

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 150 mg + 12,5 mg Comprimido  
Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 300 mg + 12,5 mg Comprimido  
Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 300 mg + 25 mg Comprimido

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 150 mg + 12,5 mg Comprimido

Cada comprimido contém 150 mg de Irbesartan  
Cada comprimido contém 12,5 mg de Hidroclorotiazida

Contém 30,75 mg de lactose mono-hidratada por comprimido  
Contém 15 mg de óleo de rícino hidrogenado por comprimido

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 300 mg + 12,5 mg Comprimido

Cada comprimido contém 300 mg de Irbesartan  
Cada comprimido contém 12,5 mg de Hidroclorotiazida

Contém 61,5 mg de lactose mono-hidratada por comprimido  
Contém 30 mg de óleo de rícino hidrogenado por comprimido

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 300 mg + 25 mg Comprimido

Cada comprimido contém 300 mg de Irbesartan  
Cada comprimido contém 25 mg de Hidroclorotiazida

Contém 61,5 mg de lactose mono-hidratada por comprimido  
Contém 30 mg de óleo de rícino hidrogenado por comprimido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 150 mg + 12,5 mg Comprimido  
Comprimido branco, cilíndrico e biconvexo  
Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 300 mg + 12,5 mg Comprimido  
Comprimido branco, oblongo e biconvexo  
Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 300 mg + 25 mg Comprimido  
Comprimido branco, oblongo e biconvexo

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

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

Ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor pode ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimentos.

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

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

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 150 mg + 12,5 mg pode ser administrado a doentes em que a pressão arterial não é adequadamente controlada com hidroclorotiazida ou 150 mg de irbesartan em monoterapia;

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 300 mg + 12,5 mg pode ser administrado a doentes insuficientemente controlados com 300 mg de irbesartan ou com irbesartan + hidroclorotiazida 150 mg + 12,5 mg;

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 300 mg + 25 mg pode ser administrado a doentes insuficientemente controlados com Irbesartan + Hidroclorotiazida Wellpharma 300 mg + 12,5 mg.

Não se recomenda a administração de doses superiores a 300 mg de irbesartan/25 mg de hidroclorotiazida administradas uma vez ao dia. Quando necessário, Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor pode ser administrado com outro medicamento anti-hipertensor (ver secção 4.5).

Compromisso renal: devido ao componente hidroclorotiazida, o Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor não é recomendado em doentes com disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). Nesta população, os diuréticos de ansa são preferíveis às tiazidas. Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência renal cuja depuração renal da creatinina seja  $\geq 30$  ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

Compromisso hepático: Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor não está indicado em doentes com insuficiência hepática grave. As tiazidas devem ser usadas com precaução nos doentes com compromisso da função hepática. Não é necessário o ajuste posológico do Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 4.3).

Doentes idosos: não é necessário o ajuste posológico do Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor em doentes idosos.

Doentes pediátricos: Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor não é recomendado em crianças e adolescentes devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1.

#### 4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade às substâncias activas, a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1) ou a outras substâncias derivadas das sulfonamidas (a hidroclorotiazida é uma substância derivada da sulfonamida)

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

Insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min)

Hipocaliemia refractária, hipercalcemia

Insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase

O uso concomitante de Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão - Doentes com depleção do volume: Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor foi associado, raramente, com hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem outros factores de risco para a hipotensão. A hipotensão sintomática pode ocorrer em doentes que apresentem depleção de sódio e/ou de volume por terapêutica diurética agressiva, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. Tais condições devem ser corrigidas antes de se iniciar a terapêutica com Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor.

Estenose arterial renal - Hipertensão renovascular: existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria que irriga um único rim funcional que sejam tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina-II. Apesar deste efeito não estar documentado com Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor, pode ser antecipado um efeito semelhante.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor é usado em doentes com insuficiência renal recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico. Não há experiência quanto à administração de Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor em doentes com transplante renal recente. Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor não deve ser usado em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso da função renal pode ocorrer azotemia associada aos diuréticos tiazídicos. Não é necessário o ajuste posológico em doentes com insuficiência renal cuja depuração de creatinina seja  $\geq 30$  ml/min. Contudo, em doentes com uma insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina  $\geq 30$  ml/min mas < 60 ml/min) recomenda-se precaução na administração desta combinação de dose fixa.

Insuficiência hepática: as tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com insuficiência hepática ou doença hepática progressiva, dado que pequenas alterações do equilíbrio hidroelectrolítico podem precipitar coma hepático. Não há experiência clínica com Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor em doentes com insuficiência hepática.

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

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 Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor.

Efeitos endócrinos e metabólicos: o tratamento com tiazidas pode prejudicar a tolerância à glucose.

Nos doentes diabéticos pode ser necessário o ajuste posológico da insulina ou dos agentes

hipoglicemiantes. Uma diabetes mellitus latente pode manifestar-se durante a terapêutica com tiazidas.

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

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.

Cancro da pele não-melanoma: Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado

um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e

carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida

(HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a

observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente

comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como

limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de

proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas

devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A

utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver

também secção 4.8).

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

Desequilíbrio electrolítico: tal como se verifica para qualquer doente que recebe terapêutica diurética, deve-se, a intervalos apropriados, determinar periodicamente

os electrólitos séricos. As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidro-electrolítico (hipocaliemia, hiponatremia e alcalose hipoclorémica). Os sinais de alerta de desequilíbrio hidroelectrolítico são: secura da boca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores musculares ou câibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicárdia e perturbações gastrintestinais, tais como náuseas ou vômitos. Se bem que a hipocaliemia se possa desenvolver com o uso de diuréticos tiazídicos, a terapêutica concomitante com irbesartan pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com estimulação da diurese, em doentes com aporte oral de electrólitos inadequado e em doentes que recebem terapêutica concomitante com corticosteróides ou ACTH. Por outro lado, devido ao componente irbesartan do Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor pode ocorrer hipercaliemia, especialmente na presença de insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca e diabetes mellitus. Recomenda-se a monitorização adequada do potássio sérico em doentes de risco. Os diuréticos poupadores do potássio, os suplementos de potássio ou os substitutos de sal contendo potássio devem ser co-administrados com Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor com precaução (ver secção 4.5). Não há evidência de que o irbesartan possa reduzir ou prevenir a hiponatremia induzida pelos diuréticos. O défice em cloro é geralmente ligeiro e normalmente não requer tratamento. As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar um aumento, ligeiro e intermitente, do cálcio sérico na ausência de perturbações conhecidas do metabolismo do cálcio. Uma hipercalcemia marcada pode indicar um hiperparatiroidismo oculto. As tiazidas devem ser interrompidas antes da realização dos testes da função paratiróideia. As tiazidas aumentam a excreção urinária do magnésio, o que pode conduzir a hipomagnesemia.

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

Teste anti-doping: a hidroclorotiazida contida neste medicamento pode produzir um resultado falso positivo no teste anti-doping.

Geral: em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da actividade do sistema renina-angiotensina (ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose arterial renal), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou com antagonistas dos 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. Podem ocorrer reacções de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes com ou sem antecedentes de alergia ou asma brônquica, sendo mais prováveis nos doentes com tais antecedentes. A exacerbação ou activação do lúpus eritematoso sistémico foi referida com o uso de diuréticos tiazídicos. Foram notificados casos de reacções de fotossensibilidade com os diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrer reacção de fotossensibilidade durante o tratamento, recomenda-se a paragem do tratamento. Se for necessário uma re-administração do diurético, recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou aos raios ultravioleta A artificiais.

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 ARAIs 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 de lactase, ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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

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

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

Medicamentos afectados pelas alterações do potássio sérico: recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando o Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor é administrado com medicamentos que são afectados pelas alterações do potássio sérico (ex. digitálicos, antiarrítmicos).

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 anti-hipertensor. A utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs, à semelhança dos IECAs, pode levar a um risco aumentado de agravamento da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, e a um aumento no potássio sérico, especialmente em doentes com dano pré-existente na função renal. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente no doente idoso. Os doentes

devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e depois periodicamente.

Informações adicionais sobre as interações 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 interações 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.

Informações adicionais sobre as interações da hidroclorotiazida: quando são administrados concomitantemente, os medicamentos seguintes podem ter interações com os diuréticos tiazídicos:

Álcool: pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática;

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

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

Corticosteróides, ACTH: pode aumentar a depleção de electrólitos, em particular hipocaliemia;

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

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

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

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

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

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

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

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, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

#### 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 ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

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

As tiazidas atravessam a barreira placentária e detectam-se no sangue do cordão. Podem causar uma diminuição na perfusão placentária, perturbações electrolíticas fetais e possivelmente outras reacções que ocorrem no adulto. Casos de trombocitopenia neonatal, ou icterícia fetal ou neonatal foram notificados com a terapêutica materna com tiazidas. Como Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor contém hidroclorotiazida, não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. Antes de uma gravidez planeada deve fazer-se a mudança para um tratamento alternativo adequado.

##### Aleitamento:

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor durante o aleitamento, a terapêutica com Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

#### 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 + Hidroclorotiazida Labor afecte esta capacidade. Quando se conduz ou trabalha com máquinas deve ter-se em atenção que, ocasionalmente, durante o tratamento da hipertensão podem ocorrer tonturas ou fadiga.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Associação irbesartan/hidroclorotiazida:

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

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  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ , a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reacções adversas nos ensaios controlados por placebo e notificações espontâneas\*

Exames complementares de diagnóstico:	Frequentes:	aumentos do azoto ureico sérico, creatinina e creatina cinase
	Pouco frequentes:	diminuição do potássio e sódio séricos

Cardiopatias:	Pouco frequentes:	síncope, hipotensão, taquicardia, edema
Doenças do sistema nervoso:	Frequentes:	tonturas
	Pouco frequentes:	tonturas ortostáticas
	Desconhecida:	cefaleias
Afecções do ouvido e do labirinto:	Desconhecida:	acufenos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:	Desconhecida:	tosse
Doenças gastrointestinais:	Frequentes:	náuseas/vómitos
	Pouco frequentes:	diarreia
	Desconhecida:	dispepsia, disgeusia
Doenças renais e	Frequentes:	micção anormal

urinárias:		
	Desconhecida:	compromisso da função renal incluindo casos isolados de insuficiência renal em doentes em risco (ver secção 4.4)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	Pouco frequentes:	inchaço das extremidades
	Desconhecida:	artralgia, mialgia
Doenças do metabolismo e da nutrição:	Desconhecida:	hipercaliemia
Vasculopatias:	Pouco frequentes:	rubor
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	Frequentes:	fadiga
Doenças do sistema imunitário:	Desconhecida:	casos de reacções de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea, urticária
Afecções hepatobiliares	Desconhecida	hepatite, função hepática anormal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	disfunção sexual, perturbação da libido

\* Frequência para reacções adversas detectadas por notificações espontâneas é descrita como "desconhecida"

Informação adicional sobre os componentes individuais: para além das reacções adversas acima listadas para a associação, outras reacções adversas previamente notificadas com um dos componentes individuais podem ser potenciais reacções adversas com Irbesartan + Hidroclorotiazida Labur. As tabelas 2 e 3 que se seguem detalham as reacções adversas notificadas com os componentes individuais de Irbesartan + Hidroclorotiazida Labur.

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequentes:	dor torácica
--	-------------------	--------------

Tabela 3: Reacções adversas (independentemente da relação com o medicamento) notificadas com a utilização de hidroclorotiazida em monoterapia

Exames complementares de diagnóstico:	Desconhecida:	desequilíbrio electrolítico (incluindo hipocaliemia e hiponatremia, ver secção 4.4), hiperuricemia, glicosúria, hiperglicemia, aumentos no colesterol e triglicéridos
Cardiopatias:	Desconhecida:	arritmias cardíacas
Doenças do sangue e do sistema linfático:	Desconhecida:	anemia aplástica, depressão da medula óssea, neutropenia/agranulocitose, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
Doenças do sistema nervoso:	Desconhecida:	vertigens, parestesia, atordoamento, instabilidade psicomotora
Afecções oculares:	Desconhecida:	visão turva transitória, xantopsia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:	Desconhecida:	perturbações respiratórias (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
Doenças gastrointestinais:	Desconhecida:	pancreatite, anorexia, diarreia, obstipação, irritação gástrica, sialadenite, perda de apetite
Doenças renais e urinárias:	Desconhecida:	nefrite intersticial, disfunção renal
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas:	Desconhecida:	reações anafilácticas, necrólise epidérmica tóxica, angeíte necrosante (vasculite, vasculite cutânea), reações do tipo lúpus eritematoso cutâneo, reactivação do lúpus eritematoso cutâneo, reações de fotossensibilidade, erupção cutânea, urticária
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	Desconhecida:	fraqueza, espasmo muscular
Vasculopatias:	Desconhecida:	hipotensão postural
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	Desconhecida:	febre
Afecções hepatobiliares:	Desconhecida:	icterícia (icterícia colestática intra hepática)

Perturbações do foro psiquiátrico:	Desconhecida:	depressão, perturbações do sono
Cancro da pele não-melanoma	Desconhecida:	carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular

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

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)

Descrição de reações adversas seleccionadas

Cancro da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos

observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

#### 4.9 Sobredosagem

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

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

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.1.1 - Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos. Tiazidas e análogos, 3.4.2.2 - Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina-angiotensina. Antagonistas dos receptores da angiotensina, código ATC: C09DA04.

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor é uma combinação de um antagonista dos receptores da angiotensina-II, o irbesartan, com um diurético tiazídico, a

hidroclorotiazida. A combinação destas substâncias demonstrou um efeito anti-hipertensor aditivo, reduzindo a pressão arterial mais do que qualquer um dos componentes isoladamente.

O irbesartan é um potente antagonista do receptor da angiotensina-II (subtipo 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 de 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 em doentes sem risco de desequilíbrio electrolítico (ver secções 4.4 e 4.5). O irbesartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase-II), uma enzima que origina angiotensina-II e que também degrada bradiquinina em metabolitos inactivos. O irbesartan não necessita de activação metabólica para a sua actividade.

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

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

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

A dose diária única de 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida produziu reduções médias na pressão arterial sistólica/diastólica no vale (24 horas pós-dose) ajustadas ao placebo de 12,9/6,9 mm Hg nos doentes com hipertensão ligeira a moderada. Os efeitos máximos ocorreram entre as 3 e as 6 horas. Quando avaliado pela monitorização da pressão arterial no ambulatório, a combinação de 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida em toma única diária produziu uma redução consistente na pressão arterial no período de 24 horas, com reduções médias na pressão sistólica/diastólica de 15,8/10,0 mm Hg às 24 horas ajustadas ao placebo. Na monitorização da pressão arterial no ambulatório, a relação vale/pico do Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 150 mg/12,5 mg foi de 100%, sendo esta relação vale/pico de 68% e de 76% para o Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 150 mg/12,5 mg e Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor 300 mg/12,5 mg,

respectivamente, quando em medições mais rigorosas avaliadas nas consultas. Estes efeitos de 24 horas foram observados sem uma excessiva redução da pressão arterial no pico e são consistentes com a redução da pressão arterial segura e eficaz num regime posológico de uma vez ao dia.

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

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

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

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

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

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

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

Os tipos e as incidências de acontecimentos adversos notificados para os doentes tratados com a associação foram similares ao perfil de acontecimentos adversos para os doentes em monoterapia. Durante o período de tratamento de 8 semanas não foram notificados casos de síncope em qualquer dos grupos de tratamento. Houve

0,6% e 0% de doentes com hipotensão e 2,8% e 3,1% de doentes com tonturas como reacções adversas notificadas nos grupos de associação e monoterapia, respectivamente.

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

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

O irbesartan e a hidroclorotiazida são fármacos activos por via oral e não requerem biotransformação para a sua actividade. Após a administração oral de Irbesartan + Hidroclorotiazida Labur, a biodisponibilidade oral absoluta é de 60-80% para o irbesartan e de 50-80% para a hidroclorotiazida. Os alimentos não afectam a biodisponibilidade do Irbesartan + Hidroclorotiazida Labur. Após a administração oral, a concentração plasmática máxima para o irbesartan ocorre às 1,5 a 2 horas, e para a hidroclorotiazida ocorre às 1 a 2,5 horas.

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

O irbesartan apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose para a gama de doses de 10 a 600 mg. Foi observado um aumento menos proporcional na absorção oral com doses superiores a 600 mg; o mecanismo para este efeito é desconhecido. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e 3,0-

3,5 ml/min, 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 da Cmax do irbesartan eram também ligeiramente mais elevados nos indivíduos idosos ( $\geq 65$  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. A semivida plasmática média da hidroclorotiazida varia de 5-15 horas.

Após a administração oral ou 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 glucurónica e oxidação. O principal metabolito em circulação é o glucuronido de irbesartan (cerca de 6%). Estudos in vitro indicam que o irbesartan é oxidado primariamente pela enzima CYP2C9 do citocromo P450; a isoenzima CYP3A4 tem efeitos que são de desprezar. O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou intravenosa do irbesartan marcado com  $^{14}C$ , cerca de 20% da radioactividade é recuperada na urina e o restante nas fezes. Menos de 2% da dose é excretada na urina na forma inalterada. A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é eliminada rapidamente pelo rim. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada em 24 horas na forma inalterada. A hidroclorotiazida atravessa a placenta, mas não a barreira hemato-encefálica, sendo eliminada pelo leite.

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

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Irbesartan/hidroclorotiazida: a toxicidade potencial da associação irbesartan/hidroclorotiazida após administração oral foi avaliada em ratos e macacos em estudos com a duração de 6 meses. Não se observaram dados toxicológicos importantes para o uso terapêutico no ser humano. As seguintes alterações, observadas em ratos e macacos que receberam a associação irbesartan/hidroclorotiazida nas doses de 10/10 e 90/90 mg/kg/dia, foram observadas também com cada um dos dois medicamentos em monoterapia e/ou foram secundárias às reduções na pressão arterial (não se observaram interacções toxicológicas importantes): alterações renais, caracterizadas por aumentos ligeiros da ureia e creatinina séricas e hiperplasia/hipertrofia do aparelho justaglomerular, que são uma consequência directa da interacção do irbesartan com o sistema renina-angiotensina; reduções ligeiras nos parâmetros eritrocitários (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito); alteração da cor do estômago, úlceras e necrose focal da mucosa gástrica foram observados nalguns ratos no estudo de toxicidade de 6 meses com as doses de 90 mg/kg/dia de irbesartan, 90 mg/kg/dia de hidroclorotiazida e

10/10 mg/kg/dia de irbesartan/hidroclorotiazida. Estas lesões não foram observadas em macacos;

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

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

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

Irbesartan: não há evidência de toxicidade sistémica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Nos estudos de segurança não clínica, doses elevadas de irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dia em ratos e  $\geq 100$  mg/kg/dia em macacos) causaram uma redução nos parâmetros relacionados com os glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito). Em doses muito elevadas ( $\geq 500$  mg/kg/dia) o irbesartan induziu alterações degenerativas nos rins (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  $\geq 90$  mg/kg/dia e em macacos com  $\geq 10$  mg/kg/dia). Todas estas alterações foram consideradas como sendo causadas pela acção farmacológica do irbesartan. Para as doses terapêuticas de irbesartan no homem, a hiperplasia/hipertrofia das células justa-glomerulares renais não parece ter qualquer significado. Não há evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade. Estudos animais com o irbesartan mostraram efeitos tóxicos transitórios (cavitação pélvica renal aumentada, hidroureter ou edema subcutâneo) em fetos de rato, os quais resolveram após o nascimento. No coelho foi observado aborto ou reabsorção precoce com doses que provocavam toxicidade materna significativa, incluindo morte. Não foram observados efeitos teratogénicos no rato e no coelho.

Hidroclorotiazida: se bem que em alguns modelos experimentais se tenham evidenciado efeitos genotóxicos ou carcinogénicos equívocos, a extensa experiência no ser humano com a hidroclorotiazida não mostrou associação entre o seu uso e um aumento de neoplasias.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

#### 6.1 Lista dos excipientes

Povidona  
Estearato de magnésio,  
Celulose microcristalina  
Lactose mono-hidratada  
Croscarmelose sódica  
Sílica coloidal cnidra  
Óleo de rícino hidrogenado  
Amido de milho

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3 Prazo de validade

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labur 150 mg + 12,5 mg e 300 mg + 12,5 mg  
Comprimido  
3 anos

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labur 300 mg + 25 mg Comprimido  
2 anos

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister PVC-PE-PVDC/Alumínio de 14, 20, 28, 35, 56, 60 ou 100 comprimidos.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Well Pharma, S.A  
Rua Dr. Eduardo Santos Silva, nº 449  
4200-284 Porto  
Tel: +351 22 5420870  
Fax: +351 22 5419014  
E-mail: info@wellpharma.eu

### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labur, 150 mg + 12,5 mg Comprimido

N.º de registo: xxxxxxxx - 14 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu  
N.º de registo: xxxxxxxx - 14 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 20 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 28 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 35 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 56 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 60 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 100 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor, 300 mg + 12,5 mg Comprimido

N.º de registo: xxxxxxxx - 14 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu  
N.º de registo: xxxxxxxx - 14 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 20 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 28 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 35 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 56 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 60 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 100 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

Irbesartan + Hidroclorotiazida Labor, 300 mg + 25 mg Comprimido

N.º de registo: xxxxxxxx - 14 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu  
N.º de registo: xxxxxxxx - 14 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 20 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 28 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 35 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 56 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 60 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 100 comprimidos, 150 mg + 12,5 mg, blister de PVC-PE-PVDC/Alu

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

APROVADO EM  
12-12-2018  
INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO