

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sabervel 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:

20 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, côncavo, redondo, comprimido revestido por película, com 7 mm de diâmetro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sabervel 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. Sabervel 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 Sabervel 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 Sabervel (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 Sabervel 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.

Doentes idosos: 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 nos idosos.

População pediátrica: a segurança e eficácia de Sabervel não foram ainda estabelecidas em crianças com idade até aos 18 anos. Os dados actualmente 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 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).

No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

O uso concomitante de Sabervel com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 Sabervel.

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 afectem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Apesar deste efeito não estar documentado com Sabervel pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos receptores da angiotensina-II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Sabervel 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 Sabervel 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 (SRAA)

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.

Hipercalemia: tal como outros medicamentos que afectam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, pode ocorrer hipercalemia durante o tratamento com Sabervel, 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).

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

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

Aldosteronismo primário: os doentes com aldosteronismo primário não respondem geralmente aos medicamentos anti-hipertensores que actuam por inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não se recomenda o uso de Sabervel.

Geral: em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da actividade 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 receptores da angiotensina-II que afectam este sistema foi associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria e, raramente, a insuficiência renal aguda. 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 receptores 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).

Lactose: este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência lactase de Lapp, ou malabsorção glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Diuréticos e outros anti-hipertensores: outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o irbesartan 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 Sabervel (ver secção 4.4).

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 receptores 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 afectam 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-esteróides: quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteróides (i.e. inibidores selectivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia) e AINEs não selectivos) 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.

Informações adicionais sobre as interacções do irbesartan: nos estudos clínicos, a farmacocinética do irbesartan não é afectada pela hidroclorotiazida. O irbesartan é principalmente metabolizado pela CYP2C9 e em menor extensão pela glucuronidação. Não foram observadas interacções farmacodinâmicas ou farmacocinéticas significativas quando o irbesartan foi co-administrado 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 co-administração 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 contra-indicada 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 receptores 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 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 Sabervel durante o aleitamento, a terapêutica com Sabervel 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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que o irbesartan afecte esta capacidade. 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 reacções adversas não diferiu entre os grupos com irbesartan (56,2%) e os grupos com placebo (56,5%). A interrupção por reacções 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 reacções 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 reacções adversas medicamentosas que foram notificadas nos ensaios controlados por placebo, nos quais 1.965 doentes receberam irbesartan. O asterisco (*) assinala as reacções 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 reacções 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 reacções adversas notificadas durante a vigilância pós-comercialização são também listadas. Estas reacções adversas derivam de notificações espontâneas.

Doenças do sistema imunitário:

Desconhecida: reacções de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea e urticária

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Desconhecida: hipercaliemia

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: tonturas, tontura ortostática*

Desconhecida: vertigens, cefaleias

Afecções 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

Desconhecida: disgeusia

Afecções hepatobiliares:

Pouco frequentes: icterícia

Desconhecida: hepatite, função hepática alterada

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Desconhecida: vasculite leucocitoclásica

Afecções 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 hipercalemia* ocorreu mais frequentemente em doentes diabéticos tratados com irbesartan do que com placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, ocorreu hipercalemia ($\geq 5,5$ 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 hipercalemia ($\geq 5,5$ 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 reacções 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.

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 Sabervel. 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 activado 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 acção: o irbesartan é um potente antagonista do receptor da angiotensina-II (tipo AT_1), selectivo, de administração oral. Prevê-se que bloqueie todas as acções da angiotensina-II que são mediadas pelo receptor AT_1 , independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo selectivo dos receptores da angiotensina-II (AT_1) 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 afectados 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 inactivos.

O irbesartan não necessita de activação metabólica para a sua actividade.

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 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 reactiva.

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 não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afectam 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 re-aleatorizados para medicamento activo ou placebo, os doentes a receber placebo tiveram aumentos de 2,4 mmHg e de 2,0 mmHg na SeSBP e SeDBP, respectivamente, 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, 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 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, 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%, respectivamente. 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%, respectivamente, 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 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 objectivo 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 receptores 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 (34%) do que no grupo do placebo (21%).

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

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. 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. Após a administração oral e intravenosa do irbesartan marcado com ^{14}C , 80 a 85% da radioactividade 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.

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, respectivamente. 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 Cmax 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 nos doentes idosos.

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 radioactividade 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 Cmax, 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 acção 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 afectados, 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 radioactivamente 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 teratogénicos no rato e no coelho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada

Celulose microcristalina

Croscarmellose sódica

Sílica coloidal anidra

Hipromelose

Estearato de magnésio

Revestimento por película:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 28, 56, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC-Alumínio/PVDC.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
153 51 Pallini
Attiki, Grécia
Tel.: +30 210 66 65 067

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/765/001
EU/1/12/765/002
EU/1/12/765/007
EU/1/12/765/010

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

Data da primeira autorização: 13 de abril de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sabervel 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:

40 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, côncavo, redondo, comprimido revestido por película, com 9 mm de diâmetro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sabervel 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. Sabervel 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 Sabervel 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 Sabervel (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 Sabervel 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.

Doentes idosos: 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 nos idosos.

População pediátrica: a segurança e eficácia de Sabervel não foram ainda estabelecidas em crianças com idade até aos 18 anos. Os dados actualmente 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 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).

No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

O uso concomitante de Sabervel com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 Sabervel.

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 afectem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Apesar deste efeito não estar documentado com Sabervel pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos receptores da angiotensina-II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Sabervel 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 Sabervel 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 (SRAA)

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.

Hipercaliemia: tal como outros medicamentos que afectam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, pode ocorrer hipercaliemia durante o tratamento com Sabervel, 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).

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

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

Aldosteronismo primário: os doentes com aldosteronismo primário não respondem geralmente aos medicamentos anti-hipertensores que actuam por inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não se recomenda o uso de Sabervel.

Geral: em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da actividade 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 receptores da angiotensina-II que afectam este sistema foi associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria e, raramente, a insuficiência renal aguda. 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 receptores da angiotensina II (ARAII) 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 ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Lactose: este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência lactase de Lapp, ou malabsorção glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Diuréticos e outros anti-hipertensores: outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o irbesartan 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 Sabervel (ver secção 4.4).

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 receptores 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 afectam 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-esteróides: quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteróides (i.e. inibidores selectivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia) e AINEs não selectivos) 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.

Informações adicionais sobre as interacções do irbesartan: nos estudos clínicos, a farmacocinética do irbesartan não é afectada pela hidroclorotiazida. O irbesartan é principalmente metabolizado pela CYP2C9 e em menor extensão pela glucuronidação. Não foram observadas interacções farmacodinâmicas ou farmacocinéticas significativas quando o irbesartan foi co-administrado 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 co-administração 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 contra-indicada 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 receptores 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 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 Sabervel durante o aleitamento, a terapêutica com Sabervel 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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que o irbesartan afecte esta capacidade. 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 reacções adversas não diferiu entre os grupos com irbesartan (56,2%) e os grupos com placebo (56,5%). A interrupção por reacções 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 reacções 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 reacções adversas medicamentosas que foram notificadas nos ensaios controlados por placebo, nos quais 1.965 doentes receberam irbesartan. O asterisco (*) assinala as reacções 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 reacções 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 reacções adversas notificadas durante a vigilância pós-comercialização são também listadas. Estas reacções adversas derivam de notificações espontâneas.

Doenças do sistema imunitário:

Desconhecida: reacções de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea e urticária

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Desconhecida: hipercaliemia

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: tonturas, tontura ortostática*

Desconhecida: vertigens, cefaleias

Afecções 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

Desconhecida: disgeusia

Afecções hepatobiliares:

Pouco frequentes: icterícia

Desconhecida: hepatite, função hepática alterada

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Desconhecida: vasculite leucocitoclásica

Afecções 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 hipercalemia* ocorreu mais frequentemente em doentes diabéticos tratados com irbesartan do que com placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, ocorreu hipercalemia ($\geq 5,5$ 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 hipercalemia ($\geq 5,5$ 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 reacções 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.

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 Sabervel. 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 activado 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 acção: o irbesartan é um potente antagonista do receptor da angiotensina-II (tipo AT₁), selectivo, de administração oral. Prevê-se que bloqueie todas as acções da angiotensina-II que são mediadas pelo receptor AT₁, independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo selectivo dos receptores 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 afectados 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 inactivos.

O irbesartan não necessita de activação metabólica para a sua actividade.

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 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 reactiva.

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 não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afectam 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 re-aleatorizados para medicamento activo ou placebo, os doentes a receber placebo tiveram aumentos de 2,4 mmHg e de 2,0 mmHg na SeSBP e SeDBP, respectivamente, 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, 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 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, 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%, respectivamente. 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%, respectivamente, 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 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 objectivo 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 receptores 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 (34%) do que no grupo do placebo (21%).

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

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. 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. Após a administração oral e intravenosa do irbesartan marcado com ^{14}C , 80 a 85% da radioactividade 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.

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, respectivamente. 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 Cmax 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 nos doentes idosos.

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 radioactividade 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 Cmax, 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 acção 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 afectados, 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 teratogénicos no rato e no coelho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada

Celulose microcristalina

Croscarmellose sódica

Sílica coloidal anidra

Hipromelose

Estearato de magnésio

Revestimento por película:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 28, 56, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC-Alumínio/PVDC.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
153 51 Pallini
Attiki, Grécia
Tel.: +30 210 66 65 067

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/765/003
EU/1/12/765/004
EU/1/12/765/008
EU/1/12/765/011

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

Data da primeira autorização: 13 de abril de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sabervel 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:

80 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, côncavo, redondo, comprimido revestido por película, com 11 mm de diâmetro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sabervel 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. Sabervel 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 Sabervel 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 Sabervel (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 Sabervel 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.

Doentes idosos: 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 nos idosos.

População pediátrica: a segurança e eficácia de Sabervel não foram ainda estabelecidas em crianças com idade até aos 18 anos. Os dados actualmente 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 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).

No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

O uso concomitante de Sabervel com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 Sabervel.

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 afectem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Apesar deste efeito não estar documentado com Sabervel pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos receptores da angiotensina-II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Sabervel 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 Sabervel 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 (SRAA)

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.

Hipercaliemia: tal como outros medicamentos que afectam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, pode ocorrer hipercaliemia durante o tratamento com Sabervel, 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).

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

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

Aldosteronismo primário: os doentes com aldosteronismo primário não respondem geralmente aos medicamentos anti-hipertensores que actuam por inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não se recomenda o uso de Sabervel.

Geral: em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da actividade 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 receptores da angiotensina-II que afectam este sistema foi associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria e, raramente, a insuficiência renal aguda. 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 receptores 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).

Lactose: este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência lactase de Lapp, ou malabsorção glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Diuréticos e outros anti-hipertensores: outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o irbesartan 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 Sabervel (ver secção 4.4).

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 receptores 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 afectam 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-esteróides: quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteróides (i.e. inibidores selectivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia) e AINEs não selectivos) 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.

Informações adicionais sobre as interacções do irbesartan: nos estudos clínicos, a farmacocinética do irbesartan não é afectada pela hidroclorotiazida. O irbesartan é principalmente metabolizado pela CYP2C9 e em menor extensão pela glucuronidação. Não foram observadas interacções farmacodinâmicas ou farmacocinéticas significativas quando o irbesartan foi co-administrado 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 co-administração 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 contra-indicada 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 receptores 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 Sabervel durante o aleitamento, a terapêutica com Sabervel 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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que o irbesartan afecte esta capacidade. 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 reacções adversas não diferiu entre os grupos com irbesartan (56,2%) e os grupos com placebo (56,5%). A interrupção por reacções 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 reacções 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 reacções adversas medicamentosas que foram notificadas nos ensaios controlados por placebo, nos quais 1.965 doentes receberam irbesartan. O asterisco (*) assinala as reacções 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 reacções 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 reacções adversas notificadas durante a vigilância pós-comercialização são também listadas. Estas reacções adversas derivam de notificações espontâneas.

Doenças do sistema imunitário:

Desconhecida: reacções de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea e urticária

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Desconhecida: hipercaliemia

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: tonturas, tontura ortostática*

Desconhecida: vertigens, cefaleias

Afecções 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

Desconhecida: disgeusia

Afecções hepatobiliares:

Pouco frequentes: icterícia

Desconhecida: hepatite, função hepática alterada

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Desconhecida: vasculite leucocitoclásica

Afecções 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 hipercalemia* ocorreu mais frequentemente em doentes diabéticos tratados com irbesartan do que com placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, ocorreu hipercalemia ($\geq 5,5$ 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 hipercalemia ($\geq 5,5$ 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 reacções 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.

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 Sabervel. 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 activado 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 acção: o irbesartan é um potente antagonista do receptor da angiotensina-II (tipo AT_1), selectivo, de administração oral. Prevê-se que bloqueie todas as acções da angiotensina-II que são mediadas pelo receptor AT_1 , independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo selectivo dos receptores da angiotensina-II (AT_1) 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 afectados 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 inactivos.

O irbesartan não necessita de activação metabólica para a sua actividade.

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 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 reactiva.

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 não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afectam 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 re-aleatorizados para medicamento activo ou placebo, os doentes a receber placebo tiveram aumentos de 2,4 mmHg e de 2,0 mmHg na SeSBP e SeDBP, respectivamente, 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, 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 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, 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%, respectivamente. 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%, respectivamente, 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 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 objectivo 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 receptores 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 (34%) do que no grupo do placebo (21%).

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

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. 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. Após a administração oral e intravenosa do irbesartan marcado com ^{14}C , 80 a 85% da radioactividade 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.

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, respectivamente. 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 Cmax 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 nos doentes idosos.

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 radioactividade 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 Cmax, 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 acção 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 afectados, 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 radioactivamente 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 teratogénicos no rato e no coelho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada

Celulose microcristalina

Croscarmellose sódica

Sílica coloidal anidra

Hipromelose

Estearato de magnésio

Revestimento por película:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 28, 56, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC-Alumínio/PVDC.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
153 51 Pallini
Attiki, Grécia
Tel.: +30 210 66 65 067

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/765/005
EU/1/12/765/006
EU/1/12/765/009
EU/1/12/765/012

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

Data da primeira autorização: 13 de abril de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

J. Uriach y Compañía, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
ES-08184 – Palau-solità i Plegamans
Barcelona
Espanha

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini Attiki
Grécia

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5,
Rodopi 69300,
Grécia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de 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

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco (PGR)

Não aplicável.

RPS

O calendário de apresentação do RPS deverá seguir o calendário de apresentação do RPS do medicamento de referência.

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

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

Sabervel 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 folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

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

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

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini Attiki
Grécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/765/001
EU/1/12/765/002
EU/1/12/765/007
EU/1/12/765/010

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

Sabervel 75 mg

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sabervel 75 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>
--

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

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

Sabervel 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 folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

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

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

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini Attiki
Grécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/765/003
EU/1/12/765/004
EU/1/12/765/008
EU/1/12/765/011

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

Sabervel 150 mg

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sabervel 150 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>
--

Lote

5. OUTRAS

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

Sabervel 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 folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

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

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

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini Attiki
Grécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/765/005
EU/1/12/765/006
EU/1/12/765/009
EU/1/12/765/012

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

Sabervel 300 mg

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sabervel 300 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>
--

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR
Sabervel 75 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

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

1. O QUE É SABERVEL E PARA QUE É UTILIZADO

Sabervel pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como antagonistas dos receptores da angiotensina-II. A angiotensina-II é uma substância produzida no organismo que se liga a receptores nos vasos sanguíneos, provocando o seu estreitamento, o que conduz ao aumento da pressão arterial. Sabervel impede a ligação da angiotensina-II a estes receptores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixe. Sabervel atrasa a diminuição da função renal nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2.

Sabervel 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 SABERVEL

Não tome Sabervel

- se tem **alergia** (hipersensibilidade) ao irbesartan ou a qualquer outro componente de Sabervel
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Sabervel 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 Sabervel:

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

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

Utilização em crianças

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos) uma vez que não foram ainda completamente estabelecidas a segurança e eficácia.

Outros medicamentos e Sabervel

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

O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções:

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Sabervel” 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

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

Sabervel com alimentos e bebidas

Sabervel pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

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 Sabervel antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Sabervel. Sabervel 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.

Aleitamento

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Sabervel 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 foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não é provável que Sabervel afecte 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.

Informações importantes sobre alguns componentes de Sabervel

Sabervel contém lactose. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares (por exemplo, a lactose), deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR SABERVEL

Tomar Sabervel sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Modo de administração

Sabervel destina-se à **via oral**. Engolir os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Sabervel com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Sabervel 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.

Se tomar mais Sabervel do que deveria

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

Crianças não devem tomar Sabervel

Sabervel não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 18 anos. Se uma criança engolir alguns comprimidos, deve contactar o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Sabervel

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 SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Sabervel pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam 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 reacções 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 Sabervel e contacte o médico imediatamente**.

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

Muito frequentes: pelo menos 1 em 10 doentes ou mais

Frequentes: pelo menos 1 em 100 e menos de 1 em 10 doentes

Pouco frequentes: pelo menos 1 em 1000 e menos de 1 em 100 doentes

Os efeitos secundários notificados em estudos clínicos para os doentes tratados com irbesartan foram:

- Muito frequentes: 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: 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: 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. 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, função hepática (do fígado) alterada, níveis sanguíneos de potássio aumentados, compromisso da função dos rins e inflamação dos vasos sanguíneos pequenos afectando principalmente a pele (uma situação conhecida como vasculite leucocitoclásica). Foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos).

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR SABERVEL

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Sabervel 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.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como como deitar os medicamentos que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. CONTEÚDO DA EMBALAGEM E OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Sabervel

- A substância activa é o irbesartan. Cada comprimido de Sabervel 75 mg contém 75 mg de irbesartan.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: Lactose mono-hidratada, Celulose microcristalina, Croscarmellose sódica, Sílica coloidal anidra, Hipromelose, Estearato de magnésio
Revestimento por película: Hipromelose, Dióxido de titânio (E171), Macrogol 400

Qual o aspecto de Sabervel e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Sabervel 75 mg são de cor branca, côncavo, redondo, comprimido revestido por película, com 7 mm de diâmetro.

Os comprimidos revestidos por película de Sabervel a 75 mg são fornecidos em embalagens de 28, 56, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película acondicionados em blister.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini Attiki, Grécia

Fabricante

J. Uriach y Compañía, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
ES-08184 – Palau-solità i Plegamans, Barcelona, Espanha

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini Attiki, Grécia

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Grécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 65 067

Lietuva

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

България

Pharmathen S.A.
Тел.: +30 210 66 65 067

Luxembourg/Luxemburg

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Česká republika

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Danmark

Portfarma ehf.
Tlf: +354 534 4030

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Nederland

Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Eesti (Estonia)

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 65 067

Ελλάδα

Pharmathen Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 66 04 300

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Polska

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

France

Portugal

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 65 067

Hrvatska
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Ireland
Aspire Pharma Limited
Tel: +44(0)1730 234527

Ísland
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Italia
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Κύπρος
C.V. MEDILINE LTD
Τηλ: +357 25761699

Latvija
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

România
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Slovenija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Slovenská republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Suomi/Finland
Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 65 067

Sverige
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

United Kingdom
Aspire Pharma Limited
Tel: +44(0)1730 234527

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR
Sabervel 150 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

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

1. O QUE É SABERVEL E PARA QUE É UTILIZADO

Sabervel pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como antagonistas dos receptores da angiotensina-II. A angiotensina-II é uma substância produzida no organismo que se liga a receptores nos vasos sanguíneos, provocando o seu estreitamento, o que conduz ao aumento da pressão arterial. Sabervel impede a ligação da angiotensina-II a estes receptores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixe. Sabervel atrasa a diminuição da função renal nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2.

Sabervel 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 SABERVEL

Não tome Sabervel

- se tem **alergia** (hipersensibilidade) ao irbesartan ou a qualquer outro componente de Sabervel
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Sabervel 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 Sabervel:

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

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

Utilização em crianças

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos) uma vez que não foram ainda completamente estabelecidas a segurança e eficácia.

Outros medicamentos e Sabervel

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

O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções:

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Sabervel” 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

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

Sabervel com alimentos e bebidas

Sabervel pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

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 Sabervel antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Sabervel. Sabervel 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.

Aleitamento

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Sabervel 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 foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não é provável que Sabervel afecte 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.

Informações importantes sobre alguns componentes de Sabervel

Sabervel contém lactose. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares (por exemplo, a lactose), deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR SABERVEL

Tomar Sabervel sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Modo de administração

Sabervel destina-se à **via oral**. Engolir os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Sabervel com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Sabervel 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.

Se tomar mais Sabervel do que deveria

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

Crianças não devem tomar Sabervel

Sabervel não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 18 anos. Se uma criança engolir alguns comprimidos, deve contactar o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Sabervel

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 SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Sabervel pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam 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 reacções 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 Sabervel e contacte o médico imediatamente**.

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

Muito frequentes: pelo menos 1 em 10 doentes ou mais

Frequentes: pelo menos 1 em 100 e menos de 1 em 10 doentes

Pouco frequentes: pelo menos 1 em 1000 e menos de 1 em 100 doentes

Os efeitos secundários notificados em estudos clínicos para os doentes tratados com irbesartan foram:

- Muito frequentes: 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: 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: 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. 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, função hepática (do fígado) alterada, níveis sanguíneos de potássio aumentados, compromisso da função dos rins e inflamação dos vasos sanguíneos pequenos afectando principalmente a pele (uma situação conhecida como vasculite leucocitoclásica). Foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos).

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR SABERVEL

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Sabervel 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.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. CONTEÚDO DA EMBALAGEM E OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Sabervel

- A substância activa é o irbesartan. Cada comprimido de Sabervel 150 mg contém 150 mg de irbesartan.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: Lactose mono-hidratada, Celulose microcristalina, Croscarmellose sódica, Sílica coloidal anidra, Hipromelose, Estearato de magnésio
Revestimento por película: Hipromelose, Dióxido de titânio (E171), Macrogol 400

Qual o aspecto de Sabervel e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Sabervel 150 mg são de cor branca, côncavo, redondo, comprimido revestido por película, com 9 mm de diâmetro.

Os comprimidos revestidos por película de Sabervel a 150 mg são fornecidos em embalagens de 28, 56, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película acondicionados em blister.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini Attiki, Grécia

Fabricante

J. Uriach y Compañía, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
ES-08184 – Palau-solità i Plegamans, Barcelona, Espanha

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini Attiki, Grécia

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Grécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 65 067

Lietuva

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

България

Pharmathen S.A.
Тел.: +30 210 66 65 067

Luxembourg/Luxemburg

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Česká republika

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Danmark

Portfarma ehf.
Tlf: +354 534 4030

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Nederland

Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Eesti (Estonia)

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 65 067

Ελλάδα

Pharmathen Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 66 04 300

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Polska

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

France

Pharmathen S.A.

Portugal

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 65 067

Hrvatska

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

Ireland

Aspire Pharma Limited

Tel: +44(0)1730 234527

Ísland

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

Italia

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

Κύπρος

C.V. MEDILINE LTD

Τηλ: +357 25761699

Latvija

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

Tel: +30 210 66 65 067

România

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

Slovenija

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

Slovenská republika

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.

Puh/Tel: +30 210 66 65 067

Sverige

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

United Kingdom

Aspire Pharma Limited

Tel: +44(0)1730 234527

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR
Sabervel 300 mg comprimidos revestidos por película
irbesartan

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

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

1. O QUE É SABERVEL E PARA QUE É UTILIZADO

Sabervel pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como antagonistas dos receptores da angiotensina-II. A angiotensina-II é uma substância produzida no organismo que se liga a receptores nos vasos sanguíneos, provocando o seu estreitamento, o que conduz ao aumento da pressão arterial. Sabervel impede a ligação da angiotensina-II a estes receptores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixe. Sabervel atrasa a diminuição da função renal nos doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2.

Sabervel 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 SABERVEL

Não tome Sabervel

- se tem **alergia** (hipersensibilidade) ao irbesartan ou a qualquer outro componente de Sabervel
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Sabervel 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 Sabervel:

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

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

Utilização em crianças

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos) uma vez que não foram ainda completamente estabelecidas a segurança e eficácia.

Outros medicamentos e Sabervel

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

O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções:

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Sabervel” 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

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

Sabervel com alimentos e bebidas

Sabervel pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

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 Sabervel antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Sabervel. Sabervel 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.

Aleitamento

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Sabervel 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 foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não é provável que Sabervel afecte 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.

Informações importantes sobre alguns componentes de Sabervel

Sabervel contém lactose. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares (por exemplo, a lactose), deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR SABERVEL

Tomar Sabervel sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Modo de administração

Sabervel destina-se à **via oral**. Engolir os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Sabervel com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Sabervel 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.

Se tomar mais Sabervel do que deveria

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

Crianças não devem tomar Sabervel

Sabervel não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 18 anos. Se uma criança engolir alguns comprimidos, deve contactar o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Sabervel

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 SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Sabervel pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam 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 reacções 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 Sabervel e contacte o médico imediatamente**.

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

Muito frequentes: pelo menos 1 em 10 doentes ou mais

Frequentes: pelo menos 1 em 100 e menos de 1 em 10 doentes

Pouco frequentes: pelo menos 1 em 1000 e menos de 1 em 100 doentes

Os efeitos secundários notificados em estudos clínicos para os doentes tratados com irbesartan foram:

- Muito frequentes: 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: 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: 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. 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, função hepática (do fígado) alterada, níveis sanguíneos de potássio aumentados, compromisso da função dos rins e inflamação dos vasos sanguíneos pequenos afectando principalmente a pele (uma situação conhecida como vasculite leucocitoclásica). Foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos).

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR SABERVEL

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Sabervel 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.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. CONTEÚDO DA EMBALAGEM E OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Sabervel

- A substância activa é o irbesartan. Cada comprimido de Sabervel 300 mg contém 300 mg de irbesartan.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: Lactose mono-hidratada, Celulose microcristalina, Croscarmellose sódica, Sílica coloidal anidra, Hipromelose, Estearato de magnésio
Revestimento por película: Hipromelose, Dióxido de titânio (E171), Macrogol 400

Qual o aspecto de Sabervel e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Sabervel 300 mg são de cor branca, côncavo, redondo, comprimido revestido por película, com 11 mm de diâmetro.

Os comprimidos revestidos por película de Sabervel a 300 mg são fornecidos em embalagens de 28, 56,90 ou 98 comprimidos revestidos por película acondicionados em blister.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini Attiki, Grécia

Fabricante

J. Uriach y Compañía, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
ES-08184 – Palau-solità i Plegamans, Barcelona, Espanha

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini Attiki, Grécia

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Grécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 65 067

Lietuva

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

България

Pharmathen S.A.
Тел.: +30 210 66 65 067

Luxembourg/Luxemburg

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Česká republika

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Danmark

Portfarma ehf.
Tlf: +354 534 4030

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Nederland

Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Eesti (Estonia)

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 65 067

Ελλάδα

Pharmathen Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 66 04 300

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

Polska

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 65 067

France

Pharmathen S.A.

Portugal

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 65 067

Hrvatska

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

Ireland

Aspire Pharma Limited

Tel: +44(0)1730 234527

Ísland

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

Italia

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

Κύπρος

C.V. MEDILINE LTD

Τηλ: +357 25761699

Latvija

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

Tel: +30 210 66 65 067

România

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

Slovenija

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

Slovenská republika

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.

Puh/Tel: +30 210 66 65 067

Sverige

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

United Kingdom

Aspire Pharma Limited

Tel: +44(0)1730 234527

Este folheto foi revisto pela última vez em

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