

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Irbesartan Farmoz 150 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de irbesartan.

Excipiente com efeito conhecido: 53,7 mg de lactose mono-hidratada por comprimido revestido por película.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Os comprimidos revestidos por película de Irbesartan Farmoz 150 mg são oblongos de cor branca, convexos e ranhurados numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada usual e a dose de manutenção são de 150 mg, uma vez ao dia, com ou sem alimentos. Irbesartan Farmoz 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 Farmoz pode ser aumentada para 300 mg ou pode adicionar-se outros anti-hipertensores (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). Em particular, a adição de um diurético como hidroclorotiazida tem apresentado um efeito aditivo com o Irbesartan Farmoz (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 Farmoz nos doentes com diabetes do tipo 2 hipertensos baseia-se em estudos em que o irbesartan foi utilizado em associação com outros fármacos anti-hipertensivos, de acordo com as necessidades, para atingir a pressão arterial desejada (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Populações especiais

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

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

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

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

Modo de administração
Para administração oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

O uso concomitante de Irbesartan Farmoz com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Irbesartan Farmoz 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 Farmoz em doentes com um transplante renal recente.

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

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

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

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

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

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

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

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

Geral: em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose arterial renal), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou com antagonistas dos recetores da angiotensina-II que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria e, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.5). Tal como com qualquer anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença isquémica cardiovascular pode conduzir a enfarte do miocárdio ou a acidente vascular cerebral. Tal como observado para os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o irbesartan e os outros antagonistas da angiotensina aparentemente são menos eficazes na redução da pressão sanguínea nos indivíduos de raça negra,

possivelmente devido a uma maior prevalência de estados com renina reduzida na população negra com hipertensão (ver secção 5.1).

Gravidez: os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAII) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Diuréticos e outros anti-hipertensores: outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o Irbesartan Farmoz foi administrado de modo seguro com outros antihipertensores, 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 Farmoz (ver secção 4.4).

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

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

Lítio: durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram referidos aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade. Até ao momento foram notificados, muito raramente, efeitos semelhantes com o irbesartan. Conseqüentemente, não se recomenda esta associação (ver secção 4.4). Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez:

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

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

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

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

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

Amamentação:

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

Desconhece-se se o irbesartan ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram excreção de irbesartan ou dos seus metabolitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que o irbesartan afete 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 reações adversas não diferiu entre os grupos com irbesartan (56,2%) e os grupos com placebo (56,5%). A interrupção por reações adversas, quer clínicas quer laboratoriais, foi menos frequente nos doentes tratados com irbesartan (3,3%) do que nos doentes tratados com placebo (4,5%). A incidência de reações adversas não foi relacionada com a dose (no intervalo das doses recomendadas), o sexo, a idade, a raça ou a duração do tratamento.

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

A tabela que se segue contém as reações adversas medicamentosas que foram notificadas nos ensaios controlados por placebo, nos quais 1.965 doentes receberam irbesartan. O asterisco (*) assinala as reações adversas que foram adicionalmente notificadas em > 2 % dos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente e acima do placebo.

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

Doenças do sangue e do sistema linfático

Desconhecida: trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário:

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

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Desconhecida: hipercaliemia

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: tonturas, tontura ortostática*

Desconhecida: vertigens, cefaleias

Afeções do ouvido e do labirinto:

Desconhecida: acufenos

Cardiopatias:

Pouco frequentes: taquicardia

Vasculopatias:

Frequentes: hipotensão ortostática*

Pouco frequentes: afrontamentos

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Pouco frequentes: tosse

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: náuseas/vômitos

Pouco frequentes: diarreia, dispepsia/pirose

Desconhecida: disgeusia

Afeções hepatobiliares:

Pouco frequentes: icterícia

Desconhecida: hepatite, função hepática alterada

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Desconhecida: vasculite leucocitoclásica

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Frequentes: dor musculoesquelética*

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

Doenças renais e urinárias:

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

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Pouco frequentes: disfunção sexual

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: fadiga
Pouco frequentes: dor torácica

Exames complementares de diagnóstico:

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

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

População pediátrica:

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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 Farmoz. O doente deve ser sujeito a vigilância clínica, com tratamento sintomático e de suporte. As medidas sugeridas incluem a indução do vômito e/ou

lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. O irbesartan não é removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Eficácia clínica:

Hipertensão

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

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

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

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

A eficácia de irbesartan não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, os doentes hipertensos de raça negra têm nitidamente uma resposta inferior à monoterapia com irbesartan. Quando o irbesartan é administrado

concomitantemente com uma dose baixa de hidroclorotiazida (ex.12,5 mg por dia), a resposta antihipertensiva é semelhante nos doentes negros e não-negros. Não há efeitos clinicamente importantes sobre o ácido úrico sérico ou a secreção urinária de ácido úrico.

População pediátrica

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

Hipertensão e diabetes do tipo 2 com doença renal

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

Foram avaliados subgrupos de género, raça, idade, duração da diabetes, pressão sanguínea basal, creatinina sérica e taxa de excreção da albumina. Nos subgrupos de sexo feminino e raça negra que representaram 32% e 26%, respetivamente, da

população total do estudo, não foi evidente um benefício renal, apesar de os intervalos de confiança não o excluírem. Quanto ao endpoint secundário de acontecimentos cardiovasculares fatais e não fatais, não houve diferença entre os três grupos da população total, apesar de ter sido observada um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal para o sexo feminino e uma diminuição da incidência de enfarte do miocárdio não fatal para o sexo masculino no grupo do irbesartan versus placebo. Foi observado um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal e de acidente vascular cerebral no sexo feminino no regime com irbesartan versus a amlodipina, enquanto a hospitalização devida a insuficiência cardíaca foi reduzida na população total. No entanto, não foi encontrada uma explicação para estes achados no sexo feminino.

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

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral, o irbesartan é bem absorvido: os estudos de biodisponibilidade absoluta apresentaram valores de cerca de 60-80%. A administração concomitante com os alimentos não influencia de modo significativo a biodisponibilidade do irbesartan. A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%, com ligação desprezável aos componentes sanguíneos celulares. O volume de distribuição é de 53-93 litros. Após a administração oral e intravenosa do irbesartan marcado com ^{14}C , 80 a 85% da 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, respetivamente. A semivida de eliminação terminal do irbesartan é de 11-15 horas. As concentrações plasmáticas no estado estacionário são obtidas 3 dias após o início de um regime posológico de uma vez ao dia.

Acumulação limitada de irbesartan (< 20%) observa-se no plasma após doses diárias repetidas uma vez ao dia. Num estudo foram observadas concentrações plasmáticas de irbesartan ligeiramente mais altas em doentes hipertensos do sexo feminino. Contudo, não houve diferenças na semivida e na acumulação do irbesartan. Não é necessário o ajuste posológico nos doentes do sexo feminino. Os valores da AUC e C_{max} do irbesartan eram também ligeiramente mais elevados nos indivíduos idosos (≥ 65 anos) do que nos indivíduos jovens (18-40 anos); contudo, a semivida terminal não foi alterada de modo significativo. Não é necessário o ajuste posológico na população idosa.

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou IV do irbesartan marcado com ^{14}C , cerca de 20% da

radioatividade é recuperada na urina e o restante nas fezes. Menos de 2% da dose é excretada na urina na forma inalterada.

População pediátrica

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Não há evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

Revestimento por película:
Lactose mono-hidratada
Dióxido de titânio
Hipromelose
Macrogol 3350

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película de Irbesartan Farmoz a 150 mg são fornecidos em embalagens de 10, 14, 28, 56, 98 e 100 comprimidos revestidos por película acondicionados em blister branco opaco de PVC + PVdC/Alumínio + PVdC.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2
Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5230057 – 10 comprimidos revestidos por película, 150 mg, blister branco opaco
PVC + PVdC/Alu + PVdC
5230065 – 14 comprimidos revestidos por película, 150 mg, blister branco opaco
PVC + PVdC/Alu + PVdC
5230073 – 28 comprimidos revestidos por película, 150 mg, blister branco opaco
PVC + PVdC/Alu + PVdC
5230107 – 56 comprimidos revestidos por película, 150 mg, blister branco opaco
PVC + PVdC/Alu + PVdC
5230115 – 98 comprimidos revestidos por película, 150 mg, blister branco opaco
PVC + PVdC/Alu + PVdC
5230123 – 100 comprimidos revestidos por película, 150 mg, blister branco opaco
PVC + PVdC/Alu + PVdC

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

Data da primeira Autorização de Introdução no Mercado: 29.09.2009
Data da última Renovação da Autorização de Introdução no Mercado: 29.06.2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO