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 antihipertensor.

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 lesão 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 metabolizado 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.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez:

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 ARA II 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).

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Irbesartan Zentiva durante o aleitamento, a terapêutica com Irbesartan 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).

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos ensaios controlados por placebo em doentes com hipertensão, a incidência global de reações adversas não diferiu entre os grupos com irbesartan (56,2%) e os grupos com placebo (56,5%). A interrupção por reações adversas, quer clínicas quer laboratoriais, foi menos frequente nos doentes tratados com irbesartan (3,3%) do que nos doentes tratados com placebo (4,5%). A incidência de reações adversas não foi relacionada com a dose (no intervalo das doses recomendadas), o sexo, a idade, a raça ou a duração do tratamento.

Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, foram notificadas tontura ortostática e hipotensão ortostática em 0,5% dos doentes (i.e. pouco frequentes), mas acima do placebo.

A tabela que se segue contém as reações adversas medicamentosas que foram notificadas nos ensaios controlados por placebo, nos quais 1.965 doentes receberam irbesartan. O asterisco (*) assinala as reações adversas que foram adicionalmente notificadas em > 2 % dos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente e acima do 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 ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas notificadas durante a vigilância pós-comercialização são também listadas. Estas reações adversas derivam de notificações espontâneas.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Desconhecida: anemia, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

Desconhecida: reações de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea e urticária, reação anafilática, choque anafilático

Doenças do metabolismo e da nutrição

Desconhecida: hipercaliemia, hipoglicemia

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, tontura ortostática*

Desconhecida: vertigens, cefaleias

Afeções do ouvido e do labirinto

Desconhecida: acufenos

Cardiopatias

Pouco frequentes: taquicardia

Vasculopatias

Frequentes: hipotensão ortostática*

Pouco frequentes: afrontamentos

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: tosse

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas/vómitos

Pouco frequentes: diarreia, dispepsia/pirose

Raras: angioedema intestinal

Desconhecida: disgeusia

Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: icterícia

Desconhecida: hepatite, função hepática alterada

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecida: vasculite leucocitoclásica

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: dor musculoesquelética*

Desconhecida: artralgia, mialgia (em alguns casos associada a níveis plasmáticos de creatina quinase aumentados), câimbras musculares

Doenças renais e urinárias

Desconhecida: compromisso renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda em doentes em risco (ver secção 4.4)

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: disfunção sexual

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga

Pouco frequentes: dor torácica

Exames complementares de diagnóstico

Muito frequentes: a hipercaliemia* ocorreu mais frequentemente em doentes diabéticos tratados com irbesartan do que com placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, ocorreu hipercaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) em 29,4 % dos doentes no grupo de 300 mg de irbesartan e em 22 % dos doentes no grupo do placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente, ocorreu hipercaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) em 46,3 % dos doentes no grupo do irbesartan e em 26,3 % dos doentes no grupo do placebo.

Frequentes: nos indivíduos tratados com irbesartan foram frequentemente observados (1,7%) aumentos significativos na creatina quinase plasmática. Nenhum destes aumentos foi associado com acontecimentos musculoesqueléticos clínicos identificáveis. Foi observada uma diminuição na hemoglobina*, que não foi clinicamente relevante, em 1,7 % dos doentes hipertensos com doença renal diabética avançada tratados com irbesartan.

População pediátrica

Num ensaio aleatorizado em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos, na fase em dupla ocultação na 3ª semana ocorreram as reações adversas que se seguem: cefaleias (7,9 %), hipotensão (2,2 %), tonturas (1,9 %), tosse (0,9 %). No período de 26 semanas sem ocultação deste ensaio, as alterações laboratoriais observadas com maior frequência foram aumentos de creatinina (6,5 %) e valores de CK elevados em 2 % das crianças tratadas.

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

A experiência em adultos expostos a doses até 900 mg/dia durante 8 semanas não revelou toxicidade. As manifestações mais prováveis de sobredosagem são hipotensão e taquicardia; com a sobredosagem pode ocorrer também bradicardia. Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Irbesartan Zentiva. O doente deve ser sujeito a vigilância clínica, com tratamento sintomático e de suporte. As medidas sugeridas incluem a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. O irbesartan não é removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármacoterapêutico: antagonista da angiotensina-II, simples, código ATC: C09C A04.

Mecanismo de ação

O irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (tipo 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 da 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. O irbesartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase-II), uma enzima que origina angiotensina-II e que também degrada a bradiquinina em metabolitos inativos. O irbesartan não necessita de ativação metabólica para a sua atividade.

Eficácia clínica

Hipertensão

O irbesartan reduz a pressão arterial com alteração mínima da frequência cardíaca. A redução da pressão arterial é dependente da dose para as doses diárias únicas, com tendência para estabilizar com doses superiores a 300 mg. As doses de 150-300 mg uma vez ao dia reduzem a pressão arterial no vale (24 horas pós-dose) em qualquer posição, em média cerca de 8-13/5-8 mm Hg (sistólica/diastólica) superiores às reduções associadas com o placebo.

A redução máxima da pressão arterial é alcançada entre as 3 e as 6 horas após a administração e o efeito anti-hipertensivo mantém-se durante pelo menos 24 horas. Ao fim de 24 horas, a redução da pressão arterial foi de 60-70% das correspondentes respostas máximas sistólica e diastólica nas doses recomendadas. A dose de 150 mg uma vez ao dia produziu nas 24 horas respostas mínima e média semelhantes às da mesma dose diária total administrada em duas tomas.

O efeito anti-hipertensivo de Irbesartan Zentiva é evidente ao fim de 1 a 2 semanas, ocorrendo o efeito máximo às 4 a 6 semanas após o início da terapêutica. Os efeitos anti-hipertensivos mantêm-se durante a terapêutica a longo prazo. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial retorna gradualmente aos valores basais. Não foi observada hipertensão reativa.

Os efeitos anti-hipertensivos do irbesartan e dos diuréticos tiazídicos são aditivos. Nos doentes que não estão controlados adequadamente pelo irbesartan em monoterapia, a adição de uma dose baixa de hidroclorotiazida (12,5 mg) ao irbesartan uma vez ao dia produz uma maior redução da pressão arterial ajustada pelo placebo no vale, da ordem de 7-10/3-6 mm Hg (sistólica/diastólica).

A eficácia de Irbesartan Zentiva não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, os doentes hipertensos de raça negra têm nitidamente uma resposta 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-hipertensiva é semelhante nos doentes negros e não-negros.

Não há efeitos clinicamente importantes sobre o ácido úrico sérico ou a secreção urinária de ácido úrico.

População pediátrica

A redução da pressão arterial com doses alvo ajustadas de irbesartan de 0,5 mg/kg (baixa), 1,5 mg/kg (média) e 4,5 mg/kg (elevada) foi avaliada em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos ou em risco (diabéticos, história familiar de hipertensão), durante um período de três semanas. No final das três semanas a redução média do basal na variável primária de eficácia, a pressão sanguínea sistólica de vale na posição sentada (SeSBP) foi de 11,7 mmHg (dose baixa), 9,3 mmHg (dose média), 13,2 mmHg (dose elevada). Não houve aparentemente diferença significativa entre estas doses. A variação média ajustada da pressão sanguínea diastólica de vale na posição sentada (SeDBP) foi a seguinte: 3,8 mmHg (dose baixa), 3,2 mmHg (dose média), 5,6 mmHg (dose elevada). Durante um período subsequente de duas semanas em que os doentes foram realeatorizados para medicamento ativo ou placebo, os doentes a receber placebo tiveram aumentos de 2,4 mmHg e de 2,0 mmHg na SeSBP e SeDBP, respetivamente, em comparação com as variações de + 0,1 e - 0,3 mmHg nos doentes a receber todas as doses de irbesartan (ver secção 4.2).

Hipertensão e diabetes do tipo 2 com doença renal

O "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra que o irbesartan diminui a progressão da doença renal em doentes com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente. O IDNT foi um ensaio em dupla ocultação, controlado, que comparou Irbesartan Zentiva, amlodipina e placebo quanto a morbidade e mortalidade. Em 1715 doentes com hipertensão, diabetes do tipo 2, proteinúria ≥ 900 mg/dia e creatinina sérica entre 1,0-3,0 mg/dl, foram avaliados os efeitos de Irbesartan Zentiva a longo prazo (média 2,6 anos) na progressão da doença renal e em todas as causas de mortalidade. As doses foram ajustadas, de acordo com a tolerância, de 75 mg até uma dose de manutenção de 300 mg de Irbesartan Zentiva, de 2,5 mg até 10 mg de amlodipina, ou placebo. Em todos os grupos de tratamento os doentes receberam entre 2 e 4 fármacos anti-hipertensivos (e.g. diuréticos, bloqueadores beta, bloqueadores alfa) para atingir a pressão sanguínea pré-definida de $\leq 135/85$ mm Hg ou uma redução de 10 mm Hg na pressão sistólica se o basal fosse > 160 mm Hg. Sessenta por cento (60%) dos doentes no grupo placebo atingiram esta pressão sanguínea, enquanto nos grupos de irbesartan e amlodipina esta percentagem foi de 76% e 78%, respetivamente. O irbesartan reduziu significativamente o risco relativo no *endpoint* primário combinado de duplicar a creatinina sérica, doença renal terminal ou todas as causas de mortalidade. Aproximadamente 33% dos doentes no grupo do irbesartan atingiram o *endpoint* primário renal composto em comparação com 39% e 41% nos grupos do placebo e amlodipina [20% redução do risco relativo versus placebo ($p = 0,024$) e 23% redução do risco relativo em comparação com a amlodipina ($p = 0,006$)]. Quando foram analisados os componentes individuais do *endpoint* primário, não foi observado efeito em todas as causas de mortalidade, enquanto se observou uma tendência positiva na redução na doença renal terminal e uma redução significativa na duplicação da creatinina sérica.

Foram avaliados subgrupos de género, raça, idade, duração da diabetes, pressão sanguínea basal, creatinina sérica e taxa de excreção da albumina. Nos subgrupos de sexo feminino e raça negra que representaram 32% e 26%, respetivamente, da população total do estudo, não foi evidente um benefício renal, apesar de os intervalos de confiança não o excluírem. Quanto ao *endpoint* secundário de acontecimentos cardiovasculares fatais e não fatais, não houve diferença entre os três grupos da população total, apesar de ter sido observada um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal para o sexo feminino e uma diminuição da incidência de enfarte do miocárdio não fatal para o sexo masculino no grupo do irbesartan versus placebo. Foi observado um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal e de acidente vascular cerebral no sexo feminino no regime com irbesartan versus a amlodipina, enquanto a hospitalização devida a insuficiência cardíaca foi reduzida na população total. No entanto, não foi encontrada uma explicação para estes achados no sexo feminino.

O estudo "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra que 300 mg de irbesartan atrasa a progressão para proteinúria evidente em doentes com microalbuminúria. IRMA 2 foi um estudo de morbilidade em dupla ocultação controlado por placebo em 590 doentes com diabetes do tipo 2, microalbuminúria (30-300 mg/dia) e função renal normal (creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl no sexo masculino e $< 1,1$ mg/dl no sexo feminino). O estudo examinou os efeitos a longo prazo (2 anos) de Irbesartan Zentiva na progressão para proteinúria clínica evidente (taxa de excreção urinária da albumina > 300 mg/dia, e um aumento de, pelo menos, 30% do basal na taxa de excreção urinária da albumina). O objetivo pré-definido para pressão sanguínea era $\leq 135/85$ mm Hg. De acordo com as necessidades, foram adicionados outros fármacos anti-hipertensivos (excluindo inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II e bloqueadores do cálcio dihidropiridinas) para atingir a pressão sanguínea pré-definida. Apesar da pressão sanguínea ter sido atingida em todos os grupos de tratamento, poucos indivíduos no grupo de 300 mg de irbesartan (5,2%) em relação ao placebo (14,9%), ou no grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) atingiram o *endpoint* para proteinúria evidente, demonstrando uma redução de 70% no risco relativo versus placebo ($p = 0,0004$) para a dose mais elevada. Não foi observada uma melhoria associada na taxa de filtração glomerular durante os primeiros três meses de tratamento. A diminuição na progressão para proteinúria clínica foi evidente logo aos três meses e continuou durante o período de 2 anos. A regressão à normoalbuminúria (< 30 mg/dia) foi mais frequente no grupo de 300 mg de Irbesartan Zentiva (34%) do que no grupo do placebo (21%).

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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o irbesartan é bem absorvido: os estudos de biodisponibilidade absoluta apresentaram valores de cerca de 60-80%. A administração concomitante com os alimentos não influencia de modo significativo a biodisponibilidade do irbesartan.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%, com ligação desprezável aos componentes sanguíneos celulares. O volume de distribuição é de 53-93 litros.

Biotransformação

Após a administração oral e 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 glucorónica 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.

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 (duas vezes a dose máxima recomendada); o mecanismo para este efeito é desconhecido. As concentrações plasmáticas máximas obtêm-se ao fim de 1,5 a 2 horas após a administração oral. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e de 3-3,5 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 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.

Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou IV 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.

População pediátrica

A farmacocinética do irbesartan foi avaliada em 23 crianças hipertensas após a administração de doses diárias únicas e múltiplas de irbesartan (2 mg/kg) até uma dose diária máxima de 150 mg durante quatro semanas. Destas 23 crianças, 21 foram avaliáveis para comparação da farmacocinética com adultos (doze crianças tinham mais de 12 anos, nove crianças tinham entre 6 e 12 anos). Os resultados mostraram que as taxas de C_{\max} , AUC e depuração foram comparáveis às observadas nos doentes adultos a receber 150 mg diários de irbesartan. Após administração diária única repetida foi observada uma acumulação limitada de irbesartan (18 %) no plasma.

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.

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

Não houve evidência de toxicidade sistêmica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Nos estudos de segurança não-clínica, doses altas 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 ao nível do rim (tais como nefrite intersticial, distensão tubular, tubulos 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 ser humano, 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.

Os estudos animais com o irbesartan mostraram efeitos tóxicos transitórios (cavidade pélvica renal aumentada, hidroureter ou edema subcutâneo) em fetos de rato, os quais foram resolvidos 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.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Sílica coloidal hidratada
Amido de milho pré-gelificado
Poloxamero 188.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 14 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 28 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 56 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 98 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 56 x 1 comprimido em blisters destacáveis para dose unitária 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/1/06/376/006-010

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: 20 janeiro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Zentiva 300 mg comprimidos.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 300 mg de irbesartan.

Excipiente com efeito conhecido: 61,50 mg de lactose mono-hidratada por comprimido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Branco a esbranquiçado, biconvexo, de forma oval, com um coração marcado numa das faces e o número 2773 gravado na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Irbesartan Zentiva é indicado em adultos para o tratamento da hipertensão essencial. É também indicado para o tratamento da doença renal em doentes adultos com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 como parte de um regime farmacológico anti-hipertensivo (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada usual e a dose de manutenção são de 150 mg, uma vez ao dia, com ou sem alimentos. Irbesartan Zentiva na dose de 150 mg uma vez ao dia proporciona geralmente um melhor controlo da pressão arterial nas 24 horas do que a dose de 75 mg. Contudo, pode considerar-se o início da terapêutica com 75 mg, em particular nos doentes hemodializados e nos idosos com mais de 75 anos.

Nos doentes não adequadamente controlados com 150 mg diários, a dose de Irbesartan Zentiva pode ser aumentada para 300 mg ou pode adicionar-se outros anti-hipertensores (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). Em particular, a adição de um diurético como hidroclorotiazida tem apresentado um efeito aditivo com o Irbesartan Zentiva (ver secção 4.5).

Nos doentes com diabetes do tipo 2 hipertensos, a terapêutica deve ser iniciada com 150 mg de irbesartan uma vez por dia e ajustada até 300 mg uma vez por dia, como dose de manutenção preferível para o tratamento da doença renal. A demonstração do benefício renal de Irbesartan Zentiva nos doentes com diabetes do tipo 2 hipertensos baseia-se em estudos em que o irbesartan foi utilizado em associação com outros fármacos anti-hipertensivos, de acordo com as necessidades, para atingir a pressão arterial desejada (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário um acerto posológico em doentes com insuficiência renal. Uma dose inicial mais baixa (75 mg) deve ser considerada nos doentes em hemodiálise (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Não há experiência clínica em doentes com insuficiência hepática grave.

População idosa

Sse bem que se deva considerar o início do tratamento com 75 mg em doentes com mais de 75 anos, em geral não é necessário o ajuste posológico nossa população idosa.

População pediátrica

Aa segurança e eficácia de Irbesartan Zentiva não foram ainda estabelecidas em crianças com idade até aos 18 anos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Para administração oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados secção 6.1. No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

O uso concomitante de Irbesartan Zentiva com medicamentos contendo 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

Depleção do volume intravascular: pode ocorrer hipotensão sintomática, em especial após a primeira dose, em doentes que apresentam depleção de sódio e/ou de volume por terapêutica diurética agressiva, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. Tais condições devem ser corrigidas antes da administração do Irbesartan Zentiva.

Hipertensão renovascular: existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria que irriga um único rim funcional que sejam tratados com medicamentos que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Apesar deste efeito não estar documentado com Irbesartan Zentiva pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos recetores da angiotensina-II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Irbesartan Zentiva é usado em doentes com insuficiência renal recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência clínica quanto à administração de Irbesartan Zentiva em doentes com um transplante renal recente.

Doentes hipertensos com diabetes do tipo 2 e doença renal: numa análise realizada no estudo com doentes com doença renal avançada, os efeitos renais e vasculares do irbesartan não foram uniformes em todos os subgrupos. Particularmente, aparentam ser menos favoráveis na mulher e nos indivíduos não caucasianos (ver secção 5.1).

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.

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.

Hipercalemia: tal como outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, pode ocorrer hipercalemia durante o tratamento com Irbesartan Zentiva, especialmente em presença de insuficiência renal, proteinúria evidente devida a doença renal diabética, ou insuficiência cardíaca. Recomenda-se a monitorização cuidadosa do potássio sérico nos doentes em risco (ver secção 4.5).

Hipoglicemia: Irbesartan Zentiva 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).

Lítio: não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Zentiva (ver secção 4.5).

Estenose aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstructiva: tal como com outros vasodilatadores recomenda-se precaução especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstructiva.

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 Zentiva.

Geral: em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (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.

Tal como observado para os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o irbesartan e os outros antagonistas da angiotensina aparentemente são menos eficazes na redução da pressão sanguínea nos indivíduos de raça negra, possivelmente devido a uma maior prevalência de estados com renina reduzida na população negra com hipertensão (ver secção 5.1).

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

População pediátrica: o irbesartan foi estudado em populações pediátricas com idade entre 6 e 16 anos, mas, até estarem disponíveis dados adicionais, os dados atuais não são suficientes para suportar uma extensão da utilização em crianças (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

Excipientes:

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

Sódio: Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto significa que é essencialmente 'isento de sódio'.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Diuréticos e outros anti-hipertensores: outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o Irbesartan Zentiva foi administrado de modo seguro com outros anti-hipertensores, tais como bloqueadores-beta, bloqueadores dos canais do cálcio de longa duração e diuréticos tiazídicos. O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode produzir uma depleção de volume e um risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com Irbesartan Zentiva (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, hipercaliemia 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).

Suplementos de potássio e diuréticos poupadores do potássio: tendo por base a experiência com o uso de medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de diuréticos poupadores do potássio, suplementos do potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos do potássio (ex. heparina) pode levar a aumentos do potássio sérico e não são, conseqüentemente, recomendados (ver secção 4.4).

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 semelhantes com o irbesartan. Conseqüentemente, não se recomenda esta associação (ver secção 4.4). Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

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 antihipertensor.

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 lesão 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 metabolizado 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.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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 ARA II 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).

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Irbesartan Zentiva durante o aleitamento, a terapêutica com Irbesartan 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).

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos ensaios controlados por placebo em doentes com hipertensão, a incidência global de reações adversas não diferiu entre os grupos com irbesartan (56,2%) e os grupos com placebo (56,5%). A

interrupção por reações adversas, quer clínicas quer laboratoriais, foi menos frequente nos doentes tratados com irbesartan (3,3%) do que nos doentes tratados com placebo (4,5%). A incidência de reações adversas não foi relacionada com a dose (no intervalo das doses recomendadas), o sexo, a idade, a raça ou a duração do tratamento.

Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, foram notificadas tontura ortostática e hipotensão ortostática em 0,5% dos doentes (i.e. pouco frequentes), mas acima do placebo.

A tabela que se segue contém as reações adversas medicamentosas que foram notificadas nos ensaios controlados por placebo, nos quais 1.965 doentes receberam irbesartan. O asterisco (*) assinala as reações adversas que foram adicionalmente notificadas em > 2 % dos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente e acima do 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 ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas notificadas durante a vigilância pós-comercialização são também listadas. Estas reações adversas derivam de notificações espontâneas.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Desconhecida: anemia, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

Desconhecida: reações de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea e urticária, reação anafilática, choque anafilático

Doenças do metabolismo e da nutrição

Desconhecida: hipercaliemia, hipoglicemia

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, tontura ortostática*
Desconhecida: vertigens, cefaleias

Afeções do ouvido e do labirinto

Desconhecida: acufenos

Cardiopatias

Pouco frequentes: taquicardia

Vasculopatias

Frequentes: hipotensão ortostática*
Pouco frequentes: afrontamentos

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: tosse

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas/vómitos
Pouco frequentes: diarreia, dispepsia/pirose
Raras: angioedema intestinal
Desconhecida: disgeusia

Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: icterícia

Desconhecida: hepatite, função hepática alterada

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecida: vasculite leucocitoclásica

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: dor musculoesquelética*

Desconhecida: artralgia, mialgia (em alguns casos associada a níveis plasmáticos de creatina quinase aumentados), câimbras musculares

Doenças renais e urinárias

Desconhecida: compromisso renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda em doentes em risco (ver secção 4.4)

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: disfunção sexual

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga

Pouco frequentes: dor torácica

Exames complementares de diagnóstico

Muito frequentes: a hipercaliemia* ocorreu mais frequentemente em doentes diabéticos tratados com irbesartan do que com placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, ocorreu hipercaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) em 29,4 % dos doentes no grupo de 300 mg de irbesartan e em 22 % dos doentes no grupo do placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente, ocorreu hipercaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) em 46,3 % dos doentes no grupo do irbesartan e em 26,3 % dos doentes no grupo do placebo.

Frequentes: nos indivíduos tratados com irbesartan foram frequentemente observados (1,7%) aumentos significativos na creatina quinase plasmática. Nenhum destes aumentos foi associado com acontecimentos musculoesqueléticos clínicos identificáveis. Foi observada uma diminuição na hemoglobina*, que não foi clinicamente relevante, em 1,7 % dos doentes hipertensos com doença renal diabética avançada tratados com irbesartan.

População pediátrica

Num ensaio aleatorizado em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos, na fase em dupla ocultação na 3ª semana ocorreram as reações adversas que se seguem: cefaleias (7,9 %), hipotensão (2,2 %), tonturas (1,9 %), tosse (0,9 %). No período de 26 semanas sem ocultação deste ensaio, as alterações laboratoriais observadas com maior frequência foram aumentos de creatinina (6,5 %) e valores de CK elevados em 2 % das crianças tratadas.

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

A experiência em adultos expostos a doses até 900 mg/dia durante 8 semanas não revelou toxicidade. As manifestações mais prováveis de sobredosagem são hipotensão e taquicardia; com a sobredosagem pode ocorrer também bradicardia. Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Irbesartan Zentiva. O doente deve ser sujeito a vigilância clínica, com tratamento

sintomático e de suporte. As medidas sugeridas incluem a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. O irbesartan não é removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antagonista da angiotensina-II, simples, código ATC: C09C A04.

Mecanismo de ação:

O irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (tipo 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 da 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. O irbesartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase-II), uma enzima que origina angiotensina-II e que também degrada a bradiquinina em metabolitos inativos. O irbesartan não necessita de ativação metabólica para a sua atividade.

Eficácia clínica

Hipertensão

O irbesartan reduz a pressão arterial com alteração mínima da frequência cardíaca. A redução da pressão arterial é dependente da dose para as doses diárias únicas, com tendência para estabilizar com doses superiores a 300 mg. As doses de 150-300 mg uma vez ao dia reduzem a pressão arterial no vale (24 horas pós-dose) em qualquer posição, em média cerca de 8-13/5-8 mm Hg (sistólica/diastólica) superiores às reduções associadas com o placebo.

A redução máxima da pressão arterial é alcançada entre as 3 e as 6 horas após a administração e o efeito anti-hipertensivo mantém-se durante pelo menos 24 horas. Ao fim de 24 horas, a redução da pressão arterial foi de 60-70% das correspondentes respostas máximas sistólica e diastólica nas doses recomendadas. A dose de 150 mg uma vez ao dia produziu nas 24 horas respostas mínima e média semelhantes às da mesma dose diária total administrada em duas tomas.

O efeito anti-hipertensivo de Irbesartan Zentiva é evidente ao fim de 1 a 2 semanas, ocorrendo o efeito máximo às 4 a 6 semanas após o início da terapêutica. Os efeitos anti-hipertensivos mantêm-se durante a terapêutica a longo prazo. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial retorna gradualmente aos valores basais. Não foi observada hipertensão reativa.

Os efeitos anti-hipertensivos do irbesartan e dos diuréticos tiazídicos são aditivos. Nos doentes que não estão controlados adequadamente pelo irbesartan em monoterapia, a adição de uma dose baixa de hidroclorotiazida (12,5 mg) ao irbesartan uma vez ao dia produz uma maior redução da pressão arterial ajustada pelo placebo no vale, da ordem de 7-10/3-6 mm Hg (sistólica/diastólica).

A eficácia de Irbesartan Zentiva não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, os doentes hipertensos de raça negra têm nitidamente uma resposta 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-hipertensiva é semelhante nos doentes negros e não-negros.

Não há efeitos clinicamente importantes sobre o ácido úrico sérico ou a secreção urinária de ácido úrico.

População pediátrica

A redução da pressão arterial com doses alvo ajustadas de irbesartan de 0,5 mg/kg (baixa), 1,5 mg/kg (média) e 4,5 mg/kg (elevada) foi avaliada em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos ou em risco (diabéticos, história familiar de hipertensão), durante um período de três semanas. No final das três semanas a redução média do basal na variável primária de eficácia, a

pressão sanguínea sistólica de vale na posição sentada (SeSBP) foi de 11,7 mmHg (dose baixa), 9,3 mmHg (dose média), 13,2 mmHg (dose elevada). Não houve aparentemente diferença significativa entre estas doses. A variação média ajustada da pressão sanguínea diastólica de vale na posição sentada (SeDBP) foi a seguinte: 3,8 mmHg (dose baixa), 3,2 mmHg (dose média), 5,6 mmHg (dose elevada). Durante um período subsequente de duas semanas em que os doentes foram realeatorizados para medicamento ativo ou placebo, os doentes a receber placebo tiveram aumentos de 2,4 mmHg e de 2,0 mmHg na SeSBP e SeDBP, respetivamente, em comparação com as variações de + 0,1 e - 0,3 mmHg nos doentes a receber todas as doses de irbesartan (ver secção 4.2).

Hipertensão e diabetes do tipo 2 com doença renal

O "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra que o irbesartan diminui a progressão da doença renal em doentes com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente. O IDNT foi um ensaio em dupla ocultação, controlado, que comparou Irbesartan Zentiva, amlodipina e placebo quanto a morbidade e mortalidade. Em 1715 doentes com hipertensão, diabetes do tipo 2, proteinúria ≥ 900 mg/dia e creatinina sérica entre 1,0-3,0 mg/dl, foram avaliados os efeitos de Irbesartan Zentiva a longo prazo (média 2,6 anos) na progressão da doença renal e em todas as causas de mortalidade. As doses foram ajustadas, de acordo com a tolerância, de 75 mg até uma dose de manutenção de 300 mg de Irbesartan Zentiva, de 2,5 mg até 10 mg de amlodipina, ou placebo. Em todos os grupos de tratamento os doentes receberam entre 2 e 4 fármacos anti-hipertensivos (e.g. diuréticos, bloqueadores beta, bloqueadores alfa) para atingir a pressão sanguínea pré-definida de $\leq 135/85$ mm Hg ou uma redução de 10 mm Hg na pressão sistólica se o basal fosse > 160 mm Hg. Sessenta por cento (60%) dos doentes no grupo placebo atingiram esta pressão sanguínea, enquanto nos grupos de irbesartan e amlodipina esta percentagem foi de 76% e 78%, respetivamente. O irbesartan reduziu significativamente o risco relativo no *endpoint* primário combinado de duplicar a creatinina sérica, doença renal terminal ou todas as causas de mortalidade. Aproximadamente 33% dos doentes no grupo do irbesartan atingiram o *endpoint* primário renal composto em comparação com 39% e 41% nos grupos do placebo e amlodipina [20% redução do risco relativo versus placebo ($p = 0,024$) e 23% redução do risco relativo em comparação com a amlodipina ($p = 0,006$)]. Quando foram analisados os componentes individuais do *endpoint* primário, não foi observado efeito em todas as causas de mortalidade, enquanto se observou uma tendência positiva na redução na doença renal terminal e uma redução significativa na duplicação da creatinina sérica.

Foram avaliados subgrupos de género, raça, idade, duração da diabetes, pressão sanguínea basal, creatinina sérica e taxa de excreção da albumina. Nos subgrupos de sexo feminino e raça negra que representaram 32% e 26%, respetivamente, da população total do estudo, não foi evidente um benefício renal, apesar de os intervalos de confiança não o excluírem. Quanto ao *endpoint* secundário de acontecimentos cardiovasculares fatais e não fatais, não houve diferença entre os três grupos da população total, apesar de ter sido observada um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal para o sexo feminino e uma diminuição da incidência de enfarte do miocárdio não fatal para o sexo masculino no grupo do irbesartan versus placebo. Foi observado um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal e de acidente vascular cerebral no sexo feminino no regime com irbesartan versus a amlodipina, enquanto a hospitalização devida a insuficiência cardíaca foi reduzida na população total. No entanto, não foi encontrada uma explicação para estes achados no sexo feminino.

O estudo "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra que 300 mg de irbesartan atrasa a progressão para proteinúria evidente em doentes com microalbuminúria. IRMA 2 foi um estudo de morbidade em dupla ocultação controlado por placebo em 590 doentes com diabetes do tipo 2, microalbuminúria (30-300 mg/dia) e função renal normal (creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl no sexo masculino e $< 1,1$ mg/dl no sexo feminino). O estudo examinou os efeitos a longo prazo (2 anos) de Irbesartan Zentiva na progressão para proteinúria clínica evidente (taxa de excreção urinária da albumina > 300 mg/dia, e um aumento de, pelo menos, 30% do basal na taxa de excreção urinária da albumina). O objetivo pré-definido para pressão sanguínea era $\leq 135/85$ mm Hg. De acordo com as necessidades, foram adicionados outros fármacos anti-hipertensivos (excluindo inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II e bloqueadores do cálcio dihidropiridinas) para atingir a pressão sanguínea pré-definida. Apesar da pressão sanguínea ter sido atingida em todos os grupos de tratamento, poucos indivíduos no grupo de

300 mg de irbesartan (5,2%) em relação ao placebo (14,9%), ou no grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) atingiram o *endpoint* para proteinúria evidente, demonstrando uma redução de 70% no risco relativo versus placebo ($p = 0,0004$) para a dose mais elevada. Não foi observada uma melhoria associada na taxa de filtração glomerular durante os primeiros três meses de tratamento. A diminuição na progressão para proteinúria clínica foi evidente logo aos três meses e continuou durante o período de 2 anos. A regressão à normoalbuminúria (< 30 mg/dia) foi mais frequente no grupo de 300 mg de Irbesartan Zentiva (34%) do que no grupo do placebo (21%).

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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o irbesartan é bem absorvido: os estudos de biodisponibilidade absoluta apresentaram valores de cerca de 60-80%. A administração concomitante com os alimentos não influencia de modo significativo a biodisponibilidade do irbesartan.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%, com ligação desprezável aos componentes sanguíneos celulares. O volume de distribuição é de 53-93 litros.

Biotransformação

Após a administração oral e 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 glucorónica 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.

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 (duas vezes a dose máxima recomendada); o mecanismo para este efeito é desconhecido. As concentrações plasmáticas máximas obtêm-se ao fim de 1,5 a 2 horas após a administração oral. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e de 3-3,5 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 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.

Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou IV 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.

População pediátrica

A farmacocinética do irbesartan foi avaliada em 23 crianças hipertensas após a administração de doses diárias únicas e múltiplas de irbesartan (2 mg/kg) até uma dose diária máxima de 150 mg durante quatro semanas. Destas 23 crianças, 21 foram avaliáveis para comparação da farmacocinética com adultos (doze crianças tinham mais de 12 anos, nove crianças tinham entre 6 e 12 anos). Os resultados mostraram que as taxas de C_{max} , AUC e depuração foram comparáveis às observadas nos doentes adultos a receber 150 mg diários de irbesartan. Após administração diária única repetida foi observada uma acumulação limitada de irbesartan (18 %) no plasma.

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.

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

Não houve evidência de toxicidade sistémica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Nos estudos de segurança não-clínica, doses altas 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 ao nível do rim (tais como nefrite intersticial, distensão tubular, tubulos 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 ser humano, 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.

Os estudos animais com o irbesartan mostraram efeitos tóxicos transitórios (cavidade pélvica renal aumentada, hidroureter ou edema subcutâneo) em fetos de rato, os quais foram resolvidos 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.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Sílica coloidal hidratada
Amido de milho pré-gelificado
Poloxamero 188.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 14 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 28 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 56 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 98 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 56 x 1 comprimido em blisters destacáveis para dose unitária 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/1/06/376/011-015

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: 20 janeiro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Zentiva 75 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de irbesartan.

Excipiente com efeito conhecido: 25,50 mg de lactose mono-hidratada por comprimido revestido por película.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Branco a esbranquiçado, biconvexo, de forma oval, com um coração marcado numa das faces e o número 2871 gravado na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Irbesartan Zentiva é indicado em adultos para o tratamento da hipertensão essencial.

É também indicado para o tratamento da doença renal em doentes adultos com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 como parte de um regime farmacológico anti-hipertensivo (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada usual e a dose de manutenção são de 150 mg, uma vez ao dia, com ou sem alimentos. Irbesartan Zentiva na dose de 150 mg uma vez ao dia proporciona geralmente um melhor controlo da pressão arterial nas 24 horas do que a dose de 75 mg. Contudo, pode considerar-se o início da terapêutica com 75 mg, em particular nos doentes hemodializados e nos idosos com mais de 75 anos.

Nos doentes não adequadamente controlados com 150 mg diários, a dose de Irbesartan Zentiva pode ser aumentada para 300 mg ou pode adicionar-se outros anti-hipertensores (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). Em particular, a adição de um diurético como hidroclorotiazida tem apresentado um efeito aditivo com o Irbesartan Zentiva (ver secção 4.5).

Nos doentes com diabetes do tipo 2 hipertensos, a terapêutica deve ser iniciada com 150 mg de irbesartan uma vez por dia e ajustada até 300 mg uma vez por dia, como dose de manutenção preferível para o tratamento da doença renal. A demonstração do benefício renal de Irbesartan Zentiva nos doentes com diabetes do tipo 2 hipertensos baseia-se em estudos em que o irbesartan foi utilizado em associação com outros fármacos anti-hipertensivos, de acordo com as necessidades, para atingir a pressão arterial desejada (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário um acerto posológico em doentes com insuficiência renal. Uma dose inicial mais baixa (75 mg) deve ser considerada nos doentes em hemodiálise (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Não há experiência clínica em doentes com insuficiência hepática grave.

População idosa

Se bem que se deva considerar o início do tratamento com 75 mg em doentes com mais de 75 anos, em geral não é necessário o ajuste posológico na população idosa.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Irbesartan Zentiva não foram ainda estabelecidas em crianças com idade até aos 18 anos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Para administração oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

O uso concomitante de Irbesartan Zentiva com medicamentos contendo 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

Depleção do volume intravascular: pode ocorrer hipotensão sintomática, em especial após a primeira dose, em doentes que apresentam depleção de sódio e/ou de volume por terapêutica diurética agressiva, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. Tais condições devem ser corrigidas antes da administração do Irbesartan Zentiva.

Hipertensão renovascular: existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria que irriga um único rim funcionante que sejam tratados com medicamentos que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Apesar deste efeito não estar documentado com Irbesartan Zentiva pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos recetores da angiotensina-II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Irbesartan Zentiva é usado em doentes com insuficiência renal recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência clínica quanto à administração de Irbesartan Zentiva em doentes com um transplante renal recente.

Doentes hipertensos com diabetes do tipo 2 e doença renal: numa análise realizada no estudo com doentes com doença renal avançada, os efeitos renais e vasculares do irbesartan não foram uniformes em todos os subgrupos. Particularmente, aparentam ser menos favoráveis na mulher e nos indivíduos não caucasianos (ver secção 5.1).

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.

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.

Hipercalemia: tal como outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, pode ocorrer hipercalemia durante o tratamento com Irbesartan Zentiva, especialmente em presença de insuficiência renal, proteinúria evidente devida a doença renal diabética, ou insuficiência cardíaca. Recomenda-se a monitorização cuidadosa do potássio sérico nos doentes em risco (ver secção 4.5).

Hipoglicemia: Irbesartan Zentiva 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).

Lítio: não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Zentiva (ver secção 4.5).

Estenose aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstructiva: tal como com outros vasodilatadores recomenda-se precaução especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstructiva.

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 Zentiva.

Geral: em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (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.

Tal como observado para os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o irbesartan e os outros antagonistas da angiotensina aparentemente são menos eficazes na redução da pressão sanguínea nos indivíduos de raça negra, possivelmente devido a uma maior prevalência de estados com renina reduzida na população negra com hipertensão (ver secção 5.1).

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

População pediátrica: o irbesartan foi estudado em populações pediátricas com idade entre 6 e 16 anos, mas, até estarem disponíveis dados adicionais, os dados atuais não são suficientes para suportar uma extensão da utilização em crianças (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

Excipientes:

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

Sódio: Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto significa que é essencialmente 'isento de sódio'.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Diuréticos e outros anti-hipertensores: outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o Irbesartan Zentiva foi administrado de modo seguro com outros anti-hipertensores, tais como bloqueadores-beta, bloqueadores dos canais do cálcio de longa duração e diuréticos tiazídicos. O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode produzir uma depleção de volume e um risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com Irbesartan Zentiva (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).

Suplementos de potássio e diuréticos poupadores do potássio: tendo por base a experiência com o uso de medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de diuréticos poupadores do potássio, suplementos do potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos do potássio (ex. heparina) pode levar a aumentos do potássio sérico e não são, consequentemente, recomendados (ver secção 4.4).

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 semelhantes com o irbesartan. Consequentemente, não se recomenda esta associação (ver secção 4.4). Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

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 antihipertensor.

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 lesão 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 metabolizado 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.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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 ARA II 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 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).

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Irbesartan Zentiva durante o aleitamento, a terapêutica com Irbesartan 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).

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos ensaios controlados por placebo em doentes com hipertensão, a incidência global de reações adversas não diferiu entre os grupos com irbesartan (56,2%) e os grupos com placebo (56,5%). A interrupção por reações adversas, quer clínicas quer laboratoriais, foi menos frequente nos doentes tratados com irbesartan (3,3%) do que nos doentes tratados com placebo (4,5%). A incidência de reações adversas não foi relacionada com a dose (no intervalo das doses recomendadas), o sexo, a idade, a raça ou a duração do tratamento.

Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, foram notificadas tontura ortostática e hipotensão ortostática em 0,5% dos doentes (i.e. pouco frequentes), mas acima do placebo.

A tabela que se segue contém as reações adversas medicamentosas que foram notificadas nos ensaios controlados por placebo, nos quais 1.965 doentes receberam irbesartan. O asterisco (*) assinala as reações adversas que foram adicionalmente notificadas em > 2 % dos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente e acima do 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 ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas notificadas durante a vigilância pós-comercialização são também listadas. Estas reações adversas derivam de notificações espontâneas.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Desconhecida: anemia, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

Desconhecida: reações de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea e urticária, reação anafilática, choque anafilático

Doenças do metabolismo e da nutrição

Desconhecida: hipercaliemia, hipoglicemia

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, tontura ortostática*

Desconhecida: vertigens, cefaleias

Afeções do ouvido e do labirinto

Desconhecida: acufenos

Cardiopatias

Pouco frequentes: taquicardia

Vasculopatias:

Frequentes: hipotensão ortostática*

Pouco frequentes: afrontamentos

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: tosse

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas/vômitos
Pouco frequentes: diarreia, dispepsia/pirose
Raras: angioedema intestinal
Desconhecida: disgeusia

Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: icterícia
Desconhecida: hepatite, função hepática alterada

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecida: vasculite leucocitoclásica

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: dor musculoesquelética*
Desconhecida: artralgia, mialgia (em alguns casos associada a níveis plasmáticos de creatina quinase aumentados), câimbras musculares

Doenças renais e urinárias

Desconhecida: compromisso renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda em doentes em risco (ver secção 4.4)

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: disfunção sexual

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga
Pouco frequentes: dor torácica

Exames complementares de diagnóstico

Muito frequentes: a hipercaliemia* ocorreu mais frequentemente em doentes diabéticos tratados com irbesartan do que com placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, ocorreu hipercaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) em 29,4 % dos doentes no grupo de 300 mg de irbesartan e em 22 % dos doentes no grupo do placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente, ocorreu hipercaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) em 46,3 % dos doentes no grupo do irbesartan e em 26,3 % dos doentes no grupo do placebo.

Frequentes: nos indivíduos tratados com irbesartan foram frequentemente observados (1,7%) aumentos significativos na creatina quinase plasmática. Nenhum destes aumentos foi associado com acontecimentos musculoesqueléticos clínicos identificáveis. Foi observada uma diminuição na hemoglobina*, que não foi clinicamente relevante, em 1,7 % dos doentes hipertensos com doença renal diabética avançada tratados com irbesartan.

População pediátrica:

Num ensaio aleatorizado em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos, na fase em dupla ocultação na 3ª semana ocorreram as reações adversas que se seguem: cefaleias (7,9 %), hipotensão (2,2 %), tonturas (1,9 %), tosse (0,9 %). No período de 26 semanas sem ocultação deste ensaio, as alterações laboratoriais observadas com maior frequência foram aumentos de creatinina (6,5 %) e valores de CK elevados em 2 % das crianças tratadas.

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

A experiência em adultos expostos a doses até 900 mg/dia durante 8 semanas não revelou toxicidade. As manifestações mais prováveis de sobredosagem são hipotensão e taquicardia; com a sobredosagem pode ocorrer também bradicardia. Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Irbesartan Zentiva. O doente deve ser sujeito a vigilância clínica, com tratamento sintomático e de suporte. As medidas sugeridas incluem a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. O irbesartan não é removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antagonista da angiotensina-II, simples, código ATC: C09C A04.

Mecanismo de ação

O irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (tipo 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 da 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. O irbesartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase-II), uma enzima que origina angiotensina-II e que também degrada a bradiquinina em metabolitos inativos. O irbesartan não necessita de ativação metabólica para a sua atividade.

Eficácia clínica

Hipertensão

O irbesartan reduz a pressão arterial com alteração mínima da frequência cardíaca. A redução da pressão arterial é dependente da dose para as doses diárias únicas, com tendência para estabilizar com doses superiores a 300 mg. As doses de 150-300 mg uma vez ao dia reduzem a pressão arterial no vale (24 horas pós-dose) em qualquer posição, em média cerca de 8-13/5-8 mm Hg (sistólica/diastólica) superiores às reduções associadas com o placebo.

A redução máxima da pressão arterial é alcançada entre as 3 e as 6 horas após a administração e o efeito anti-hipertensivo mantém-se durante pelo menos 24 horas. Ao fim de 24 horas, a redução da pressão arterial foi de 60-70% das correspondentes respostas máximas sistólica e diastólica nas doses recomendadas. A dose de 150 mg uma vez ao dia produziu nas 24 horas respostas mínima e média semelhantes às da mesma dose diária total administrada em duas tomas.

O efeito anti-hipertensivo de Irbesartan Zentiva é evidente ao fim de 1 a 2 semanas, ocorrendo o efeito máximo às 4 a 6 semanas após o início da terapêutica. Os efeitos anti-hipertensivos mantêm-se durante a terapêutica a longo prazo. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial retorna gradualmente aos valores basais. Não foi observada hipertensão reativa.

Os efeitos anti-hipertensivos do irbesartan e dos diuréticos tiazídicos são aditivos. Nos doentes que não estão controlados adequadamente pelo irbesartan em monoterapia, a adição de uma dose baixa de hidroclorotiazida (12,5 mg) ao irbesartan uma vez ao dia produz uma maior redução da pressão arterial ajustada pelo placebo no vale, da ordem de 7-10/3-6 mm Hg (sistólica/diastólica).

A eficácia de Irbesartan Zentiva não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, os doentes hipertensos de raça negra têm nitidamente uma resposta 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-hipertensiva é semelhante nos doentes negros e não-negros. Não há efeitos clinicamente importantes sobre o ácido úrico sérico ou a secreção urinária de ácido úrico.

População pediátrica

A redução da pressão arterial com doses alvo ajustadas de irbesartan de 0,5 mg/kg (baixa), 1,5 mg/kg (média) e 4,5 mg/kg (elevada) foi avaliada em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos ou em risco (diabéticos, história familiar de hipertensão), durante um período de três semanas. No final das três semanas a redução média do basal na variável primária de eficácia, a pressão sanguínea sistólica de vale na posição sentada (SeSBP) foi de 11,7 mmHg (dose baixa), 9,3 mmHg (dose média), 13,2 mmHg (dose elevada). Não houve aparentemente diferença significativa entre estas doses. A variação média ajustada da pressão sanguínea diastólica de vale na posição sentada (SeDBP) foi a seguinte: 3,8 mmHg (dose baixa), 3,2 mmHg (dose média), 5,6 mmHg (dose elevada). Durante um período subsequente de duas semanas em que os doentes foram realeatorizados para medicamento ativo ou placebo, os doentes a receber placebo tiveram aumentos de 2,4 mmHg e de 2,0 mmHg na SeSBP e SeDBP, respetivamente, em comparação com as variações de + 0,1 e - 0,3 mmHg nos doentes a receber todas as doses de irbesartan (ver secção 4.2).

Hipertensão e diabetes do tipo 2 com doença renal

O "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra que o irbesartan diminui a progressão da doença renal em doentes com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente. O IDNT foi um ensaio em dupla ocultação, controlado, que comparou Irbesartan Zentiva, amlodipina e placebo quanto a morbilidade e mortalidade. Em 1.715 doentes com hipertensão, diabetes do tipo 2, proteinúria ≥ 900 mg/dia e creatinina sérica entre 1,0-3,0 mg/dl, foram avaliados os efeitos de Irbesartan Zentiva a longo prazo (média 2,6 anos) na progressão da doença renal e em todas as causas de mortalidade. As doses foram ajustadas, de acordo com a tolerância, de 75 mg até uma dose de manutenção de 300 mg de Irbesartan Zentiva, de 2,5 mg até 10 mg de amlodipina, ou placebo. Em todos os grupos de tratamento os doentes receberam entre 2 e 4 fármacos anti-hipertensivos (e.g. diuréticos, bloqueadores beta, bloqueadores alfa) para atingir a pressão sanguínea pré-definida de $\leq 135/85$ mm Hg ou uma redução de 10 mm Hg na pressão sistólica se o basal fosse > 160 mm Hg. Sessenta por cento (60%) dos doentes no grupo placebo atingiram esta pressão sanguínea, enquanto nos grupos de irbesartan e amlodipina esta percentagem foi de 76% e 78%, respetivamente. O irbesartan reduziu significativamente o risco relativo no *endpoint* primário combinado de duplicar a creatinina sérica, doença renal terminal ou todas as causas de mortalidade. Aproximadamente 33% dos doentes no grupo do irbesartan atingiram o *endpoint* primário renal composto em comparação com 39% e 41% nos grupos do placebo e amlodipina [20% redução do risco relativo versus placebo ($p = 0,024$) e 23% redução do risco relativo em comparação com a amlodipina ($p = 0,006$)]. Quando foram analisados os componentes individuais do *endpoint* primário, não foi observado efeito em todas as causas de mortalidade, enquanto se observou uma tendência positiva na redução na doença renal terminal e uma redução significativa na duplicação da creatinina sérica.

Foram avaliados subgrupos de género, raça, idade, duração da diabetes, pressão sanguínea basal, creatinina sérica e taxa de excreção da albumina. Nos subgrupos de sexo feminino e raça negra que representaram 32% e 26%, respetivamente, da população total do estudo, não foi evidente um benefício renal, apesar de os intervalos de confiança não o excluírem. Quanto ao *endpoint* secundário de acontecimentos cardiovasculares fatais e não fatais, não houve diferença entre os três grupos da população total, apesar de ter sido observada um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal para o sexo feminino e uma diminuição da incidência de enfarte do miocárdio não fatal para o sexo masculino no grupo do irbesartan versus placebo. Foi observado um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal e de acidente vascular cerebral no sexo feminino no regime com irbesartan versus a amlodipina, enquanto a hospitalização devida a insuficiência cardíaca foi reduzida na população total. No entanto, não foi encontrada uma explicação para estes achados no sexo feminino.

O estudo "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra que 300 mg de irbesartan atrasa a progressão para proteinúria evidente em doentes com microalbuminúria. IRMA 2 foi um estudo de morbidade em dupla ocultação controlado por placebo em 590 doentes com diabetes do tipo 2, microalbuminúria (30-300 mg/dia) e função renal normal (creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl no sexo masculino e $< 1,1$ mg/dl no sexo feminino). O estudo examinou os efeitos a longo prazo (2 anos) de Irbesartan Zentiva na progressão para proteinúria clínica evidente (taxa de excreção urinária da albumina > 300 mg/dia, e um aumento de, pelo menos, 30% do basal na taxa de excreção urinária da albumina). O objetivo pré-definido para pressão sanguínea era $\leq 135/85$ mm Hg. De acordo com as necessidades, foram adicionados outros fármacos anti-hipertensivos (excluindo inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II e bloqueadores do cálcio dihidropiridinas) para atingir a pressão sanguínea pré-definida. Apesar da pressão sanguínea ter sido atingida em todos os grupos de tratamento, poucos indivíduos no grupo de 300 mg de irbesartan (5,2%) em relação ao placebo (14,9%), ou no grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) atingiram o *endpoint* para proteinúria evidente, demonstrando uma redução de 70% no risco relativo versus placebo ($p = 0,0004$) para a dose mais elevada. Não foi observada uma melhoria associada na taxa de filtração glomerular durante os primeiros três meses de tratamento. A diminuição na progressão para proteinúria clínica foi evidente logo aos três meses e continuou durante o período de 2 anos. A regressão à normoalbuminúria (< 30 mg/dia) foi mais frequente no grupo de 300 mg de Irbesartan Zentiva (34%) do que no grupo do placebo (21%).

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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o irbesartan é bem absorvido: os estudos de biodisponibilidade absoluta apresentaram valores de cerca de 60-80%. A administração concomitante com os alimentos não influencia de modo significativo a biodisponibilidade do irbesartan.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%, com ligação desprezável aos componentes sanguíneos celulares. O volume de distribuição é de 53-93 litros.

Biotransformação

Após a administração oral e 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 glucorónica 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.

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 (duas vezes a dose máxima recomendada); o mecanismo para este efeito é desconhecido. As concentrações plasmáticas máximas obtêm-se ao fim de 1,5 a 2 horas após a administração oral. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e de 3-3,5 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 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.

Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou IV 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.

População pediátrica

A farmacocinética do irbesartan foi avaliada em 23 crianças hipertensas após a administração de doses diárias únicas e múltiplas de irbesartan (2 mg/kg) até uma dose diária máxima de 150 mg durante quatro semanas. Destas 23 crianças, 21 foram avaliáveis para comparação da farmacocinética com adultos (doze crianças tinham mais de 12 anos, nove crianças tinham entre 6 e 12 anos). Os resultados mostraram que as taxas de C_{max} , AUC e depuração foram comparáveis às observadas nos doentes adultos a receber 150 mg diários de irbesartan. Após administração diária única repetida foi observada uma acumulação limitada de irbesartan (18 %) no plasma.

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.

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

Não houve evidência de toxicidade sistêmica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Nos estudos de segurança não-clínica, doses altas 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 ao nível do rim (tais como nefrite intersticial, distensão tubular, tubulos 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 ser humano, 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.

Os estudos animais com o irbesartan mostraram efeitos tóxicos transitórios (cavidade pélvica renal aumentada, hidroureter ou edema subcutâneo) em fetos de rato, os quais foram resolvidos 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.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Hipromelose
Sílica coloidal hidratada
Estearato de magnésio

Revestimento por película:
Lactose mono-hidratada
Hipromelose
Dióxido de titânio
Macrogol 3000
Cera de carnaúba

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 14 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 30 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 56 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 84 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 90 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 98 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 56 x 1 comprimido revestido por película em blisters destacáveis para dose unitária 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/1/06/376/016-021
EU/1/06/376/034-035

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: 20 janeiro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Zentiva 150 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de irbesartan.

Excipiente com efeito conhecido: 51,00 mg de lactose mono-hidratada por comprimido revestido por película.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Branco a esbranquiçado, biconvexo, de forma oval, com um coração marcado numa das faces e o número 2872 gravado na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Irbesartan Zentiva é indicado em adultos para o tratamento da hipertensão essencial.

É também indicado para o tratamento da doença renal em doentes adultos com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 como parte de um regime farmacológico anti-hipertensivo (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada usual e a dose de manutenção são de 150 mg, uma vez ao dia, com ou sem alimentos. Irbesartan Zentiva na dose de 150 mg uma vez ao dia proporciona geralmente um melhor controlo da pressão arterial nas 24 horas do que a dose de 75 mg. Contudo, pode considerar-se o início da terapêutica com 75 mg, em particular nos doentes hemodializados e nos idosos com mais de 75 anos.

Nos doentes não adequadamente controlados com 150 mg diários, a dose de Irbesartan Zentiva pode ser aumentada para 300 mg ou pode adicionar-se outros anti-hipertensores (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). Em particular, a adição de um diurético como hidroclorotiazida tem apresentado um efeito aditivo com o Irbesartan Zentiva (ver secção 4.5).

Nos doentes com diabetes do tipo 2 hipertensos, a terapêutica deve ser iniciada com 150 mg de irbesartan uma vez por dia e ajustada até 300 mg uma vez por dia, como dose de manutenção preferível para o tratamento da doença renal. A demonstração do benefício renal de Irbesartan Zentiva nos doentes com diabetes do tipo 2 hipertensos baseia-se em estudos em que o irbesartan foi utilizado em associação com outros fármacos anti-hipertensivos, de acordo com as necessidades, para atingir a pressão arterial desejada (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário um acerto posológico em doentes com insuficiência renal. Uma dose inicial mais baixa (75 mg) deve ser considerada nos doentes em hemodiálise (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Não há experiência clínica em doentes com insuficiência hepática grave.

População idosa

Se bem que se deva considerar o início do tratamento com 75 mg em doentes com mais de 75 anos, em geral não é necessário o ajuste posológico na população idosa.

População pediátrica: a segurança e eficácia de Irbesartan Zentiva não foram ainda estabelecidas em crianças com idade até aos 18 anos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Para administração oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

O uso concomitante de Irbesartan Zentiva com medicamentos contendo 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

Depleção do volume intravascular: pode ocorrer hipotensão sintomática, em especial após a primeira dose, em doentes que apresentam depleção de sódio e/ou de volume por terapêutica diurética agressiva, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. Tais condições devem ser corrigidas antes da administração do Irbesartan Zentiva.

Hipertensão renovascular: existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria que irriga um único rim funcionante que sejam tratados com medicamentos que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Apesar deste efeito não estar documentado com Irbesartan Zentiva pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos recetores da angiotensina-II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Irbesartan Zentiva é usado em doentes com insuficiência renal recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência clínica quanto à administração de Irbesartan Zentiva em doentes com um transplante renal recente.

Doentes hipertensos com diabetes do tipo 2 e doença renal: numa análise realizada no estudo com doentes com doença renal avançada, os efeitos renais e vasculares do irbesartan não foram uniformes em todos os subgrupos. Particularmente, aparentam ser menos favoráveis na mulher e nos indivíduos não caucasianos (ver secção 5.1).

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.

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.

Hipercaliemia: tal como outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, pode ocorrer hipercaliemia durante o tratamento com Irbesartan Zentiva, especialmente em presença de insuficiência renal, proteinúria evidente devida a doença renal diabética, ou insuficiência cardíaca. Recomenda-se a monitorização cuidadosa do potássio sérico nos doentes em risco (ver secção 4.5).

Hipoglicemia: Irbesartan Zentiva 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).

Lítio: não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Zentiva (ver secção 4.5).

Estenose aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstructiva: tal como com outros vasodilatadores recomenda-se precaução especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstructiva.

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 Zentiva.

Geral: em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (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.

Tal como observado para os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o irbesartan e os outros antagonistas da angiotensina aparentemente são menos eficazes na redução da pressão sanguínea nos indivíduos de raça negra, possivelmente devido a uma maior prevalência de estados com renina reduzida na população negra com hipertensão (ver secção 5.1).

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

População pediátrica: o irbesartan foi estudado em populações pediátricas com idade entre 6 e 16 anos, mas, até estarem disponíveis dados adicionais, os dados atuais não são suficientes para suportar uma extensão da utilização em crianças (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

Excipientes:

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

Sódio: Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto significa que é essencialmente 'isento de sódio'.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Diuréticos e outros anti-hipertensores: outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o Irbesartan Zentiva foi administrado de modo seguro com outros anti-hipertensores, tais como bloqueadores-beta, bloqueadores dos canais do cálcio de longa duração e diuréticos tiazídicos. O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode produzir uma depleção de volume e um risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com Irbesartan Zentiva (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).

Suplementos de potássio e diuréticos poupadores do potássio: tendo por base a experiência com o uso de medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de diuréticos poupadores do potássio, suplementos do potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos do potássio (ex. heparina) pode levar a aumentos do potássio sérico e não são, conseqüentemente, recomendados (ver secção 4.4).

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 semelhantes com o irbesartan. Conseqüentemente, não se recomenda esta associação (ver secção 4.4). Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

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 antihipertensor.

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 lesão 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 metabolizado 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.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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 (ARAIIIs), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARA II 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).

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Irbesartan Zentiva durante o aleitamento, a terapêutica com Irbesartan 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).

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos ensaios controlados por placebo em doentes com hipertensão, a incidência global de reações adversas não diferiu entre os grupos com irbesartan (56,2%) e os grupos com placebo (56,5%). A interrupção por reações adversas, quer clínicas quer laboratoriais, foi menos frequente nos doentes tratados com irbesartan (3,3%) do que nos doentes tratados com placebo (4,5%). A incidência de reações adversas não foi relacionada com a dose (no intervalo das doses recomendadas), o sexo, a idade, a raça ou a duração do tratamento.

Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, foram notificadas tontura ortostática e hipotensão ortostática em 0,5% dos doentes (i.e. pouco frequentes), mas acima do placebo.

A tabela que se segue contém as reações adversas medicamentosas que foram notificadas nos ensaios controlados por placebo, nos quais 1.965 doentes receberam irbesartan. O asterisco (*) assinala as reações adversas que foram adicionalmente notificadas em > 2 % dos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente e acima do 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 ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas notificadas durante a vigilância pós-comercialização são também listadas. Estas reações adversas derivam de notificações espontâneas.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Desconhecida: anemia, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

Desconhecida: reações de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea e urticária, reação anafilática, choque anafilático

Doenças do metabolismo e da nutrição

Desconhecida: hipercaliemia, hipoglicemia

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, tontura ortostática*
Desconhecida: vertigens, cefaleias

Afeções do ouvido e do labirinto

Desconhecida: acufenos

Cardiopatias

Pouco frequentes: taquicardia

Vasculopatias

Frequentes: hipotensão ortostática*
Pouco frequentes: afrontamentos

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: tosse

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas/vómitos
Pouco frequentes: diarreia, dispepsia/pirose

Raras: angioedema intestinal
Desconhecida: disgeusia

Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: icterícia
Desconhecida: hepatite, função hepática alterada

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecida: vasculite leucocitoclásica

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: dor musculoesquelética*
Desconhecida: artralgia, mialgia (em alguns casos associada a níveis plasmáticos de creatina quinase aumentados), câimbras musculares

Doenças renais e urinárias

Desconhecida: compromisso renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda em doentes em risco (ver secção 4.4)

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: disfunção sexual

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga
Pouco frequentes: dor torácica

Exames complementares de diagnóstico

Muito frequentes: a hipercaliemia* ocorreu mais frequentemente em doentes diabéticos tratados com irbesartan do que com placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, ocorreu hipercaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) em 29,4 % dos doentes no grupo de 300 mg de irbesartan e em 22 % dos doentes no grupo do placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente, ocorreu hipercaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) em 46,3 % dos doentes no grupo do irbesartan e em 26,3 % dos doentes no grupo do placebo.

Frequentes: nos indivíduos tratados com irbesartan foram frequentemente observados (1,7%) aumentos significativos na creatina quinase plasmática. Nenhum destes aumentos foi associado com acontecimentos musculoesqueléticos clínicos identificáveis. Foi observada uma diminuição na hemoglobina*, que não foi clinicamente relevante, em 1,7 % dos doentes hipertensos com doença renal diabética avançada tratados com irbesartan.

População pediátrica:

Num ensaio aleatorizado em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos, na fase em dupla ocultação na 3ª semana ocorreram as reações adversas que se seguem: cefaleias (7,9 %), hipotensão (2,2 %), tonturas (1,9 %), tosse (0,9 %). No período de 26 semanas sem ocultação deste ensaio, as alterações laboratoriais observadas com maior frequência foram aumentos de creatinina (6,5 %) e valores de CK elevados em 2 % das crianças tratadas.

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

A experiência em adultos expostos a doses até 900 mg/dia durante 8 semanas não revelou toxicidade. As manifestações mais prováveis de sobredosagem são hipotensão e taquicardia; com a sobredosagem pode ocorrer também bradicardia. Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Irbesartan Zentiva. O doente deve ser sujeito a vigilância clínica, com tratamento sintomático e de suporte. As medidas sugeridas incluem a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. O irbesartan não é removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármacoterapêutico: antagonista da angiotensina-II, simples, código ATC: C09C A04.

Mecanismo de ação

O irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (tipo 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 da 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. O irbesartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase-II), uma enzima que origina angiotensina-II e que também degrada a bradiquinina em metabolitos inativos. O irbesartan não necessita de ativação metabólica para a sua atividade.

Eficácia clínica

Hipertensão

O irbesartan reduz a pressão arterial com alteração mínima da frequência cardíaca. A redução da pressão arterial é dependente da dose para as doses diárias únicas, com tendência para estabilizar com doses superiores a 300 mg. As doses de 150-300 mg uma vez ao dia reduzem a pressão arterial no vale (24 horas pós-dose) em qualquer posição, em média cerca de 8-13/5-8 mm Hg (sistólica/diastólica) superiores às reduções associadas com o placebo.

A redução máxima da pressão arterial é alcançada entre as 3 e as 6 horas após a administração e o efeito anti-hipertensivo mantém-se durante pelo menos 24 horas. Ao fim de 24 horas, a redução da pressão arterial foi de 60-70% das correspondentes respostas máximas sistólica e diastólica nas doses recomendadas. A dose de 150 mg uma vez ao dia produziu nas 24 horas respostas mínima e média semelhantes às da mesma dose diária total administrada em duas tomas.

O efeito anti-hipertensivo de Irbesartan Zentiva é evidente ao fim de 1 a 2 semanas, ocorrendo o efeito máximo às 4 a 6 semanas após o início da terapêutica. Os efeitos anti-hipertensivos mantêm-se durante a terapêutica a longo prazo. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial retorna gradualmente aos valores basais. Não foi observada hipertensão reativa.

Os efeitos anti-hipertensivos do irbesartan e dos diuréticos tiazídicos são aditivos. Nos doentes que não estão controlados adequadamente pelo irbesartan em monoterapia, a adição de uma dose baixa de hidroclorotiazida (12,5 mg) ao irbesartan uma vez ao dia produz uma maior redução da pressão arterial ajustada pelo placebo no vale, da ordem de 7-10/3-6 mm Hg (sistólica/diastólica).

A eficácia de Irbesartan Zentiva não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, os doentes hipertensos de raça negra têm nitidamente uma resposta 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-hipertensiva é semelhante nos doentes negros e não-negros.

Não há efeitos clinicamente importantes sobre o ácido úrico sérico ou a secreção urinária de ácido úrico.

População pediátrica

A redução da pressão arterial com doses alvo ajustadas de irbesartan de 0,5 mg/kg (baixa), 1,5 mg/kg (média) e 4,5 mg/kg (elevada) foi avaliada em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos ou em risco (diabéticos, história familiar de hipertensão), durante um período de três semanas. No final das três semanas a redução média do basal na variável primária de eficácia, a pressão sanguínea sistólica de vale na posição sentada (SeSBP) foi de 11,7 mmHg (dose baixa), 9,3 mmHg (dose média), 13,2 mmHg (dose elevada). Não houve aparentemente diferença significativa entre estas doses. A variação média ajustada da pressão sanguínea diastólica de vale na posição sentada (SeDBP) foi a seguinte: 3,8 mmHg (dose baixa), 3,2 mmHg (dose média), 5,6 mmHg (dose elevada). Durante um período subsequente de duas semanas em que os doentes foram realeatorizados para medicamento ativo ou placebo, os doentes a receber placebo tiveram aumentos de 2,4 mmHg e de 2,0 mmHg na SeSBP e SeDBP, respetivamente, em comparação com as variações de + 0,1 e - 0,3 mmHg nos doentes a receber todas as doses de irbesartan (ver secção 4.2).

Hipertensão e diabetes do tipo 2 com doença renal

O "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra que o irbesartan diminui a progressão da doença renal em doentes com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente. O IDNT foi um ensaio em dupla ocultação, controlado, que comparou Irbesartan Zentiva, amlodipina e placebo quanto a morbilidade e mortalidade. Em 1.715 doentes com hipertensão, diabetes do tipo 2, proteinúria ≥ 900 mg/dia e creatinina sérica entre 1,0-3,0 mg/dl, foram avaliados os efeitos de Irbesartan Zentiva a longo prazo (média 2,6 anos) na progressão da doença renal e em todas as causas de mortalidade. As doses foram ajustadas, de acordo com a tolerância, de 75 mg até uma dose de manutenção de 300 mg de Irbesartan Zentiva, de 2,5 mg até 10 mg de amlodipina, ou placebo. Em todos os grupos de tratamento os doentes receberam entre 2 e 4 fármacos anti-hipertensivos (e.g. diuréticos, bloqueadores beta, bloqueadores alfa) para atingir a pressão sanguínea pré-definida de $\leq 135/85$ mm Hg ou uma redução de 10 mm Hg na pressão sistólica se o basal fosse > 160 mm Hg. Sessenta por cento (60%) dos doentes no grupo placebo atingiram esta pressão sanguínea, enquanto nos grupos de irbesartan e amlodipina esta percentagem foi de 76% e 78%, respetivamente. O irbesartan reduziu significativamente o risco relativo no *endpoint* primário combinado de duplicar a creatinina sérica, doença renal terminal ou todas as causas de mortalidade. Aproximadamente 33% dos doentes no grupo do irbesartan atingiram o *endpoint* primário renal composto em comparação com 39% e 41% nos grupos do placebo e amlodipina [20% redução do risco relativo versus placebo ($p = 0,024$) e 23% redução do risco relativo em comparação com a amlodipina ($p = 0,006$)]. Quando foram analisados os componentes individuais do *endpoint* primário, não foi observado efeito em todas as causas de mortalidade, enquanto se observou uma tendência positiva na redução na doença renal terminal e uma redução significativa na duplicação da creatinina sérica.

Foram avaliados subgrupos de género, raça, idade, duração da diabetes, pressão sanguínea basal, creatinina sérica e taxa de excreção da albumina. Nos subgrupos de sexo feminino e raça negra que representaram 32% e 26%, respetivamente, da população total do estudo, não foi evidente um benefício renal, apesar de os intervalos de confiança não o excluírem. Quanto ao *endpoint* secundário de acontecimentos cardiovasculares fatais e não fatais, não houve diferença entre os três grupos da população total, apesar de ter sido observada um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal para o sexo feminino e uma diminuição da incidência de enfarte do miocárdio não fatal para o sexo masculino no grupo do irbesartan versus placebo. Foi observado um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal e de acidente vascular cerebral no sexo feminino no regime com irbesartan versus a amlodipina, enquanto a hospitalização devida a insuficiência cardíaca foi reduzida na população total. No entanto, não foi encontrada uma explicação para estes achados no sexo feminino.

O estudo "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra que 300 mg de irbesartan atrasa a progressão para proteinúria evidente em doentes com microalbuminúria. IRMA 2 foi um estudo de morbilidade em dupla ocultação controlado por placebo em 590 doentes com diabetes do tipo 2, microalbuminúria (30-300 mg/dia) e função renal normal (creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl no sexo masculino e $< 1,1$ mg/dl no sexo feminino). O estudo examinou os efeitos a longo prazo (2 anos) de Irbesartan Zentiva na progressão para proteinúria clínica

evidente (taxa de excreção urinária da albumina > 300 mg/dia, e um aumento de, pelo menos, 30% do basal na taxa de excreção urinária da albumina). O objetivo pré-definido para pressão sanguínea era $\leq 135/85$ mm Hg. De acordo com as necessidades, foram adicionados outros fármacos anti-hipertensivos (excluindo inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II e bloqueadores do cálcio dihidropiridinas) para atingir a pressão sanguínea pré-definida. Apesar da pressão sanguínea ter sido atingida em todos os grupos de tratamento, poucos indivíduos no grupo de 300 mg de irbesartan (5,2%) em relação ao placebo (14,9%), ou no grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) atingiram o *endpoint* para proteinúria evidente, demonstrando uma redução de 70% no risco relativo versus placebo ($p = 0,0004$) para a dose mais elevada. Não foi observada uma melhoria associada na taxa de filtração glomerular durante os primeiros três meses de tratamento. A diminuição na progressão para proteinúria clínica foi evidente logo aos três meses e continuou durante o período de 2 anos. A regressão à normoalbuminúria (< 30 mg/dia) foi mais frequente no grupo de 300 mg de Irbesartan Zentiva (34%) do que no grupo do placebo (21%).

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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o irbesartan é bem absorvido: os estudos de biodisponibilidade absoluta apresentaram valores de cerca de 60-80%. A administração concomitante com os alimentos não influencia de modo significativo a biodisponibilidade do irbesartan.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%, com ligação desprezável aos componentes sanguíneos celulares. O volume de distribuição é de 53-93 litros.

Biotransformação

Após a administração oral e 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 glucorónica 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.

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 (duas vezes a dose máxima recomendada); o mecanismo para este efeito é desconhecido. As concentrações plasmáticas máximas obtêm-se ao fim de 1,5 a 2 horas após a administração oral. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e de 3-3,5 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 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.

Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou IV 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.

População pediátrica

A farmacocinética do irbesartan foi avaliada em 23 crianças hipertensas após a administração de doses diárias únicas e múltiplas de irbesartan (2 mg/kg) até uma dose diária máxima de 150 mg durante quatro semanas. Destas 23 crianças, 21 foram avaliáveis para comparação da farmacocinética com adultos (doze crianças tinham mais de 12 anos, nove crianças tinham entre 6 e 12 anos). Os resultados mostraram que as taxas de C_{max} , AUC e depuração foram comparáveis às observadas nos doentes adultos a receber 150 mg diários de irbesartan. Após administração diária única repetida foi observada uma acumulação limitada de irbesartan (18 %) no plasma.

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.

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

Não houve evidência de toxicidade sistémica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Nos estudos de segurança não-clínica, doses altas 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 ao nível do rim (tais como nefrite intersticial, distensão tubular, tubulos 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 ser humano, 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 detectado em fetos de rato e coelho. O irbesartan é excretado no leite de ratos lactantes.

Os estudos animais com o irbesartan mostraram efeitos tóxicos transitórios (cavidade pélvica renal aumentada, hidroureter ou edema subcutâneo) em fetos de rato, os quais foram resolvidos 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.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Hipromelose
Sílica coloidal hidratada
Estearato de magnésio

Revestimento por película:
Lactose mono-hidratada
Hipromelose
Dióxido de titânio
Macrogol 3000
Cera de carnaúba

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 14 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagem de 30 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 56 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 84 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 90 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 98 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 56 x 1 comprimido revestido por película em blisters destacáveis para dose unitária 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/1/06/376/022-027
EU/1/06/376/036-037

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: 20 janeiro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Zentiva 300 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de irbesartan.

Excipiente com efeito conhecido: 102,00 mg de lactose mono-hidratada por comprimido revestido por película.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Branco a esbranquiçado, biconvexo, de forma oval, com um coração marcado numa das faces e o número 2873 gravado na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Irbesartan Zentiva é indicado em adultos para o tratamento da hipertensão essencial.

É também indicado para o tratamento da doença renal em doentes adultos com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 como parte de um regime farmacológico anti-hipertensivo (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada usual e a dose de manutenção são de 150 mg, uma vez ao dia, com ou sem alimentos. Irbesartan Zentiva na dose de 150 mg uma vez ao dia proporciona geralmente um melhor controlo da pressão arterial nas 24 horas do que a dose de 75 mg. Contudo, pode considerar-se o início da terapêutica com 75 mg, em particular nos doentes hemodializados e nos idosos com mais de 75 anos.

Nos doentes não adequadamente controlados com 150 mg diários, a dose de Irbesartan Zentiva pode ser aumentada para 300 mg ou pode adicionar-se outros anti-hipertensores (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). Em particular, a adição de um diurético como hidroclorotiazida tem apresentado um efeito aditivo com o Irbesartan Zentiva (ver secção 4.5).

Nos doentes com diabetes do tipo 2 hipertensos, a terapêutica deve ser iniciada com 150 mg de irbesartan uma vez por dia e ajustada até 300 mg uma vez por dia, como dose de manutenção preferível para o tratamento da doença renal. A demonstração do benefício renal de Irbesartan Zentiva nos doentes com diabetes do tipo 2 hipertensos baseia-se em estudos em que o irbesartan foi utilizado em associação com outros fármacos anti-hipertensivos, de acordo com as necessidades, para atingir a pressão arterial desejada (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário um acerto posológico em doentes com insuficiência renal. Uma dose inicial mais baixa (75 mg) deve ser considerada nos doentes em hemodiálise (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Não há experiência clínica em doentes com insuficiência hepática grave.

População idosa

Se bem que se deva considerar o início do tratamento com 75 mg em doentes com mais de 75 anos, em geral não é necessário o ajuste posológico na população idosa.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Irbesartan Zentiva não foram ainda estabelecidas em crianças com idade até aos 18 anos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Para administração oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

O uso concomitante de Irbesartan Zentiva com medicamentos contendo 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

Depleção do volume intravascular: pode ocorrer hipotensão sintomática, em especial após a primeira dose, em doentes que apresentam depleção de sódio e/ou de volume por terapêutica diurética agressiva, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. Tais condições devem ser corrigidas antes da administração do Irbesartan Zentiva.

Hipertensão renovascular: existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria que irriga um único rim funcionante que sejam tratados com medicamentos que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Apesar deste efeito não estar documentado com Irbesartan Zentiva pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos recetores da angiotensina-II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Irbesartan Zentiva é usado em doentes com insuficiência renal recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência clínica quanto à administração de Irbesartan Zentiva em doentes com um transplante renal recente.

Doentes hipertensos com diabetes do tipo 2 e doença renal: numa análise realizada no estudo com doentes com doença renal avançada, os efeitos renais e vasculares do irbesartan não foram uniformes em todos os subgrupos. Particularmente, aparentam ser menos favoráveis na mulher e nos indivíduos não caucasianos (ver secção 5.1).

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.

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.

Hipercaliemia: tal como outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, pode ocorrer hipercaliemia durante o tratamento com Irbesartan Zentiva, especialmente em presença de insuficiência renal, proteinúria evidente devida a doença renal diabética, ou insuficiência cardíaca. Recomenda-se a monitorização cuidadosa do potássio sérico nos doentes em risco (ver secção 4.5).

Hipoglicemia: Irbesartan Zentiva 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).

Lítio: não se recomenda a associação de lítio e Irbesartan Zentiva (ver secção 4.5).

Estenose aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstructiva: tal como com outros vasodilatadores recomenda-se precaução especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstructiva.

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 Zentiva.

Geral: em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (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.

Tal como observado para os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o irbesartan e os outros antagonistas da angiotensina aparentemente são menos eficazes na redução da pressão sanguínea nos indivíduos de raça negra, possivelmente devido a uma maior prevalência de estados com renina reduzida na população negra com hipertensão (ver secção 5.1).

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

População pediátrica: o irbesartan foi estudado em populações pediátricas com idade entre 6 e 16 anos, mas, até estarem disponíveis dados adicionais, os dados atuais não são suficientes para suportar uma extensão da utilização em crianças (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

Excipientes:

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

Sódio: Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto significa que é essencialmente 'isento de sódio'.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Diuréticos e outros anti-hipertensores: outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o Irbesartan Zentiva foi administrado de modo seguro com outros anti-hipertensores, tais como bloqueadores-beta, bloqueadores dos canais do cálcio de longa duração e diuréticos tiazídicos. O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode produzir uma depleção de volume e um risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com Irbesartan Zentiva (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).

Suplementos de potássio e diuréticos poupadores do potássio: tendo por base a experiência com o uso de medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de diuréticos poupadores do potássio, suplementos do potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos do potássio (ex. heparina) pode levar a aumentos do potássio sérico e não são, conseqüentemente, recomendados (ver secção 4.4).

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 semelhantes com o irbesartan. Conseqüentemente, não se recomenda esta associação (ver secção 4.4). Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

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 antihipertensor.

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 lesão 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 metabolizado 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.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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 (ARAIIIs), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARA II 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).

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Irbesartan Zentiva durante o aleitamento, a terapêutica com Irbesartan 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).

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 afete a capacidade e conduzir e utilizar máquinas. Quando se conduz ou trabalha com máquinas deve ter-se em atenção que durante o tratamento podem ocorrer tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos ensaios controlados por placebo em doentes com hipertensão, a incidência global de reações adversas não diferiu entre os grupos com irbesartan (56,2%) e os grupos com placebo (56,5%). A interrupção por reações adversas, quer clínicas quer laboratoriais, foi menos frequente nos doentes tratados com irbesartan (3,3%) do que nos doentes tratados com placebo (4,5%). A incidência de reações adversas não foi relacionada com a dose (no intervalo das doses recomendadas), o sexo, a idade, a raça ou a duração do tratamento.

Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, foram notificadas tontura ortostática e hipotensão ortostática em 0,5% dos doentes (i.e. pouco frequentes), mas acima do placebo.

A tabela que se segue contém as reações adversas medicamentosas que foram notificadas nos ensaios controlados por placebo, nos quais 1.965 doentes receberam irbesartan. O asterisco (*) assinala as reações adversas que foram adicionalmente notificadas em > 2 % dos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente e acima do 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 ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas notificadas durante a vigilância pós-comercialização são também listadas. Estas reações adversas derivam de notificações espontâneas.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Desconhecida: anemia, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

Desconhecida: reações de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea e urticária
reação anafilática, choque anafilático

Doenças do metabolismo e da nutrição

Desconhecida: hipercaliemia, hipoglicemia

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, tontura ortostática*
Desconhecida: vertigens, cefaleias

Afeções do ouvido e do labirinto

Desconhecida: acufenos

Cardiopatias

Pouco frequentes: taquicardia

Vasculopatias

Frequentes: hipotensão ortostática*
Pouco frequentes: afrontamentos

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: tosse

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas/vómitos
Pouco frequentes: diarreia, dispepsia/pirose

Raras: angioedema intestinal
Desconhecida: disgeusia

Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: icterícia
Desconhecida: hepatite, função hepática alterada

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecida: vasculite leucocitoclásica

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: dor musculoesquelética*
Desconhecida: artralgia, mialgia (em alguns casos associada a níveis plasmáticos de creatina quinase aumentados), câimbras musculares

Doenças renais e urinárias

Desconhecida: compromisso renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda em doentes em risco (ver secção 4.4)

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: disfunção sexual

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga
Pouco frequentes: dor torácica

Exames complementares de diagnóstico

Muito frequentes: a hipercaliemia* ocorreu mais frequentemente em doentes diabéticos tratados com irbesartan do que com placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, ocorreu hipercaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) em 29,4 % dos doentes no grupo de 300 mg de irbesartan e em 22 % dos doentes no grupo do placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente, ocorreu hipercaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) em 46,3 % dos doentes no grupo do irbesartan e em 26,3 % dos doentes no grupo do placebo.

Frequentes: nos indivíduos tratados com irbesartan foram frequentemente observados (1,7%) aumentos significativos na creatina quinase plasmática. Nenhum destes aumentos foi associado com acontecimentos musculoesqueléticos clínicos identificáveis. Foi observada uma diminuição na hemoglobina*, que não foi clinicamente relevante, em 1,7 % dos doentes hipertensos com doença renal diabética avançada tratados com irbesartan.

População pediátrica:

Num ensaio aleatorizado em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos, na fase em dupla ocultação na 3ª semana ocorreram as reações adversas que se seguem: cefaleias (7,9 %), hipotensão (2,2 %), tonturas (1,9 %), tosse (0,9 %). No período de 26 semanas sem ocultação deste ensaio, as alterações laboratoriais observadas com maior frequência foram aumentos de creatinina (6,5 %) e valores de CK elevados em 2 % das crianças tratadas.

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

A experiência em adultos expostos a doses até 900 mg/dia durante 8 semanas não revelou toxicidade. As manifestações mais prováveis de sobredosagem são hipotensão e taquicardia; com a sobredosagem pode ocorrer também bradicardia. Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Irbesartan Zentiva. O doente deve ser sujeito a vigilância clínica, com tratamento sintomático e de suporte. As medidas sugeridas incluem a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. O irbesartan não é removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármacoterapêutico: antagonista da angiotensina-II, simples, código ATC: C09C A04.

Mecanismo de ação

O irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (tipo 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 da 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. O irbesartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase-II), uma enzima que origina angiotensina-II e que também degrada a bradiquinina em metabolitos inativos. O irbesartan não necessita de ativação metabólica para a sua atividade.

Eficácia clínica

Hipertensão

O irbesartan reduz a pressão arterial com alteração mínima da frequência cardíaca. A redução da pressão arterial é dependente da dose para as doses diárias únicas, com tendência para estabilizar com doses superiores a 300 mg. As doses de 150-300 mg uma vez ao dia reduzem a pressão arterial no vale (24 horas pós-dose) em qualquer posição, em média cerca de 8-13/5-8 mm Hg (sistólica/diastólica) superiores às reduções associadas com o placebo.

A redução máxima da pressão arterial é alcançada entre as 3 e as 6 horas após a administração e o efeito anti-hipertensivo mantém-se durante pelo menos 24 horas. Ao fim de 24 horas, a redução da pressão arterial foi de 60-70% das correspondentes respostas máximas sistólica e diastólica nas doses recomendadas. A dose de 150 mg uma vez ao dia produziu nas 24 horas respostas mínima e média semelhantes às da mesma dose diária total administrada em duas tomas.

O efeito anti-hipertensivo de Irbesartan Zentiva é evidente ao fim de 1 a 2 semanas, ocorrendo o efeito máximo às 4 a 6 semanas após o início da terapêutica. Os efeitos anti-hipertensivos mantêm-se durante a terapêutica a longo prazo. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial retorna gradualmente aos valores basais. Não foi observada hipertensão reativa.

Os efeitos anti-hipertensivos do irbesartan e dos diuréticos tiazídicos são aditivos. Nos doentes que não estão controlados adequadamente pelo irbesartan em monoterapia, a adição de uma dose baixa de hidroclorotiazida (12,5 mg) ao irbesartan uma vez ao dia produz uma maior redução da pressão arterial ajustada pelo placebo no vale, da ordem de 7-10/3-6 mm Hg (sistólica/diastólica).

A eficácia de Irbesartan Zentiva não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, os doentes hipertensos de raça negra têm nitidamente uma resposta 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-hipertensiva é semelhante nos doentes negros e não-negros.

Não há efeitos clinicamente importantes sobre o ácido úrico sérico ou a secreção urinária de ácido úrico.

População pediátrica

A redução da pressão arterial com doses alvo ajustadas de irbesartan de 0,5 mg/kg (baixa), 1,5 mg/kg (média) e 4,5 mg/kg (elevada) foi avaliada em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos ou em risco (diabéticos, história familiar de hipertensão), durante um período de três semanas. No final das três semanas a redução média do basal na variável primária de eficácia, a pressão sanguínea sistólica de vale na posição sentada (SeSBP) foi de 11,7 mmHg (dose baixa), 9,3 mmHg (dose média), 13,2 mmHg (dose elevada). Não houve aparentemente diferença significativa entre estas doses. A variação média ajustada da pressão sanguínea diastólica de vale na posição sentada (SeDBP) foi a seguinte: 3,8 mmHg (dose baixa), 3,2 mmHg (dose média), 5,6 mmHg (dose elevada). Durante um período subsequente de duas semanas em que os doentes foram realeatorizados para medicamento ativo ou placebo, os doentes a receber placebo tiveram aumentos de 2,4 mmHg e de 2,0 mmHg na SeSBP e SeDBP, respetivamente, em comparação com as variações de + 0,1 e - 0,3 mmHg nos doentes a receber todas as doses de irbesartan (ver secção 4.2).

Hipertensão e diabetes do tipo 2 com doença renal

O "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra que o irbesartan diminui a progressão da doença renal em doentes com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente. O IDNT foi um ensaio em dupla ocultação, controlado, que comparou Irbesartan Zentiva, amlodipina e placebo quanto a morbidade e mortalidade. Em 1.715 doentes com hipertensão, diabetes do tipo 2, proteinúria ≥ 900 mg/dia e creatinina sérica entre 1,0-3,0 mg/dl, foram avaliados os efeitos de Irbesartan Zentiva a longo prazo (média 2,6 anos) na progressão da doença renal e em todas as causas de mortalidade. As doses foram ajustadas, de acordo com a tolerância, de 75 mg até uma dose de manutenção de 300 mg de Irbesartan Zentiva, de 2,5 mg até 10 mg de amlodipina, ou placebo. Em todos os grupos de tratamento os doentes receberam entre 2 e 4 fármacos anti-hipertensivos (e.g. diuréticos, bloqueadores beta, bloqueadores alfa) para atingir a pressão sanguínea pré-definida de $\leq 135/85$ mm Hg ou uma redução de 10 mm Hg na pressão sistólica se o basal fosse > 160 mm Hg. Sessenta por cento (60%) dos doentes no grupo placebo atingiram esta pressão sanguínea, enquanto nos grupos de irbesartan e amlodipina esta percentagem foi de 76% e 78%, respetivamente. O irbesartan reduziu significativamente o risco relativo no *endpoint* primário combinado de duplicar a creatinina sérica, doença renal terminal ou todas as causas de mortalidade. Aproximadamente 33% dos doentes no grupo do irbesartan atingiram o *endpoint* primário renal composto em comparação com 39% e 41% nos grupos do placebo e amlodipina [20% redução do risco relativo versus placebo ($p = 0,024$) e 23% redução do risco relativo em comparação com a amlodipina ($p = 0,006$)]. Quando foram analisados os componentes individuais do *endpoint* primário, não foi observado efeito em todas as causas de mortalidade, enquanto se observou uma tendência positiva na redução na doença renal terminal e uma redução significativa na duplicação da creatinina sérica.

Foram avaliados subgrupos de género, raça, idade, duração da diabetes, pressão sanguínea basal, creatinina sérica e taxa de excreção da albumina. Nos subgrupos de sexo feminino e raça negra que representaram 32% e 26%, respetivamente, da população total do estudo, não foi evidente um benefício renal, apesar de os intervalos de confiança não o excluírem. Quanto ao *endpoint* secundário de acontecimentos cardiovasculares fatais e não fatais, não houve diferença entre os três grupos da população total, apesar de ter sido observada um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal para o sexo feminino e uma diminuição da incidência de enfarte do miocárdio não fatal para o sexo masculino no grupo do irbesartan versus placebo. Foi observado um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal e de acidente vascular cerebral no sexo feminino no regime com irbesartan versus a amlodipina, enquanto a hospitalização devida a insuficiência cardíaca foi reduzida na população total. No entanto, não foi encontrada uma explicação para estes achados no sexo feminino.

O estudo "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra que 300 mg de irbesartan atrasa a progressão para proteinúria evidente em doentes com microalbuminúria. IRMA 2 foi um estudo de morbidade em dupla ocultação controlado por placebo em 590 doentes com diabetes do tipo 2, microalbuminúria (30-300 mg/dia) e função renal normal (creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl no sexo masculino e $< 1,1$ mg/dl no sexo feminino). O estudo

examinou os efeitos a longo prazo (2 anos) de Irbesartan Zentiva na progressão para proteinúria clínica evidente (taxa de excreção urinária da albumina > 300 mg/dia, e um aumento de, pelo menos, 30% do basal na taxa de excreção urinária da albumina). O objetivo pré-definido para pressão sanguínea era $\leq 135/85$ mm Hg. De acordo com as necessidades, foram adicionados outros fármacos anti-hipertensivos (excluindo inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II e bloqueadores do cálcio dihidropiridinas) para atingir a pressão sanguínea pré-definida. Apesar da pressão sanguínea ter sido atingida em todos os grupos de tratamento, poucos indivíduos no grupo de 300 mg de irbesartan (5,2%) em relação ao placebo (14,9%), ou no grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) atingiram o *endpoint* para proteinúria evidente, demonstrando uma redução de 70% no risco relativo versus placebo ($p = 0,0004$) para a dose mais elevada. Não foi observada uma melhoria associada na taxa de filtração glomerular durante os primeiros três meses de tratamento. A diminuição na progressão para proteinúria clínica foi evidente logo aos três meses e continuou durante o período de 2 anos. A regressão à normoalbuminúria (< 30 mg/dia) foi mais frequente no grupo de 300 mg de Irbesartan Zentiva (34%) do que no grupo do placebo (21%).

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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o irbesartan é bem absorvido: os estudos de biodisponibilidade absoluta apresentaram valores de cerca de 60-80%. A administração concomitante com os alimentos não influencia de modo significativo a biodisponibilidade do irbesartan.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%, com ligação desprezável aos componentes sanguíneos celulares. O volume de distribuição é de 53-93 litros.

Biotransformação

Após a administração oral e 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 glucorónica 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.

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 (duas vezes a dose máxima recomendada); o mecanismo para este efeito é desconhecido. As concentrações plasmáticas máximas obtêm-se ao fim de 1,5 a 2 horas após a administração oral. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e de 3-3,5 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 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.

Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou IV 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.

População pediátrica

A farmacocinética do irbesartan foi avaliada em 23 crianças hipertensas após a administração de doses diárias únicas e múltiplas de irbesartan (2 mg/kg) até uma dose diária máxima de 150 mg durante quatro semanas. Destas 23 crianças, 21 foram avaliáveis para comparação da farmacocinética com adultos (doze crianças tinham mais de 12 anos, nove crianças tinham entre 6 e 12 anos). Os resultados mostraram que as taxas de C_{max} , AUC e depuração foram comparáveis às observadas nos doentes adultos a receber 150 mg diários de irbesartan. Após administração diária única repetida foi observada uma acumulação limitada de irbesartan (18 %) no plasma.

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.

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

Não houve evidência de toxicidade sistémica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Nos estudos de segurança não-clínica, doses altas 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 ao nível do rim (tais como nefrite intersticial, distensão tubular, tubulos 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 ser humano, 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.

Os estudos animais com o irbesartan mostraram efeitos tóxicos transitórios (cavidade pélvica renal aumentada, hidroureter ou edema subcutâneo) em fetos de rato, os quais foram resolvidos 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.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Hipromelose
Sílica coloidal hidratada
Estearato de magnésio

Revestimento por película:
Lactose mono-hidratada
Hipromelose
Dióxido de titânio
Macrogol 3000
Cera de carnaúba

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 30 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 56 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 84 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 90 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 98 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.
Embalagem de 56 x 1 comprimido revestido por película em blisters destacáveis para dose unitária 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/1/06/376/028-033
EU/1/06/376/038-039

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: 20 janeiro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEL(EIS) 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 do(s) fabricante(s) responsável(eis) 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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Espanha

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 EM RELAÇÃO À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da 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 receção 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 do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Zentiva 75 mg comprimidos
irbesartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém: 75 mg de irbesartan

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: também contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

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

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

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/1/06/376/001 - 14 comprimidos
EU/1/06/376/002 - 28 comprimidos
EU/1/06/376/003 - 56 comprimidos
EU/1/06/376/004 - 56 x 1 comprimidos
EU/1/06/376/005 - 98 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Irbesartan Zentiva 75 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 Zentiva 75 mg comprimidos
irbesartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

14 - 28 - 56 - 98 comprimidos:

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sáb
Dom

56 x 1 comprimidos:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Irbesartan Zentiva 150 mg comprimidos
irbesartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém: 150 mg de irbesartan

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: também contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

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**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

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/1/06/376/006 - 14 comprimidos
EU/1/06/376/007 - 28 comprimidos
EU/1/06/376/008 - 56 comprimidos
EU/1/06/376/009 - 56 x 1 comprimidos
EU/1/06/376/010 - 98 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Irbesartan Zentiva 150 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 Zentiva 150 mg comprimidos
irbesartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

14 - 28 - 56 - 98 comprimidos:

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

56 x 1 comprimidos:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Irbesartan Zentiva 300 mg comprimidos
irbesartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém: 300 mg de irbesartan

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: também contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

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**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

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/1/06/376/011 - 14 comprimidos
EU/1/06/376/012 - 28 comprimidos
EU/1/06/376/013 - 56 comprimidos
EU/1/06/376/014 - 56 x 1 comprimidos
EU/1/06/376/015 - 98 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Irbesartan Zentiva 300 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 Zentiva 300 mg comprimidos
irbesartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

14 - 28 - 56 - 98 comprimidos:

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

56 x 1 comprimidos:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Irbesartan Zentiva 75 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém: 75 mg de irbesartan

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: também contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

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**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

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/1/06/376/016 - 14 comprimidos
EU/1/06/376/017 - 28 comprimidos
EU/1/06/376/034 - 30 comprimidos
EU/1/06/376/018 - 56 comprimidos
EU/1/06/376/019 - 56 x 1 comprimidos
EU/1/06/376/020 - 84 comprimidos
EU/1/06/376/035 - 90 comprimidos
EU/1/06/376/021 - 98 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Irbesartan Zentiva 75 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 Zentiva 75 mg comprimidos
irbesartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

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**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Irbesartan Zentiva 150 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém: 150 mg de irbesartan

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: também contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

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**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

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/1/06/376/022 - 14 comprimidos
EU/1/06/376/023 - 28 comprimidos
EU/1/06/376/036 - 30 comprimidos
EU/1/06/376/024 - 56 comprimidos
EU/1/06/376/025 - 56 x 1 comprimidos
EU/1/06/376/026 - 84 comprimidos
EU/1/06/376/037 - 90 comprimidos
EU/1/06/376/027 - 98 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Irbesartan Zentiva 150 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 Zentiva 150 mg comprimidos
irbesartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

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**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Irbesartan Zentiva 300 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém: 300 mg de irbesartan

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: também contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

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**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

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/1/06/376/028 - 14 comprimidos
EU/1/06/376/029 - 28 comprimidos
EU/1/06/376/038 - 30 comprimidos
EU/1/06/376/030 - 56 comprimidos
EU/1/06/376/031 - 56 x 1 comprimidos
EU/1/06/376/032 - 84 comprimidos
EU/1/06/376/039 - 90 comprimidos
EU/1/06/376/033 - 98 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Irbesartan Zentiva 300 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 Zentiva 300 mg comprimidos
irbesartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

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 Zentiva 75 mg comprimidos
irbesartan

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 Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Zentiva
3. Como tomar Irbesartan Zentiva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Irbesartan Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Irbesartan Zentiva e para que é utilizado

Irbesartan Zentiva 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. Irbesartan Zentiva impede a ligação da angiotensina-II a estes recetores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixe. Irbesartan Zentiva atrasa a diminuição da função renal nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2.

Irbesartan Zentiva é usado em doentes adultos

- para tratar a pressão arterial elevada (*hipertensão essencial*)
- para proteger os rins nos doentes com pressão arterial elevada, diabetes do tipo 2 e evidência laboratorial de insuficiência dos rins.

2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Zentiva

Não tome Irbesartan Zentiva

- se tem **alergia** ao irbesartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Irbesartan Zentiva no início da gravidez - ver secção Gravidez)

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 Zentiva e **se alguma das seguintes situações se aplicar a si:**

- se tiver **vómitos ou diarreia prolongados**
- se sofrer de **problemas nos rins**
- se sofre de **problemas do coração**
- se receber Irbesartan Zentiva para **doença nos rins diabética**. Neste caso, o seu médico pode efetuar-lhe análises ao sangue com regularidade, especialmente para medir os níveis sanguíneos de potássio em caso de insuficiência dos rins

- 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 e palpitante), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes.
- se vai ser **submetido a uma operação** (cirurgia) ou se **lhe vão ser administrados anestésicos**
- 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

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 Zentiva”

Fale com o seu médico se sentir dor abdominal, náuseas, vômitos ou diarreia após tomar Irbesartan Zentiva. O seu médico decidirá sobre a continuação do tratamento. Não deixe de tomar Irbesartan Zentiva por iniciativa própria.

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Irbesartan 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).

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes uma vez que não foram ainda completamente estabelecidas a segurança e eficácia.

Outros medicamentos e Irbesartan Zentiva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

O seu médico pode precisar de alterar a dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar aliscireno.

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Irbesartan 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 (como sejam alguns diuréticos)
- medicamentos contendo lítio
- repaglinida (medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue)

Se tomar alguns medicamentos para as dores, denominados anti-inflamatórios não-esteroides, o efeito do irbesartan poderá ser reduzido.

Irbesartan Zentiva com alimentos e bebidas

Irbesartan Zentiva pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselha-la-á a interromper Irbesartan Zentiva antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Irbesartan Zentiva. Irbesartan 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 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 Zentiva afete a sua capacidade de conduzir e 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 Zentiva contém lactose. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

Irbesartan 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 Zentiva

Tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Modo de administração

Irbesartan Zentiva destina-se à **via oral**. Engolir os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Irbesartan Zentiva com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Irbesartan Zentiva até que o seu médico lhe dê outra indicação.

- **Doentes com pressão arterial elevada**

A dose habitual é 150 mg uma vez ao dia (dois comprimidos por dia). Em função da resposta da pressão arterial, a dose pode ser aumentada para 300 mg (quatro comprimidos por dia), uma vez ao dia.

- **Doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins**

Nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2, a dose de manutenção preferível para o tratamento da doença renal associada é de 300 mg (quatro comprimidos por dia) uma vez por dia.

O médico pode receitar uma dose mais baixa, sobretudo quando se inicia o tratamento em certos doentes, como sejam os que estão em **hemodiálise** ou os que têm **mais de 75 anos**.

O efeito hipotensor máximo deve obter-se às 4 a 6 semanas após o início do tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

Irbesartan 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 Zentiva do que deveria

Se, acidentalmente, tomar demasiados comprimidos, contacte o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Irbesartan Zentiva

Se, acidentalmente, não tomar uma dose diária, tome a dose seguinte como planeado. 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. Tal como acontece com medicamentos semelhantes, em doentes a tomar irbesartan foram notificados casos raros de reações alérgicas na pele (erupção na pele, erupção na pele com comichão), assim como inchaço localizado da face, lábios e/ou língua. Se tiver algum destes sintomas, ou se tiver dificuldade em respirar, **pare de tomar Irbesartan Zentiva e contacte o médico imediatamente.**

A frequência dos efeitos adversos listados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

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

Os efeitos indesejáveis notificados em estudos clínicos para os doentes tratados com Irbesartan Zentiva foram:

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): se tiver pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins, as análises ao sangue podem mostrar níveis de potássio aumentados.
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): tonturas, mal estar/vómitos, fadiga e as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (enzima creatina cinase) aumentados. Em doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins foram também notificados tonturas quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, pressão arterial baixa quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, dor nas articulações ou músculos e níveis de uma proteína nos glóbulos vermelhos (hemoglobina) diminuídos.
- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): ritmo cardíaco rápido, rubor (vermelhidão), tosse, diarreia, indigestão/pirose (azia), disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual) e dor torácica.

Alguns efeitos indesejáveis foram notificados desde a comercialização de Irbesartan Zentiva. Os efeitos indesejáveis em que a frequência não é conhecida são: sensação de girar, cefaleias (dores de cabeça), alteração do paladar, zumbidos, câimbras musculares, dor nas articulações e músculos, redução do número de glóbulos vermelhos (anemia – os sintomas podem incluir cansaço, dores de cabeça, falta de ar durante a prática de exercício físico, tonturas e aparência pálida), redução do número de plaquetas, função hepática (do fígado) alterada, níveis sanguíneos de potássio aumentados, compromisso da função dos rins e inflamação dos vasos sanguíneos pequenos afetando principalmente a pele (uma situação conhecida como vasculite leucocitoclásica), reacções alérgicas graves (choque anafilático) e baixos níveis de açúcar no sangue. Foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos) e casos raros de angioedema intestinal (um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia).

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 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 VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

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 Zentiva

- A substância ativa é o irbesartan. Cada comprimido de Irbesartan Zentiva 75 mg contém 75 mg de irbesartan.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose monohidratada, estearato de magnésio, sílica coloidal hidratada, amido de milho pré-gelificado e poloxamero 188. Por favor ver a secção 2 “Irbesartan Zentiva contém lactose”.

Qual o aspeto de Irbesartan Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Irbesartan Zentiva 75 mg são de cor branca a esbranquiçada, biconvexos, de forma oval, com um coração marcado numa das faces e o número 2771 gravado na outra face.

Os comprimidos de Irbesartan Zentiva a 75 mg são fornecidos em embalagens de 14, 28, 56 ou 98 comprimidos acondicionados em blister. Estão também disponíveis, para uso hospitalar, embalagens de 56 x 1 comprimido em blister para dose unitária.

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.

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tel: + 359 244 171 36
PV-Bulgaria@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

Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@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

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Irbesartan Zentiva 150 mg comprimidos

irbesartan

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 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 Zentiva e para que é utilizado
2. Antes de tomar Irbesartan Zentiva
3. Como tomar Irbesartan Zentiva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Irbesartan Zentiva
6. Outras informações

1. O que é Irbesartan Zentiva e para que é utilizado

Irbesartan Zentiva 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. Irbesartan Zentiva impede a ligação da angiotensina-II a estes recetores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixe. Irbesartan Zentiva atrasa a diminuição da função renal nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2.

Irbesartan Zentiva é usado em doentes adultos

- para tratar a pressão arterial elevada (*hipertensão essencial*)
- para proteger os rins nos doentes com pressão arterial elevada, diabetes do tipo 2 e evidência laboratorial de insuficiência dos rins.

2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Zentiva

Não tome Irbesartan Zentiva

- se tem **alergia** ao irbesartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Irbesartan Zentiva no início da gravidez - ver secção Gravidez)

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 Zentiva e **se alguma das seguintes situações se aplicar a si:**

- se tiver **vómitos ou diarreia prolongados**
- se sofrer de **problemas nos rins**
- se sofre de **problemas do coração**
- se receber Irbesartan Zentiva para **doença nos rins diabética**. Neste caso, o seu médico pode efetuar-lhe análises ao sangue com regularidade, especialmente para medir os níveis sanguíneos de potássio em caso de insuficiência dos rins

- 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 e palpitante), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes.
- se vai ser **submetido a uma operação** (cirurgia) ou se **lhe vão ser administrados anestésicos**
- se está a tomar um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
 - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
 - aliscireno

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 Zentiva”

Fale com o seu médico se sentir dor abdominal, náuseas, vômitos ou diarreia após tomar Irbesartan Zentiva. O seu médico decidirá sobre a continuação do tratamento. Não deixe de tomar Irbesartan Zentiva por iniciativa própria.

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Irbesartan 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).

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes uma vez que não foram ainda completamente estabelecidas a segurança e eficácia.

Outros medicamentos e Irbesartan Zentiva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

O seu médico pode precisar de alterar a dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar aliscireno.

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Irbesartan 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 (como sejam alguns diuréticos)
- medicamentos contendo lítio
- repaglinida (medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue)

Se tomar alguns medicamentos para as dores, denominados anti-inflamatórios não-esteroides, o efeito do irbesartan poderá ser reduzido.

Irbesartan Zentiva com alimentos e bebidas

Irbesartan Zentiva pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselha-la-á a interromper Irbesartan Zentiva antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Irbesartan Zentiva. Irbesartan 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 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 Zentiva afete a sua capacidade de conduzir e 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 Zentiva contém lactose. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

Irbesartan 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 Zentiva

Tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Modo de administração

Irbesartan Zentiva destina-se à **via oral**. Engolir os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Irbesartan Zentiva com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Irbesartan Zentiva até que o seu médico lhe dê outra indicação.

- **Doentes com pressão arterial elevada**

A dose habitual é 150 mg uma vez ao dia. Em função da resposta da pressão arterial, a dose pode ser aumentada para 300 mg (dois comprimidos por dia), uma vez ao dia.

- **Doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins**

Nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2, a dose de manutenção preferível para o tratamento da doença renal associada é de 300 mg (dois comprimidos por dia) uma vez por dia.

O médico pode receitar uma dose mais baixa, sobretudo quando se inicia o tratamento em certos doentes, como sejam os que estão em **hemodiálise** ou os que têm **mais de 75 anos**.

O efeito hipotensor máximo deve obter-se às 4 a 6 semanas após o início do tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

Irbesartan 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 Zentiva do que deveria

Se, acidentalmente, tomar demasiados comprimidos, contacte o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Irbesartan Zentiva

Se, acidentalmente, não tomar uma dose diária, tome a dose seguinte como planeado. 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.

Tal como acontece com medicamentos semelhantes, em doentes a tomar irbesartan foram notificados casos raros de reações alérgicas na pele (erupção na pele, erupção na pele com comichão), assim como inchaço localizado da face, lábios e/ou língua. Se tiver algum destes sintomas, ou se tiver dificuldade em respirar, **pare de tomar Irbesartan Zentiva e contacte o médico imediatamente.**

A frequência dos efeitos adversos listados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

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

Os efeitos indesejáveis notificados em estudos clínicos para os doentes tratados com Irbesartan Zentiva foram:

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): se tiver pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins, as análises ao sangue podem mostrar níveis de potássio aumentados.
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): tonturas, mal estar/vómitos, fadiga e as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (enzima creatina cinase) aumentados. Em doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins foram também notificados tonturas quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, pressão arterial baixa quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, dor nas articulações ou músculos e níveis de uma proteína nos glóbulos vermelhos (hemoglobina) diminuídos.
- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): ritmo cardíaco rápido, rubor (vermelhidão), tosse, diarreia, indigestão/pirose (azia), disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual) e dor torácica.

Alguns efeitos indesejáveis foram notificados desde a comercialização de Irbesartan Zentiva. Os efeitos indesejáveis em que a frequência não é conhecida são: sensação de girar, cefaleias (dores de cabeça), alteração do paladar, zumbidos, câimbras musculares, dor nas articulações e músculos, redução do número de glóbulos vermelhos (anemia – os sintomas podem incluir cansaço, dores de cabeça, falta de ar durante a prática de exercício físico, tonturas e aparência pálida), redução do número de plaquetas, função hepática (do fígado) alterada, níveis sanguíneos de potássio aumentados, compromisso da função dos rins e inflamação dos vasos sanguíneos pequenos afetando principalmente a pele (uma situação conhecida como vasculite leucocitoclásica), reacções alérgicas graves (choque anafilático) e baixos níveis de açúcar no sangue. Foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos) e casos raros de angioedema intestinal (um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia).

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 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 VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

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 Zentiva

- A substância ativa é o irbesartan. Cada comprimido de Irbesartan Zentiva 150 mg contém 150 mg de irbesartan.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose monohidratada, estearato de magnésio, sílica coloidal hidratada, amido de milho pré-gelificado e poloxamero 188. Por favor ver a secção 2 “Irbesartan Zentiva contém lactose”.

Qual o aspeto de Irbesartan Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Irbesartan Zentiva 150 mg são de cor branca a esbranquiçada, biconvexos, de forma oval, com um coração marcado numa das faces e o número 2772 gravado na outra face. Os comprimidos de Irbesartan Zentiva a 150 mg são fornecidos em embalagens de 14, 28, 56 ou 98 comprimidos acondicionados em blister. Estão também disponíveis, para uso hospitalar, embalagens de 56 x 1 comprimido em blister para dose unitária.

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: + 359 244 171 36

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Bulgaria@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

PV-Luxembourg@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

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Irbesartan Zentiva 300 mg comprimidos

irbesartan

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, informe o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Irbesartan Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Zentiva
3. Como tomar Irbesartan Zentiva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Irbesartan Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Irbesartan Zentiva e para que é utilizado

Irbesartan Zentiva 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. Irbesartan Zentiva impede a ligação da angiotensina-II a estes recetores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixe. Irbesartan Zentiva atrasa a diminuição da função renal nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2.

Irbesartan Zentiva é usado em doentes adultos

- para tratar a pressão arterial elevada (*hipertensão essencial*)
- para proteger os rins nos doentes com pressão arterial elevada, diabetes do tipo 2 e evidência laboratorial de insuficiência dos rins.
- se tem diabetes mellitus ou função renal comprometida e é tratado com aliscireno (outro medicamento para tratar a pressão arterial elevada)

2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Zentiva

Não tome Irbesartan Zentiva

- se tem **alergia** ao irbesartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Irbesartan Zentiva no início da gravidez - ver secção Gravidez)
- 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 Zentiva e **se alguma das seguintes situações se aplicar a si:**

- se tiver **vómitos ou diarreia prolongados**
- se sofrer de **problemas nos rins**
- se sofre de **problemas do coração**

- se receber Irbesartan Zentiva para **doença nos rins diabética**. Neste caso, o seu médico pode efetuar-lhe análises ao sangue com regularidade, especialmente para medir os níveis sanguíneos de potássio em caso de insuficiência dos rins
- 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 e palpitante), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes.
- se vai ser **submetido a uma operação** (cirurgia) ou se **lhe vão ser administrados anestésicos**
- 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.

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 Zentiva”

Fale com o seu médico se sentir dor abdominal, náuseas, vômitos ou diarreia após tomar Irbesartan Zentiva. O seu médico decidirá sobre a continuação do tratamento. Não deixe de tomar Irbesartan Zentiva por iniciativa própria.

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Irbesartan 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).

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes uma vez que não foram ainda completamente estabelecidas a segurança e eficácia.

Outros medicamentos e Irbesartan Zentiva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado ou se vier a tomar outros medicamentos.

O seu médico pode precisar de alterar a dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar aliscireno.

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Irbesartan 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 (como sejam alguns diuréticos)
- medicamentos contendo lítio
- repaglinida (medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue)

Se tomar alguns medicamentos para as dores, denominados anti-inflamatórios não-esteroides, o efeito do irbesartan poderá ser reduzido.

Irbesartan Zentiva com alimentos e bebidas

Irbesartan Zentiva pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselha-la-á a interromper Irbesartan Zentiva antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Irbesartan Zentiva. Irbesartan 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 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 Zentiva afete a sua capacidade de conduzir e 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 Zentiva contém lactose. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

Irbesartan 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 Zentiva

Tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Modo de administração

Irbesartan Zentiva destina-se à **via oral**. Engolir os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Irbesartan Zentiva com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Irbesartan Zentiva até que o seu médico lhe dê outra indicação.

- **Doentes com pressão arterial elevada**

A dose habitual é 150 mg uma vez ao dia. Em função da resposta da pressão arterial, a dose pode ser aumentada para 300 mg, uma vez ao dia.

- **Doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins**

Nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2, a dose de manutenção preferível para o tratamento da doença renal associada é de 300 mg uma vez por dia.

O médico pode receitar uma dose mais baixa, sobretudo quando se inicia o tratamento em certos doentes, como sejam os que estão em **hemodiálise** ou os que têm **mais de 75 anos**.

O efeito hipotensor máximo deve obter-se às 4 a 6 semanas após o início do tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

Irbesartan 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 Zentiva do que deveria

Se, acidentalmente, tomar demasiados comprimidos, contacte o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Irbesartan Zentiva

Se, acidentalmente, não tomar uma dose diária, tome a dose seguinte como planeado. 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.

Tal como acontece com medicamentos semelhantes, em doentes a tomar irbesartan foram notificados casos raros de reações alérgicas na pele (erupção na pele, erupção na pele com comichão), assim como inchaço localizado da face, lábios e/ou língua. Se tiver algum destes sintomas, ou se tiver dificuldade em respirar, **pare de tomar Irbesartan Zentiva e contacte o médico imediatamente.**

A frequência dos efeitos adversos listados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

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

Os efeitos indesejáveis notificados em estudos clínicos para os doentes tratados com Irbesartan Zentiva foram:

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): se tiver pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins, as análises ao sangue podem mostrar níveis de potássio aumentados.
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): tonturas, mal estar/vómitos, fadiga e as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (enzima creatina cinase) aumentados. Em doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins foram também notificados tonturas quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, pressão arterial baixa quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, dor nas articulações ou músculos e níveis de uma proteína nos glóbulos vermelhos (hemoglobina) diminuídos.
- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): ritmo cardíaco rápido, rubor (vermelhidão), tosse, diarreia, indigestão/pirose (azia), disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual) e dor torácica.

Alguns efeitos indesejáveis foram notificados desde a comercialização de Irbesartan Zentiva. Os efeitos indesejáveis em que a frequência não é conhecida são: sensação de girar, cefaleias (dores de cabeça), alteração do paladar, zumbidos, câimbras musculares, dor nas articulações e músculos, redução do número de glóbulos vermelhos (anemia – os sintomas podem incluir cansaço, dores de cabeça, falta de ar durante a prática de exercício físico, tonturas e aparência pálida), redução do número de plaquetas, função hepática (do fígado) alterada, níveis sanguíneos de potássio aumentados, compromisso da função dos rins e inflamação dos vasos sanguíneos pequenos afetando principalmente a pele (uma situação conhecida como vasculite leucocitoclásica), reacções alérgicas graves (choque anafilático) e baixos níveis de açúcar no sangue. Foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos) e casos raros de angioedema intestinal (um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia).

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 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 VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
Não conservar acima de 30°C.

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 Zentiva

- A substância ativa é o irbesartan. Cada comprimido de Irbesartan Zentiva 300 mg contém 300 mg de irbesartan.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose monohidratada, estearato de magnésio, sílica coloidal hidratada, amido de milho pré-gelificado e poloxamero 188. Por favor ver a secção 2 “Irbesartan Zentiva contém lactose”.

Qual o aspeto de Irbesartan Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Irbesartan Zentiva 300 mg são de cor branca a esbranquiçada, biconvexos, de forma oval, com um coração marcado numa das faces e o número 2773 gravado na outra face.

Os comprimidos de Irbesartan Zentiva a 300 mg são fornecidos em embalagens de 14, 28, 56 ou 98 comprimidos acondicionados em blister. Estão também disponíveis, para uso hospitalar, embalagens de 56 x 1 comprimido em blister para dose unitária.

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.

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tel: +359 244 171 36
PV-Bulgaria@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

Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@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

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: informação para o utilizador
Irbesartan Zentiva 75 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan

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.

O que contém este folheto:

1. O que é Irbesartan Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Zentiva
3. Como tomar Irbesartan Zentiva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Irbesartan Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Irbesartan Zentiva e para que é utilizado

Irbesartan Zentiva 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. Irbesartan Zentiva impede a ligação da angiotensina-II a estes recetores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixe. Irbesartan Zentiva atrasa a diminuição da função renal nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2.

Irbesartan Zentiva é usado em doentes adultos

- para tratar a pressão arterial elevada (*hipertensão essencial*)
- para proteger os rins nos doentes com pressão arterial elevada, diabetes do tipo 2 e evidência laboratorial de insuficiência dos rins.

2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Zentiva

Não tome Irbesartan Zentiva

- se tem **alergia** ao irbesartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Irbesartan Zentiva no início da gravidez - ver secção Gravidez)
- **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 Zentiva e **se alguma das seguintes situações se aplicar a si:**

- se tiver **vómitos ou diarreia prolongados**
- se sofrer de **problemas nos rins**
- se sofre de **problemas do coração**
- se recebe Irbesartan Zentiva para **doença nos rins diabética**. Neste caso, o seu médico pode efetuar-lhe análises ao sangue com regularidade, especialmente para medir os níveis sanguíneos de potássio em caso de insuficiência dos rins

- se desenvolver **baixos níveis de açúcar no sangue** (os sintomas podem incluir sudação, fraqueza, fome, tonturas, tremores, dores de cabeça, rubor ou palidez, dormência, batimento cardíaco acelerado e palpitante), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes
- se vai ser **submetido a uma operação** (cirurgia) ou se **lhe vão ser administrados anestésicos**
- 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

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 Zentiva”

Fale com o seu médico se sentir dor abdominal, náuseas, vômitos ou diarreia após tomar Irbesartan Zentiva. O seu médico decidirá sobre a continuação do tratamento. Não deixe de tomar Irbesartan Zentiva por iniciativa própria.

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Irbesartan 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 utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes uma vez que não foram ainda completamente estabelecidas a segurança e eficácia.

Outros medicamentos e Irbesartan Zentiva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado ou se vier a tomar outros medicamentos.

O seu médico pode precisar de alterar a dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar aliscireno.

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Irbesartan 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 (como sejam alguns diuréticos)
- medicamentos contendo lítio
- repaglinida (medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue)

Se tomar alguns medicamentos para as dores, denominados anti-inflamatórios não-esteroides, o efeito do irbesartan poderá ser reduzido.

Irbesartan Zentiva com alimentos e bebidas

Irbesartan Zentiva pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselha-la-á a interromper Irbesartan Zentiva antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Irbesartan Zentiva. Irbesartan 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 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 Zentiva afete a sua capacidade de conduzir e 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 Zentiva contém lactose. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

Irbesartan 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 Zentiva

Tomar este medicamento exactamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Modo de administração

Irbesartan Zentiva destina-se à **via oral**. Engolir os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Irbesartan Zentiva com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Irbesartan Zentiva até que o seu médico lhe dê outra indicação.

▪ **Doentes com pressão arterial elevada**

A dose habitual é 150 mg uma vez ao dia (dois comprimidos por dia). Em função da resposta da pressão arterial, a dose pode ser aumentada para 300 mg (quatro comprimidos por dia), uma vez ao dia.

▪ **Doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins**

Nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2, a dose de manutenção preferível para o tratamento da doença renal associada é de 300 mg (quatro comprimidos por dia) uma vez por dia.

O médico pode receitar uma dose mais baixa, sobretudo quando se inicia o tratamento em certos doentes, como sejam os que estão em **hemodiálise** ou os que têm **mais de 75 anos**.

O efeito hipotensor máximo deve obter-se às 4 a 6 semanas após o início do tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

Irbesartan 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 Zentiva do que deveria

Se, acidentalmente, tomar demasiados comprimidos, contacte o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Irbesartan Zentiva

Se, acidentalmente, não tomar uma dose diária, tome a dose seguinte como planeado. 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.

Tal como acontece com medicamentos semelhantes, em doentes a tomar irbesartan foram notificados casos raros de reações alérgicas na pele (erupção na pele, erupção na pele com comichão), assim como inchaço localizado da face, lábios e/ou língua. Se tiver algum destes sintomas, ou se tiver dificuldade em respirar, **pare de tomar Irbesartan Zentiva e contacte o médico imediatamente.**

A frequência dos efeitos adversos listados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

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

Os efeitos indesejáveis notificados em estudos clínicos para os doentes tratados com Irbesartan Zentiva foram:

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): se tiver pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins, as análises ao sangue podem mostrar níveis de potássio aumentados.
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): tonturas, mal estar/vómitos, fadiga e as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (enzima creatina cinase) aumentados. Em doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins foram também notificados tonturas quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, pressão arterial baixa quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, dor nas articulações ou músculos e níveis de uma proteína nos glóbulos vermelhos (hemoglobina) diminuídos.
- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): ritmo cardíaco rápido, rubor (vermelhidão), tosse, diarreia, indigestão/pirose (azia), disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual) e dor torácica.

Alguns efeitos indesejáveis foram notificados desde a comercialização de Irbesartan Zentiva. Os efeitos indesejáveis em que a frequência não é conhecida são: sensação de girar, cefaleias (dores de cabeça), alteração do paladar, zumbidos, câimbras musculares, dor nas articulações e músculos, redução do número de glóbulos vermelhos (anemia – os sintomas podem incluir cansaço, dores de cabeça, falta de ar durante a prática de exercício físico, tonturas e aparência pálida), redução do número de plaquetas, função hepática (do fígado) alterada, níveis sanguíneos de potássio aumentados, compromisso da função dos rins e inflamação dos vasos sanguíneos pequenos afetando principalmente a pele (uma situação conhecida como vasculite leucocitoclásica), reacções alérgicas graves (choque anafilático) e baixos níveis de açúcar no sangue. Foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos) e casos raros de angioedema intestinal (um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia).

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 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 VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

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 Zentiva

- A substância ativa é o irbesartan. Cada comprimido de Irbesartan Zentiva 75 mg contém 75 mg de irbesartan.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hipromelose, sílica coloidal hidratada, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogl 3000, cera de carnaúba. Por favor ver a secção 2 “Irbesartan Zentiva contém lactose”.

Qual o aspeto de Irbesartan Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Irbesartan Zentiva 75 mg são de cor branca a esbranquiçada, biconvexos, de forma oval, com um coração marcado numa das faces e o número 2871 gravado na outra face.

Os comprimidos revestidos por película de Irbesartan Zentiva a 75 mg são fornecidos em embalagens de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película acondicionados em blister. Estão também disponíveis, para uso hospitalar, embalagens de 56 x 1 comprimido revestido por película em blister para dose unitária.

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: +359 244 171 36
PV-Bulgaria@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

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

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.

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

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

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Irbesartan Zentiva 150 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan

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 Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Zentiva
3. Como tomar Irbesartan Zentiva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Irbesartan Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Irbesartan Zentiva e para que é utilizado

Irbesartan Zentiva 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. Irbesartan Zentiva impede a ligação da angiotensina-II a estes recetores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixe. Irbesartan Zentiva atrasa a diminuição da função renal nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2.

Irbesartan Zentiva é usado em doentes adultos

- para tratar a pressão arterial elevada (*hipertensão essencial*)
- para proteger os rins nos doentes com pressão arterial elevada, diabetes do tipo 2 e evidência laboratorial de insuficiência dos rins.

2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Zentiva

Não tome Irbesartan Zentiva

- se tem **alergia** ao irbesartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Irbesartan Zentiva no início da gravidez - ver secção Gravidez)
- **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 Zentiva e **se alguma das seguintes situações se aplicar a si:**

- se tiver **vómitos ou diarreia prolongados**
- se sofrer de **problemas nos rins**
- se sofre de **problemas do coração**
- se recebe Irbesartan Zentiva para **doença nos rins diabética**. Neste caso, o seu médico pode efetuar-lhe análises ao sangue com regularidade, especialmente para medir os níveis sanguíneos de potássio em caso de insuficiência dos rins

- 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 e palpitante), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes
- se vai ser **submetido a uma operação** (cirurgia) ou se **lhe vão ser administrados anestésicos**
- 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

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 Zentiva”

Fale com o seu médico se sentir dor abdominal, náuseas, vômitos ou diarreia após tomar Irbesartan Zentiva. O seu médico decidirá sobre a continuação do tratamento. Não deixe de tomar Irbesartan Zentiva por iniciativa própria.

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Irbesartan 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 utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes uma vez que não foram ainda completamente estabelecidas a segurança e eficácia.

Outros medicamentos e Irbesartan Zentiva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

O seu médico pode precisar de alterar a dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar aliscireno.

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Irbesartan 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 (como sejam alguns diuréticos)
- medicamentos contendo lítio
- repaglinida (medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue)

Se tomar alguns medicamentos para as dores, denominados anti-inflamatórios não-esteroides, o efeito do irbesartan poderá ser reduzido.

Irbesartan Zentiva com alimentos e bebidas

Irbesartan Zentiva pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselha-la-á a interromper Irbesartan Zentiva antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Irbesartan Zentiva. Irbesartan 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 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 Zentiva afete a sua capacidade de conduzir e 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 Zentiva contém lactose. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

Irbesartan 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 Zentiva

Tomar este medicamento como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Modo de administração

Irbesartan Zentiva destina-se à **via oral**. Engolir os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Irbesartan Zentiva com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Irbesartan Zentiva até que o seu médico lhe dê outra indicação.

- **Doentes com pressão arterial elevada**

A dose habitual é 150 mg uma vez ao dia. Em função da resposta da pressão arterial, a dose pode ser aumentada para 300 mg (dois comprimidos por dia), uma vez ao dia.

- **Doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins**

Nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2, a dose de manutenção preferível para o tratamento da doença renal associada é de 300 mg (dois comprimidos por dia) uma vez por dia.

O médico pode receitar uma dose mais baixa, sobretudo quando se inicia o tratamento em certos doentes, como sejam os que estão em **hemodiálise** ou os que têm **mais de 75 anos**.

O efeito hipotensor máximo deve obter-se às 4 a 6 semanas após o início do tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

Irbesartan 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 Zentiva do que deveria

Se, acidentalmente, tomar demasiados comprimidos, contacte o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Irbesartan Zentiva

Se, acidentalmente, não tomar uma dose diária, tome a dose seguinte como planeado. 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.

Tal como acontece com medicamentos semelhantes, em doentes a tomar irbesartan foram notificados casos raros de reações alérgicas na pele (erupção na pele, erupção na pele com comichão), assim como inchaço localizado da face, lábios e/ou língua. Se tiver algum destes sintomas, ou se tiver dificuldade em respirar, **pare de tomar Irbesartan Zentiva e contacte o médico imediatamente.**

A frequência dos efeitos adversos listados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

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

Os efeitos indesejáveis notificados em estudos clínicos para os doentes tratados com Irbesartan Zentiva foram:

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): se tiver pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins, as análises ao sangue podem mostrar níveis de potássio aumentados.
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): tonturas, mal estar/vómitos, fadiga e as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (enzima creatina cinase) aumentados. Em doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins foram também notificados tonturas quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, pressão arterial baixa quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, dor nas articulações ou músculos e níveis de uma proteína nos glóbulos vermelhos (hemoglobina) diminuídos.
- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): ritmo cardíaco rápido, rubor (vermelhidão), tosse, diarreia, indigestão/pirose (azia), disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual) e dor torácica.

Alguns efeitos indesejáveis foram notificados desde a comercialização de Irbesartan Zentiva. Os efeitos indesejáveis em que a frequência não é conhecida são: sensação de girar, cefaleias (dores de cabeça), alteração do paladar, zumbidos, câimbras musculares, dor nas articulações e músculos, redução do número de glóbulos vermelhos (anemia – os sintomas podem incluir cansaço, dores de cabeça, falta de ar durante a prática de exercício físico, tonturas e aparência pálida), redução do número de plaquetas, função hepática (do fígado) alterada, níveis sanguíneos de potássio aumentados, compromisso da função dos rins e inflamação dos vasos sanguíneos pequenos afetando principalmente a pele (uma situação conhecida como vasculite leucocitoclásica), reacções alérgicas graves (choque anafilático) e baixos níveis de açúcar no sangue. Foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos) e casos raros de angioedema intestinal (um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia).

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 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 VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

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 Zentiva

- A substância ativa é o irbesartan. Cada comprimido de Irbesartan Zentiva 150 mg contém 150 mg de irbesartan.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hipromelose, sílica coloidal hidratada, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol 3000, cera de carnaúba. Por favor ver a secção 2 “Irbesartan Zentiva contém lactose”.

Qual o aspeto de Irbesartan Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Irbesartan Zentiva 150 mg são de cor branca a esbranquiçada, biconvexos, de forma oval, com um coração marcado numa das faces e o número 2872 gravado na outra face.

Os comprimidos revestidos por película de Irbesartan Zentiva a 150 mg são fornecidos em embalagens de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película acondicionados em blister. Estão também disponíveis, para uso hospitalar, embalagens de 56 x 1 comprimido revestido por película em blister para dose unitária.

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

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09

17404 Riells i Viabrea (Girona)
Espanha

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: +359 244 171 36
PV-Bulgaria@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

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

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: +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

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

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

Folheto Informativo: Informação para o utilizador
Irbesartan Zentiva 300 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan

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, informe o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Irbesartan Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Zentiva
3. Como tomar Irbesartan Zentiva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Irbesartan Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Irbesartan Zentiva e para que é utilizado

Irbesartan Zentiva 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. Irbesartan Zentiva impede a ligação da angiotensina-II a estes recetores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixe. Irbesartan Zentiva atrasa a diminuição da função renal nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2.

Irbesartan Zentiva é usado em doentes adultos

- para tratar a pressão arterial elevada (*hipertensão essencial*)
- para proteger os rins nos doentes com pressão arterial elevada, diabetes do tipo 2 e evidência laboratorial de insuficiência dos rins.

2. O que precisa de saber antes de tomar Irbesartan Zentiva

Não tome Irbesartan Zentiva

- se tem **alergia** ao irbesartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Irbesartan Zentiva no início da gravidez - ver secção Gravidez)
- **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 Zentiva e **se alguma das seguintes situações se aplicar a si:**

- se tiver **vómitos ou diarreia prolongados**
- se sofrer de **problemas nos rins**
- se sofre de **problemas do coração**
- se recebe Irbesartan Zentiva para **doença nos rins diabética**. Neste caso, o seu médico pode efetuar-lhe análises ao sangue com regularidade, especialmente para medir os níveis sanguíneos de potássio em caso de insuficiência dos rins

- 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 e palpitante), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes
- se vai ser **submetido a uma operação** (cirurgia) ou se **lhe vão ser administrados anestésicos**
- 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

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 Zentiva”

Fale com o seu médico se sentir dor abdominal, náuseas, vômitos ou diarreia após tomar Irbesartan Zentiva. O seu médico decidirá sobre a continuação do tratamento. Não deixe de tomar Irbesartan Zentiva por iniciativa própria.

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Irbesartan 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 utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes uma vez que não foram ainda completamente estabelecidas a segurança e eficácia.

Outros medicamentos e Irbesartan Zentiva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado ou vier a tomar outros medicamentos.

O seu médico pode precisar de alterar a dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar aliscireno.

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Irbesartan 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 (como sejam alguns diuréticos)
- medicamentos contendo lítio
- repaglinida (medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue)

Se tomar alguns medicamentos para as dores, denominados anti-inflamatórios não-esteroides, o efeito do irbesartan poderá ser reduzido.

Irbesartan Zentiva com alimentos e bebidas

Irbesartan Zentiva pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselha-la-á a interromper Irbesartan Zentiva antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Irbesartan Zentiva. Irbesartan 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 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 Zentiva afete a sua capacidade de conduzir e 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 Zentiva contém lactose. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

Irbesartan 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 Zentiva

Tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Modo de administração

Irbesartan Zentiva destina-se à **via oral**. Engolir os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Irbesartan Zentiva com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Irbesartan Zentiva até que o seu médico lhe dê outra indicação.

- **Doentes com pressão arterial elevada**
A dose habitual é 150 mg uma vez ao dia. Em função da resposta da pressão arterial, a dose pode ser aumentada para 300 mg, uma vez ao dia.
- **Doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins**
Nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2, a dose de manutenção preferível para o tratamento da doença renal associada é de 300 mg uma vez por dia.

O médico pode receitar uma dose mais baixa, sobretudo quando se inicia o tratamento em certos doentes, como sejam os que estão em **hemodiálise** ou os que têm **mais de 75 anos**.

O efeito hipotensor máximo deve obter-se às 4 a 6 semanas após o início do tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

Irbesartan 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 Zentiva do que deveria

Se, acidentalmente, tomar demasiados comprimidos, contacte o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Irbesartan Zentiva

Se, acidentalmente, não tomar uma dose diária, tome a dose seguinte como planeado. 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.

Tal como acontece com medicamentos semelhantes, em doentes a tomar irbesartan foram notificados casos raros de reações alérgicas na pele (erupção na pele, erupção na pele com comichão), assim como inchaço localizado da face, lábios e/ou língua. Se tiver algum destes sintomas, ou se tiver dificuldade em respirar, **pare de tomar Irbesartan Zentiva e contacte o médico imediatamente.**

A frequência dos efeitos adversos listados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

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

Os efeitos indesejáveis notificados em estudos clínicos para os doentes tratados com Irbesartan Zentiva foram:

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): se tiver pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins, as análises ao sangue podem mostrar níveis de potássio aumentados.
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): tonturas, mal estar/vómitos, fadiga e as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (enzima creatina cinase) aumentados. Em doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins foram também notificados tonturas quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, pressão arterial baixa quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, dor nas articulações ou músculos e níveis de uma proteína nos glóbulos vermelhos (hemoglobina) diminuídos.
- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): ritmo cardíaco rápido, rubor (vermelhidão), tosse, diarreia, indigestão/pirose (azia), disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual) e dor torácica.

Alguns efeitos indesejáveis foram notificados desde a comercialização de Irbesartan Zentiva. Os efeitos indesejáveis em que a frequência não é conhecida são: sensação de girar, cefaleias (dores de cabeça), alteração do paladar, zumbidos, câimbras musculares, dor nas articulações e músculos, redução do número de glóbulos vermelhos (anemia – os sintomas podem incluir cansaço, dores de cabeça, falta de ar durante a prática de exercício físico, tonturas e aparência pálida), redução do número de plaquetas, função hepática (do fígado) alterada, níveis sanguíneos de potássio aumentados, compromisso da função dos rins e inflamação dos vasos sanguíneos pequenos afetando principalmente a pele (uma situação conhecida como vasculite leucocitoclásica), reacções alérgicas graves (choque anafilático) e baixos níveis de açúcar no sangue. Foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos) e casos raros de angioedema intestinal (um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia).

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 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 VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

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 Zentiva

- A substância ativa é o irbesartan. Cada comprimido de Irbesartan Zentiva 300 mg contém 300 mg de irbesartan.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hipromelose, sílica coloidal hidratada, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol 3000, cera de carnaúba. Por favor ver a secção 2 “Irbesartan Zentiva contém lactose”.

Qual o aspeto de Irbesartan Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Irbesartan Zentiva 300 mg são de cor branca a esbranquiçada, biconvexos, de forma oval, com um coração marcado numa das faces e o número 2873 gravado na outra face.

Os comprimidos revestidos por película de Irbesartan Zentiva a 300 mg são fornecidos em embalagens de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película acondicionados em blister. Estão também disponíveis, para uso hospitalar, embalagens de 56 x 1 comprimido revestido por película em blister para dose unitária.

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

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)

Espanha

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: +359 244 171 36
PV-Bulgaria@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.

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

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: +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

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

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>