

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Labor 75 mg Comprimido  
Irbesartan Labor 150 mg Comprimido  
Irbesartan Labor 300 mg Comprimido

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Irbesartan Labor 75 mg Comprimido

Cada comprimido contém 75 mg de Irbesartan

Contém 15,4 mg de lactose mono-hidratada por comprimido  
Contém 7,5 mg de óleo de rícino hidrogenado por comprimido

Irbesartan Labor 150 mg Comprimido

Cada comprimido contém 150 mg de Irbesartan

Contém 30,8 mg de lactose mono-hidratada por comprimido  
Contém 15 mg de óleo de rícino hidrogenado por comprimido

Irbesartan Labor 300 mg Comprimido

Cada comprimido contém 300 mg de Irbesartan

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 Labor 75 mg Comprimido  
Comprimido branco, cilíndrico e biconvexo  
Irbesartan Labor 150 mg Comprimido  
Comprimido branco, cilíndrico, biconvexo com ranhura numa face.  
Irbesartan Labor 300 mg Comprimido  
Comprimido branco, oblongo, biconvexo com ranhura numa face.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

Tratamento da doença renal em doentes com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 como parte de um regime farmacológico anti-hipertensivo (ver secção 5.1).

Ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose inicial recomendada usual e a dose de manutenção são de 150 mg, uma vez ao dia, com ou sem alimentos. Irbesartan Labor na dose de 150 mg uma vez ao dia proporciona geralmente um melhor controlo da pressão arterial nas 24 horas do que a dose de 75 mg. Contudo, pode considerar-se o início da terapêutica com 75 mg, em particular nos doentes hemodializados e nos idosos com mais de 75 anos. Nos doentes não adequadamente controlados com 150 mg diários, a dose de Irbesartan Labor pode ser aumentada para 300 mg ou pode adicionar-se outros anti-hipertensores. Em particular, a adição de um diurético como hidroclorotiazida tem apresentado um efeito aditivo com o Irbesartan Labor (ver secção 4.5).

Nos doentes com diabetes do tipo 2 hipertensos, a terapêutica deve ser iniciada com 150 mg de irbesartan uma vez por dia e ajustada até 300 mg uma vez por dia, como dose de manutenção preferível para o tratamento da doença renal. A demonstração do benefício renal de Irbesartan Labor 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 secção 5.1).

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.

Doentes pediátricos: a utilização de irbesartan em crianças e adolescentes não é recomendada por não existirem dados suficientes sobre segurança e eficácia (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

Ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1.

#### 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 Irbesartan Labor com medicamentos contendo aliscireno é contra-indicado 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

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

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

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

Hipercaliemia: tal como outros medicamentos que afectam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, pode ocorrer hipercaliemia durante o tratamento com Irbesartan Labor, 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 Irbesartan Labor (ver secção 4.5).

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

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

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

Óleo de rícino hidrogenado: pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

Doentes pediátricos: 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).

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.

#### 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 Labor foi administrado de modo seguro com outros anti-hipertensores, tais como bloqueadores-beta, bloqueadores dos canais do cálcio de longa duração e diuréticos tiazídicos. O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode produzir uma depleção de volume e um risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com Irbesartan Labor (ver secção 4.4).

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, conseqüentemente, recomendados (ver secção 4.4).

Lítio: durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram referidos aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade. Até ao momento foram notificados, muito raramente, efeitos semelhantes com o irbesartan.

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

Fármacos anti-inflamatórios não-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.

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos

recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

#### 4.6 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).

##### Aleitamento:

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Irbesartan Labor durante o aleitamento, a terapêutica com Irbesartan 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 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 acontecimentos adversos não diferiu entre os grupos com irbesartan (56,2%) e os grupos com placebo (56,5%). A interrupção por acontecimentos adversos, quer clínicos quer laboratoriais, foi menos frequente nos doentes tratados com irbesartan (3,3%) do que nos doentes tratados com placebo (4,5%). A incidência de acontecimentos adversos 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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.

Cardiopatias:

Pouco frequentes: taquicardia

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: tonturas, tontura ortostática\*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Pouco frequentes: tosse

Doenças gastrointestinais:

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

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Frequentes: dor musculoesquelética\*

Vasculopatias:

Frequentes: hipotensão ortostática\* Pouco frequentes: rubor

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: fadiga Pouco frequentes: dor torácica

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Pouco frequentes: disfunção sexual

Durante a experiência de pós-comercialização foram notificadas as reacções adversas adicionais que se seguem; são de notificações espontâneas e, conseqüentemente, não se sabe a frequência destas reacções adversas:

Doenças do sistema nervoso:

Cefaleias

Afecções do ouvido e do labirinto:

Acufenos

Doenças gastrointestinais:

Disgeusia

Doenças renais e urinárias:

Compromisso renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda em doentes em risco (ver secção 4.4)

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Vasculite leucocitoclásica

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

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

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Hipercaliemia

Doenças do sistema imunitário:

Reacções de hipersensibilidade tais como angioedema, exantema e urticária

Afecções hepatobiliares:

Hepatite, função hepática alterada

Doentes pediátricos: 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 os acontecimentos adversos relacionados 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 Irbesartan Labor. 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: 3.4.2.2 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina-angiotensina. Antagonistas dos receptores da angiotensina Código ATC: C09CA04.

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 Labor 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 Labor 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.

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 Labor, amlodipina e placebo quanto a morbidade e mortalidade. Em 1715 doentes com hipertensão, diabetes do tipo 2, proteinúria  $\geq 900$  mg/dia e creatinina sérica entre 1,0-3,0 mg/dl, foram avaliados os efeitos de Irbesartan Labor 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 Labor, 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 Labor 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 antihipertensivos (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 Labor (34%) do que no grupo do placebo (21%).

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

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  $C_{\text{max}}$  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.

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

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

Insuficiência renal: nos doentes com insuficiência renal ou em hemodiálise, os parâmetros farmacocinéticos do irbesartan não são alterados de modo significativo. O irbesartan não é removido por hemodiálise.

Insuficiência hepática: em doentes com cirrose ligeira a moderada, os parâmetros farmacocinéticos do irbesartan não são alterados de modo significativo.

Não foram conduzidos estudos em doentes com insuficiência hepática grave.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não houve evidência de toxicidade sistémica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Nos estudos de segurança não-clínica, doses altas de irbesartan ( $\geq 250$  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 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  $\geq 90$  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 ser humano, a hiperplasia/hipertrofia das células justa-glomerulares renais não parece ter qualquer significado.

Não há evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

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

Povidona K 29/32  
Estearato de magnésio  
Celulose microcristalina  
Lactose mono-hidratada  
Croscarmelose sódica  
Sílica coloidal anidra  
Óleo de rícino hidrogenado  
Amido de milho

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister branco de PVC-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 - Portugal  
Tel: +351 22 5420870  
Fax: +351 22 5419014  
E-mail: info@wellpharma.eu

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

Irbesartan Labor, 75 mg, Comprimido

XXXXXX – 14 comprimidos, 75 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 20 comprimidos, 75 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 28 comprimidos, 75 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 35 comprimidos, 75 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 56 comprimidos, 75 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 60 comprimidos, 75 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 100 comprimidos, 75 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu

Irbesartan Labor, 150 mg, Comprimido

XXXXXX – 14 comprimidos, 150 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 20 comprimidos, 150 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 28 comprimidos, 150 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 35 comprimidos, 150 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 56 comprimidos, 150 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 60 comprimidos, 150 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 100 comprimidos, 150 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu

Irbesartan Labor, 300 mg, Comprimido

XXXXXX – 14 comprimidos, 300 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 20 comprimidos, 300 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 28 comprimidos, 300 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 35 comprimidos, 300 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 56 comprimidos, 300 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 60 comprimidos, 300 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu  
XXXXXX – 100 comprimidos, 300 mg, blister branco de PVC/PVDC-Alu

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

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO