

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aprovel 75 mg comprimidos.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 75 mg de irbesartan.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido.

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

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Aprovel 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. Aprovel 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 Aprovel 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 Aprovel (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 Aprovel 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 Aprovel 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 Aprovel com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) (ver secções 4.5 e 5.1).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Deplecção do volume intravascular: pode ocorrer hipotensão sintomática, em especial após a primeira dose, em doentes que apresentam deplecção 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 Aprovel.

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 Aprovel pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos receptores da angiotensina II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Aprovel 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 Aprovel 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 receptores 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 receptores 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 receptores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

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

**Hipoglicemia:** Aprovel pode induzir hipoglicemia, especialmente em doentes diabéticos. Uma monitorização adequada dos valores de glicose no sangue deve ser considerada em doentes tratados com insulina ou antidiabéticos. Pode ser necessário, quando indicado, um ajuste na dose de insulina ou de antidiabéticos (ver secção 4.5).

#### Angioedema intestinal

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com antagonistas dos receptores da angiotensina II, [incluindo Aprovel] (ver secção 4.8). Estes doentes apresentaram dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas resolvem-se após a descontinuação dos antagonistas dos receptores da angiotensina II. Se for diagnosticado angioedema intestinal, Aprovel deve ser descontinuado e iniciada monitorização apropriada até à resolução completa dos sintomas.

**Lítio:** não se recomenda a associação de lítio e Aprovel (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 Aprovel.

**Geral:** em doentes cujo tônus 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 receptores 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 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).

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

**Excipientes:**

Aprovel 75 mg comprimidos contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Aprovel 75 mg comprimidos contém sódio. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto significa que é essencialmente 'isento de sódio'.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

**Diuréticos e outros anti-hipertensores:** outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o Aprovel 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 Aprovel (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 receptores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

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

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

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

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

**Repaglinida:** irbesartan tem o potencial de inibir OATP1B1. Num estudo clínico, foi notificado que o irbesartan aumentou a Cmax e a AUC da repaglinida (substrato de OATP1B1) em 1,8 vezes e 1,3 vezes, respectivamente, quando administrado 1 hora antes da repaglinida. Noutro estudo, não foi notificada nenhuma interação farmacocinética relevante, quando os dois medicamentos foram

coadministrados. Portanto, pode ser necessário um ajuste posológico do tratamento antidiabético com a repaglinida (ver secção 4.4).

Informações adicionais sobre as interações do irbesartan: nos estudos clínicos a farmacocinética do irbesartan não é afetada pela hidroclorotiazida. O irbesartan é principalmente metabolizado pela CYP2C9 e em menor extensão pela glucuronidação. Não foram observadas interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas significativas quando o irbesartan foi coadministrado com a varfarina, um medicamento metabolizado pela CYP2C9. Os efeitos dos inibidores 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 IECA durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAIIs), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARA II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

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

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

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

##### Amamentação

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

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

##### Fertilidade

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

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas, não é provável que o irbesartan afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando se conduz ou trabalha com máquinas deve ter-se em atenção que durante o tratamento podem ocorrer tonturas ou fadiga.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

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

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

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

##### *Doenças do sangue e do sistema linfático*

Desconhecida: anemia, trombocitopenia

##### *Doenças do sistema imunitário*

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

##### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

Desconhecida: hipercaliemia, hipoglicemia

##### *Doenças do sistema nervoso*

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

##### *Afeções do ouvido e do labirinto*

Desconhecida: acufenos

##### *Cardiopatias*

Pouco frequentes: taquicardia

##### *Vasculopatias*

Frequentes: hipotensão ortostática\*  
Pouco frequentes: afrontamentos

## Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: tosse

## Doenças gastrointestinais

|                   |                            |
|-------------------|----------------------------|
| Frequentes:       | náuseas/vómitos            |
| Pouco frequentes: | diarreia, dispepsia/pirose |
| Raros:            | angioedema intestinal      |
| Desconhecida:     | disgeusia                  |

## Afeções hepatobiliares

|                   |                                    |
|-------------------|------------------------------------|
| Pouco frequentes: | icterícia                          |
| Desconhecida:     | hepatite, função hepática alterada |

## Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

|               |                             |
|---------------|-----------------------------|
| Desconhecida: | vasculite leucocitoclásica, |
|---------------|-----------------------------|

## Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos

|               |   |
|---------------|---|
| Frequentes:   | dor musculosquelética*  |
| Desconhecida: | artralgia, mialgia (em alguns casos associada a níveis plasmáticos de creatina quinase aumentados), cãimbras musculares |

## Doenças renais e urinárias

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

## Doenças dos órgãos genitais e da mama

|                   |                  |
|-------------------|------------------|
| Pouco frequentes: | disfunção sexual |
|-------------------|------------------|

## Perturbações gerais e alterações no local de administração

|                   |              |
|-------------------|--------------|
| Frequentes:       | fadiga       |
| Pouco frequentes: | dor torácica |

## Exames complementares de diagnóstico

|                   |  |
|-------------------|--|
| Muito frequentes: | a hipercaliemia* ocorreu mais frequentemente em doentes diabéticos tratados com irbesartan do que com placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, ocorreu hipercaliemia ( $\geq 5,5$ mEq/l) em 29,4 % dos doentes no grupo de 300 mg de irbesartan e em 22 % dos doentes no grupo do placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente, ocorreu hipercaliemia ( $\geq 5,5$ mEq/l) em 46,3 % dos doentes no grupo do irbesartan e em 26,3 % dos doentes no grupo do placebo. |
| Frequentes:       | nos indivíduos tratados com irbesartan foram frequentemente observados (1,7%) aumentos significativos na creatina quinase plasmática. Nenhum destes aumentos foi associado com acontecimentos musculosqueléticos 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 3<sup>a</sup> semana ocorreram as reações adversas que se seguem: cefaleias (7,9 %), hipotensão (2,2 %), tonturas (1,9 %), tosse (0,9 %). No período de 26 semanas sem ocultação deste ensaio, as alterações laboratoriais observadas com maior frequência foram aumentos de creatinina (6,5 %) e valores de CK elevados em 2 % das crianças tratadas.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

#### Mecanismo de ação

O irbesartan é um potente antagonista do receptor da angiotensina-II (tipo AT<sub>1</sub>), seletivo, de administração oral. Prevê-se que bloquee todas as ações da angiotensina-II que são mediadas pelo receptor AT<sub>1</sub>, independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo seletivo dos receptores da angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) 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 (quinase-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 Aprovel 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 Aprovel não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, os doentes hipertensos de raça negra têm nitidamente uma resposta inferior à monoterapia com irbesartan. Quando o irbesartan é administrado concomitantemente com uma dose baixa de hidroclorotiazida (ex.12,5 mg por dia), a resposta anti-hipertensiva é semelhante nos doentes negros e não-negros.

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

### *População pediátrica*

A redução da pressão arterial com doses alvo ajustadas de irbesartan de 0,5 mg/kg (baixa), 1,5 mg/kg (média) e 4,5 mg/kg (elevada) foi avaliada em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos ou em risco (diabéticos, história familiar de hipertensão), durante um período de três semanas. No final das três semanas a redução média do basal na variável primária de eficácia, a pressão sanguínea sistólica de vale na posição sentada (SeSBP) foi de 11,7 mmHg (dose baixa), 9,3 mmHg (dose média), 13,2 mmHg (dose elevada). Não houve aparentemente diferença significativa entre estas doses. A variação média ajustada da pressão sanguínea diastólica de vale na posição sentada (SeDBP) foi a seguinte: 3,8 mmHg (dose baixa), 3,2 mmHg (dose média), 5,6 mmHg (dose elevada). Durante um período subsequente de duas semanas em que os doentes foram realeitorizados 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 Aprovel, amlodipina e placebo quanto a morbilidade 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 Aprovel 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 Aprovel, 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 excluirem. 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 Aprovel na progressão para proteinúria clínica evidente (taxa de excreção urinária da albumina  $>$  300 mg/dia, e um aumento de, pelo menos, 30% do basal na taxa de excreção urinária da albumina). O objetivo pré-definido para pressão sanguínea era  $\leq$  135/85 mm Hg. De acordo com as necessidades, foram adicionados outros fármacos anti-hipertensivos (excluindo inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II e bloqueadores do cálcio dihidropiridinas) para atingir a pressão sanguínea pré-definida. Apesar da pressão sanguínea ter sido atingida em todos os grupos de tratamento, poucos indivíduos no grupo de 300 mg de irbesartan (5,2%) em relação ao placebo (14,9%), ou no grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) atingiram o *endpoint* para proteinúria evidente, demonstrando uma redução de 70% no risco relativo versus placebo ( $p = 0,0004$ ) para a dose mais elevada. Não foi observada uma melhoria associada na taxa de filtração glomerular durante os primeiros três meses de tratamento. A diminuição na progressão para proteinúria clínica foi evidente logo aos três meses e continuou durante o período de 2 anos. A regressão à normoalbuminúria ( $<$  30 mg/dia) foi mais frequente no grupo de 300 mg de Aprovel (34%) do que no grupo do placebo (21%).

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

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

### Distribuição

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

### Biotransformação

Após a administração oral e intravenosa do irbesartan marcado com  $^{14}\text{C}$ , 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.

### Linearidade / não linearidade

O irbesartan apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose para a gama de doses de 10 a 600 mg. Foi observado um aumento menos proporcional na absorção oral com doses superiores a 600 mg (duas vezes a dose máxima recomendada); o mecanismo para este efeito é desconhecido. As concentrações plasmáticas máximas obtêm-se ao fim de 1,5 a 2 horas após a administração oral. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e de 3-3,5 ml/min, 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  $C_{\max}$  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 na população idosa .

### Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou IV do irbesartan marcado com  $^{14}\text{C}$ , 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.

### 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 ( $\geq 250$  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 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 radioactivamente 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 teratogénicos no rato e no coelho.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagem de 14 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagem de 28 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagem de 56 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagem de 98 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagem de 56 x 1 comprimido em blisters destacáveis para dose unitária de PVC/PVDC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

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

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

França

### **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/97/046/001-003

EU/1/97/046/010

EU/1/97/046/013

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

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 27 agosto 1997

Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 27 agosto 2007

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aprovel 150 mg comprimidos.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 150 mg de irbesartan.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido.

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

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Aprovel 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. Aprovel 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 Aprovel 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 Aprovel (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 Aprovel 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 Aprovel 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 Aprovel com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) (ver secções 4.5 e 5.1).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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

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 Aprovel pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos receptores da angiotensina-II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Aprovel 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 Aprovel 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, apareceram 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 receptores 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 receptores 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 receptores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

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

**Hipoglicemia:** Aprovel pode induzir hipoglicemia, especialmente em doentes diabéticos. Uma monitorização adequada dos valores de glicose no sangue deve ser considerada em doentes tratados com insulina ou antidiabéticos. Pode ser necessário, quando indicado, um ajuste na dose de insulina ou de antidiabéticos (ver secção 4.5).

#### Angioedema intestinal

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com antagonistas dos receptores da angiotensina II, [incluindo Aprovel] (ver secção 4.8). Estes doentes apresentaram dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas resolvem-se após a descontinuação dos antagonistas dos receptores da angiotensina II. Se for diagnosticado angioedema intestinal, Aprovel deve ser descontinuado e iniciada monitorização apropriada até à resolução completa dos sintomas.

**Lítio:** não se recomenda a associação de lítio e Aprovel (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 Aprovel.

**Geral:** em doentes cujo tônus 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 receptores 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 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 ARAIIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

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

## Excipientes:

: Aprovel 150 mg comprimidos contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Aprovel 150 mg comprimidos contém sódio. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto significa que é essencialmente 'isento de sódio'.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Diuréticos e outros anti-hipertensores: outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o Aprovel 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 Aprovel (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 receptores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

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

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

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

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

Repaglinida: irbesartan tem o potencial de inibir OATP1B1. Num estudo clínico, foi notificado que o irbesartan aumentou a Cmax e a AUC da repaglinida (substrato de OATP1B1) em 1,8 vezes e 1,3 vezes, respetivamente, quando administrado 1 hora antes da repaglinida. Noutro estudo, não foi notificada nenhuma interação farmacocinética relevante, quando os dois medicamentos foram coadministrados. Portanto, pode ser necessário um ajuste posológico do tratamento antidiabético com a repaglinida (ver secção 4.4).

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

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez:

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

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

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

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

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

##### Amamentação:

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

Desconhece-se se o irbesartan ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram excreção de irbesartan ou dos seus metabolitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

##### Fertilidade

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

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas, não é provável que o irbesartan afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando se conduz ou trabalha com máquinas deve ter-se em atenção que durante o tratamento podem ocorrer tonturas ou fadiga.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

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

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

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

### *Doenças do sangue e do sistema linfático*

Desconhecida: anemia, trombocitopenia

### *Doenças do sistema imunitário*

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

### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

Desconhecida: hipercaliemia, hipoglicemia

### *Doenças do sistema nervoso*

Frequentes: tonturas, tontura ortostática\*

Desconhecida: vertigens, cefaleias

### *Afeções do ouvido e do labirinto*

Desconhecida: acufenos

### *Cardiopatias*

Pouco frequentes: taquicardia

### *Vasculopatias*

Frequentes: hipotensão ortostática\*

Pouco frequentes: afrontamentos

### *Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*

Pouco frequentes: tosse

### *Doenças gastrointestinais*

Frequentes: náuseas/vómitos

Pouco frequentes: diarréia, dispepsia/pirose

Rara: angioedema intestinal

Desconhecida: disgeusia

#### Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: icterícia

Desconhecida: hepatite, função hepática alterada

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecida: vasculite leucocitoclásica

#### Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: dor musculosquelética\*

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

#### Doenças renais e urinárias

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

#### Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: disfunção sexual

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga

Pouco frequentes: dor torácica

#### Exames complementares de diagnóstico

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

Frequentes: nos indivíduos tratados com irbesartan foram frequentemente observados (1,7%) aumentos significativos na creatina quinase plasmática. Nenhum destes aumentos foi associado com acontecimentos musculosqueléticos 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 3<sup>a</sup> semana ocorreram as reacções adversas que se seguem: cefaleias (7,9 %), hipotensão (2,2 %), tonturas (1,9 %), tosse (0,9 %). No período de 26 semanas sem ocultação deste ensaio, as alterações laboratoriais observadas com maior frequência foram aumentos de creatinina (6,5 %) e valores de CK elevados em 2 % das crianças tratadas.

#### Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções 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 reacções adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

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

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

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

##### Mecanismo de ação

O irbesartan é um potente antagonista do receptor da angiotensina-II (tipo AT<sub>1</sub>), seletivo, de administração oral. Prevê-se que bloqueie todas as ações da angiotensina-II que são mediadas pelo receptor AT<sub>1</sub>, independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo seletivo dos receptores da angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) 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 Aprovel 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 Aprovel não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, os doentes hipertensos de raça negra têm nitidamente uma resposta inferior à monoterapia com irbesartan. Quando o irbesartan é administrado concomitantemente com uma dose baixa de hidroclorotiazida (ex.12,5 mg por dia), a resposta anti-hipertensiva é semelhante nos doentes negros e não-negros.

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

#### *População pediátrica*

A redução da pressão arterial com doses alvo ajustadas de irbesartan de 0,5 mg/kg (baixa), 1,5 mg/kg (média) e 4,5 mg/kg (elevada) foi avaliada em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos ou em risco (diabéticos, história familiar de hipertensão), durante um período de três semanas. No final das três semanas a redução média do basal na variável primária de eficácia, a pressão sanguínea sistólica de vale na posição sentada (SeSBP) foi de 11,7 mmHg (dose baixa), 9,3 mmHg (dose média), 13,2 mmHg (dose elevada). Não houve aparentemente diferença significativa entre estas doses. A variação média ajustada da pressão sanguínea diastólica de vale na posição sentada (SeDBP) foi a seguinte: 3,8 mmHg (dose baixa), 3,2 mmHg (dose média), 5,6 mmHg (dose elevada). Durante um período subsequente de duas semanas em que os doentes foram realeitorizados 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 Aprovel, amlodipina e placebo quanto a morbilidade 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 Aprovel 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 Aprovel, 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 excluirem. 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 microalbuminuria. 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 Aprovel na progressão para proteinúria clínica evidente (taxa de excreção urinária da albumina  $>$  300 mg/dia, e um aumento de, pelo menos, 30% do basal na taxa de excreção urinária da albumina). O objetivo pré-definido para pressão sanguínea era  $\leq$  135/85 mm Hg. De acordo com as necessidades, foram adicionados outros fármacos anti-hipertensivos (excluindo inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II e bloqueadores do cálcio dihidropiridinas) para atingir a pressão sanguínea pré-definida. Apesar da pressão sanguínea ter sido atingida em todos os grupos de tratamento, poucos indivíduos no grupo de 300 mg de irbesartan (5,2%) em relação ao placebo (14,9%), ou no grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) atingiram o *endpoint* para proteinúria evidente, demonstrando uma redução de 70% no risco relativo versus placebo ( $p = 0,0004$ ) para a dose mais elevada. Não foi observada uma melhoria associada na taxa de filtração glomerular durante os primeiros três meses de tratamento. A diminuição na progressão para proteinúria clínica foi evidente logo aos três meses e continuou durante o período de 2 anos. A regressão à normoalbuminúria ( $<$  30 mg/dia) foi mais frequente no grupo de 300 mg de Aprovel (34%) do que no grupo do placebo (21%).

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

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

### Distribuição

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

### Biotransformação

Após a administração oral e intravenosa do irbesartan marcado com  $^{14}\text{C}$ , 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.

### Linearidade / não linearidade

O irbesartan apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose para a gama de doses de 10 a 600 mg. Foi observado um aumento menos proporcional na absorção oral com doses superiores a 600 mg (duas vezes a dose máxima recomendada); o mecanismo para este efeito é desconhecido. As concentrações plasmáticas máximas obtêm-se ao fim de 1,5 a 2 horas após a administração oral. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e de 3-3,5 ml/min, 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  $C_{\max}$  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 na população idosa.

### Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou IV do irbesartan marcado com  $^{14}\text{C}$ , 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.

### 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 ( $\geq 250$  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 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 radioactivamente 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 teratogénicos no rato e no coelho.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/97/046/004-006  
EU/1/97/046/011  
EU/1/97/046/014

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

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 27 agosto 1997  
Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 27 agosto 2007

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aprovel 300 mg comprimidos.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 300 mg de irbesartan.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido.

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

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Aprovel 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. Aprovel 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 Aprovel 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 Aprovel (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 Aprovel 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 Aprovel 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 Aprovel com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) (ver secções 4.5 e 5.1)

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Deplecção do volume intravascular: pode ocorrer hipotensão sintomática, em especial após a primeira dose, em doentes que apresentam deplecção 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 Aprovel.

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 Aprovel pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos receptores da angiotensina-II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Aprovel 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 Aprovel 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 receptores 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 receptores 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 receptores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

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

**Hipoglicemia:** Aprovel pode induzir hipoglicemia, especialmente em doentes diabéticos. Uma monitorização adequada dos valores de glicose no sangue deve ser considerada em doentes tratados com insulina ou antidiabéticos. Pode ser necessário, quando indicado, um ajuste na dose de insulina ou de antidiabéticos (ver secção 4.5).

#### Angioedema intestinal

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com antagonistas dos receptores da angiotensina II, [incluindo Aprovel] (ver secção 4.8). Estes doentes apresentaram dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas resolvem-se após a descontinuação dos antagonistas dos receptores da angiotensina II. Se for diagnosticado angioedema intestinal, Aprovel deve ser descontinuado e iniciada monitorização apropriada até à resolução completa dos sintomas.

**Lítio:** não se recomenda a associação de lítio e Aprovel (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 Aprovel.

**Geral:** em doentes cujo tônus 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 receptores 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 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 ARAIIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

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

## Excipientes:

Aprovel 300 mg comprimidos contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Aprovel 300 mg comprimidos contém sódio. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto significa que é essencialmente 'isento de sódio'.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Diuréticos e outros anti-hipertensores: outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o Aprovel 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 Aprovel (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 receptores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

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

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

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

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

Repaglinida: irbesartan tem o potencial de inibir OATP1B1. Num estudo clínico, foi notificado que o irbesartan aumentou a Cmax e a AUC da repaglinida (substrato de OATP1B1) em 1,8 vezes e 1,3 vezes, respetivamente, quando administrado 1 hora antes da repaglinida. Noutro estudo, não foi notificada nenhuma interação farmacocinética relevante, quando os dois medicamentos foram coadministrados. Portanto, pode ser necessário um ajuste posológico do tratamento antidiabético com a repaglinida (ver secção 4.4).

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

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

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

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

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

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

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

##### Amamentação

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

Desconhece-se se o irbesartan ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram excreção de irbesartan ou dos seus metabolitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

##### Fertilidade

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

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas, não é provável que o irbesartan afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando se conduz ou trabalha com máquinas deve ter-se em atenção que durante o tratamento podem ocorrer tonturas ou fadiga.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

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

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

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

### *Doenças do sangue e do sistema linfático*

Desconhecida: anemia, trombocitopenia

### *Doenças do sistema imunitário*

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

### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

Desconhecida: hipercaliemia, hipoglicemia

### *Doenças do sistema nervoso*

Frequentes: tonturas, tontura ortostática\*

Desconhecida: vertigens, cefaleias

### *Afeções do ouvido e do labirinto*

Desconhecida: acufenos

### *Cardiopatia*

Pouco frequentes: taquicardia

### *Vasculopatias*

Frequentes: hipotensão ortostática\*

Pouco frequentes: afrontamentos

### *Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*

Pouco frequentes: tosse

### *Doenças gastrointestinais*

Frequentes: náuseas/vómitos

Pouco frequentes: diarréia, dispepsia/pirose

Raros: angioedema intestinal  
Desconhecida: disgeusia

#### Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: icterícia  
Desconhecida: hepatite, função hepática alterada

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecida: vasculite leucocitoclásica

#### Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos

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

#### Doenças renais e urinárias

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

#### Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: disfunção sexual

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga  
Pouco frequentes: dor torácica

#### Exames complementares de diagnóstico

Muito frequentes: a hipercaliemia\* ocorreu mais frequentemente em doentes diabéticos tratados com irbesartan do que com placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, ocorreu hipercaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) em 29,4 % dos doentes no grupo de 300 mg de irbesartan e em 22 % dos doentes no grupo do placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente, ocorreu hipercaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) em 46,3 % dos doentes no grupo do irbesartan e em 26,3 % dos doentes no grupo do placebo.  
Frequentes: nos indivíduos tratados com irbesartan foram frequentemente observados (1,7%) aumentos significativos na creatina quinase plasmática. Nenhum destes aumentos foi associado com acontecimentos musculosqueléticos clínicos identificáveis. Foi observada uma diminuição na hemoglobina\*, que não foi clinicamente relevante, em 1,7 % dos doentes hipertensos com doença renal diabética avançada tratados com irbesartan.

#### População pediátrica

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

#### Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções 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 reacções adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

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

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

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

Mecanismo de ação: o irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (tipo AT<sub>1</sub>), seletivo, de administração oral. Prevê-se que bloquee todas as ações da angiotensina-II que são mediadas pelo recetor AT<sub>1</sub>, independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo seletivo dos recetores da angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) 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 Aprovel 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 Aprovel não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, os doentes hipertensos de raça negra têm nitidamente uma resposta inferior à monoterapia com irbesartan. Quando o irbesartan é administrado concomitantemente com uma dose baixa de hidroclorotiazida (ex.12,5 mg por dia), a resposta anti-hipertensiva é semelhante nos doentes negros e não-negros.

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

## *População pediátrica*

A redução da pressão arterial com doses alvo ajustadas de irbesartan de 0,5 mg/kg (baixa), 1,5 mg/kg (média) e 4,5 mg/kg (elevada) foi avaliada em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos ou em risco (diabéticos, história familiar de hipertensão), durante um período de três semanas. No final das três semanas a redução média do basal na variável primária de eficácia, a pressão sanguínea sistólica de vale na posição sentada (SeSBP) foi de 11,7 mmHg (dose baixa), 9,3 mmHg (dose média), 13,2 mmHg (dose elevada). Não houve aparentemente diferença significativa entre estas doses. A variação média ajustada da pressão sanguínea diastólica de vale na posição sentada (SeDBP) foi a seguinte: 3,8 mmHg (dose baixa), 3,2 mmHg (dose média), 5,6 mmHg (dose elevada). Durante um período subsequente de duas semanas em que os doentes foram realeitorizados 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 Aprovel, amlodipina e placebo quanto a morbilidade 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 Aprovel 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 Aprovel, 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  $\square$  20% redução do risco relativo versus placebo ( $p = 0,024$ ) e 23% redução do risco relativo em comparação com a amlodipina ( $p = 0,006$ )  $\square$ . 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 excluirem. 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 Aprovel na progressão para proteinúria clínica evidente (taxa de excreção urinária da albumina  $>$  300 mg/dia, e um aumento de, pelo menos, 30% do basal na taxa de excreção urinária da albumina). O objetivo pré-definido para pressão sanguínea era  $\leq$  135/85 mm Hg. De acordo com as necessidades, foram adicionados outros fármacos anti-hipertensivos (excluindo inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II e bloqueadores do cálcio dihidropiridinas) para atingir a pressão sanguínea pré-definida. Apesar da pressão sanguínea ter sido atingida em todos os grupos de tratamento, poucos indivíduos no grupo de 300 mg de irbesartan (5,2%) em relação ao placebo (14,9%), ou no grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) atingiram o *endpoint* para proteinúria evidente, demonstrando uma redução de 70% no risco relativo versus placebo ( $p = 0,0004$ ) para a dose mais elevada. Não foi observada uma melhoria associada na taxa de filtração glomerular durante os primeiros três meses de tratamento. A diminuição na progressão para proteinúria clínica foi evidente logo aos três meses e continuou durante o período de 2 anos. A regressão à normoalbuminúria ( $<$  30 mg/dia) foi mais frequente no grupo de 300 mg de Aprovel (34%) do que no grupo do placebo (21%).

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

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

### Distribuição

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

#### Biotransformação

Após a administração oral e intravenosa do irbesartan marcado com  $^{14}\text{C}$ , 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.

#### Linearidade / não linearidade

O irbesartan apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose para a gama de doses de 10 a 600 mg. Foi observado um aumento menos proporcional na absorção oral com doses superiores a 600 mg (duas vezes a dose máxima recomendada); o mecanismo para este efeito é desconhecido. As concentrações plasmáticas máximas obtêm-se ao fim de 1,5 a 2 horas após a administração oral. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e de 3-3,5 ml/min, 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  $C_{\max}$  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 na população idosa.

#### Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou IV do irbesartan marcado com  $^{14}\text{C}$ , 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.

#### 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 ( $\geq 250$  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 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 radioactivamente 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 teratogénicos no rato e no coelho.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/97/046/007-009  
EU/1/97/046/012  
EU/1/97/046/015

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

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 27 agosto 1997  
Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 27 agosto 2007

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aprovel 75 mg comprimidos revestidos por película.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de irbesartan.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

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

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Aprovel 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. Aprovel 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 Aprovel 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 Aprovel (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 Aprovel 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 Aprovel 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 Aprovel com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) (ver secções 4.5 e 5.1).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Deplecção do volume intravascular: pode ocorrer hipotensão sintomática, em especial após a primeira dose, em doentes que apresentam deplecção 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 Aprovel.

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 Aprovel pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos receptores da angiotensina-II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Aprovel 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 Aprovel 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, apareceram 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 receptores 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 receptores 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 receptores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

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

**Hipoglicemia:** Aprovel pode induzir hipoglicemia, especialmente em doentes diabéticos. Uma monitorização adequada dos valores de glicose no sangue deve ser considerada em doentes tratados com insulina ou antidiabéticos. Pode ser necessário, quando indicado, um ajuste na dose de insulina ou de antidiabéticos (ver secção 4.5).

#### Angioedema intestinal

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com antagonistas dos receptores da angiotensina II, [incluindo Aprovel] (ver secção 4.8). Estes doentes apresentaram dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas resolvem-se após a descontinuação dos antagonistas dos receptores da angiotensina II. Se for diagnosticado angioedema intestinal, Aprovel deve ser descontinuado e iniciada monitorização apropriada até à resolução completa dos sintomas.

**Lítio:** não se recomenda a associação de lítio e Aprovel (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 Aprovel.

**Geral:** em doentes cujo tônus 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 receptores 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 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).

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

**Excipientes:**

Aprovel 75 mg comprimidos revestidos por película contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Aprovel 75 mg comprimidos revestidos por película contém sódio. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto significa que é essencialmente 'isento de sódio'.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

**Diuréticos e outros anti-hipertensores:** outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o Aprovel 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 Aprovel (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 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).

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

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

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

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

**Repaglinida:** irbesartan tem o potencial de inibir OATP1B1. Num estudo clínico, foi notificado que o irbesartan aumentou a Cmax e a AUC da repaglinida (substrato de OATP1B1) em 1,8 vezes e 1,3

vezes, respetivamente, quando administrado 1 hora antes da repaglinida. Noutro estudo, não foi notificada nenhuma interação farmacocinética relevante, quando os dois medicamentos foram coadministrados. Portanto, pode ser necessário um ajuste posológico do tratamento antidiabético com a repaglinida (ver secção 4.4).

Informações adicionais sobre as interações do irbesartan: nos estudos clínicos a farmacocinética do irbesartan não é afetada pela hidroclorotiazida. O irbesartan é principalmente metabolizado pela CYP2C9 e em menor extensão pela glucuronidação. Não foram observadas interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas significativas quando o irbesartan foi coadministrado com a varfarina, um medicamento metabolizado pela CYP2C9. Os efeitos dos inibidores 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 receptores da angiotensina II (ARAIIs), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARA II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

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

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

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

##### Amamentação

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

Desconhece-se se o irbesartan ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram excreção de irbesartan ou dos seus metabolitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

##### Fertilidade

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

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que o irbesartan afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando se conduz ou trabalha com máquinas deve ter-se em atenção que durante o tratamento podem ocorrer tonturas ou fadiga.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

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

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

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

### *Doenças do sangue e do sistema linfático*

Desconhecida: anemia, trombocitopenia

### *Doenças do sistema imunitário*

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

### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

Desconhecida: hipercaliemia, hipoglicemia

### *Doenças do sistema nervoso*

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

### *Afeções do ouvido e do labirinto*

Desconhecida: acufenos

### *Cardiopatias*

Pouco frequentes: taquicardia

### *Vasculopatias*

Frequentes: hipotensão ortostática\*  
Pouco frequentes: afrontamentos

### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: tosse

### Doenças gastrointestinais

|                   |                            |
|-------------------|----------------------------|
| Frequentes:       | náuseas/vómitos            |
| Pouco frequentes: | diarreia, dispepsia/pirose |
| Raros:            | angioedema intestinal      |
| Desconhecida:     | disgeusia                  |

### Afeções hepatobiliares

|                   |                                    |
|-------------------|------------------------------------|
| Pouco frequentes: | icterícia                          |
| Desconhecida:     | hepatite, função hepática alterada |

### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

|               |                             |
|---------------|-----------------------------|
| Desconhecida: | vasculite leucocitoclásica, |
|---------------|-----------------------------|

### Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos

|               |   |
|---------------|---|
| Frequentes:   | dor musculosquelética*  |
| Desconhecida: | artralgia, mialgia (em alguns casos associada a níveis plasmáticos de creatina quinase aumentados), cãimbras musculares |

### Doenças renais e urinárias

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

### Doenças dos órgãos genitais e da mama

|                   |                  |
|-------------------|------------------|
| Pouco frequentes: | disfunção sexual |
|-------------------|------------------|

### Perturbações gerais e alterações no local de administração

|                   |              |
|-------------------|--------------|
| Frequentes:       | fadiga       |
| Pouco frequentes: | dor torácica |

### Exames complementares de diagnóstico

|                   |  |
|-------------------|--|
| Muito frequentes: | a hipercaliemia* ocorreu mais frequentemente em doentes diabéticos tratados com irbesartan do que com placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, ocorreu hipercaliemia ( $\geq 5,5$ mEq/l) em 29,4 % dos doentes no grupo de 300 mg de irbesartan e em 22 % dos doentes no grupo do placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente, ocorreu hipercaliemia ( $\geq 5,5$ mEq/l) em 46,3 % dos doentes no grupo do irbesartan e em 26,3 % dos doentes no grupo do placebo. |
| Frequentes:       | nos indivíduos tratados com irbesartan foram frequentemente observados (1,7%) aumentos significativos na creatina quinase plasmática. Nenhum destes aumentos foi associado com acontecimentos musculosqueléticos 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 3<sup>a</sup> semana ocorreram as reações adversas que se seguem: cefaleias (7,9 %), hipotensão (2,2 %), tonturas (1,9 %), tosse (0,9 %). No período de 26 semanas sem ocultação deste ensaio, as alterações laboratoriais observadas com maior frequência foram aumentos de creatinina (6,5 %) e valores de CK elevados em 2 % das crianças tratadas.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação: o irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (tipo AT<sub>1</sub>), seletivo, de administração oral. Prevê-se que bloquee todas as ações da angiotensina-II que são mediadas pelo recetor AT<sub>1</sub>, independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo seletivo dos recetores da angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) 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 Aprovel 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 Aprovel não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, os doentes hipertensos de raça negra têm nitidamente uma resposta inferior à monoterapia com irbesartan. Quando o irbesartan é administrado concomitantemente com uma dose baixa de hidroclorotiazida (ex.12,5 mg por dia), a resposta anti-hipertensiva é semelhante nos doentes negros e não-negros.

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

#### *População pediátrica*

A redução da pressão arterial com doses alvo ajustadas de irbesartan de 0,5 mg/kg (baixa), 1,5 mg/kg (média) e 4,5 mg/kg (elevada) foi avaliada em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos ou em risco (diabéticos, história familiar de hipertensão), durante um período de três semanas. No final das três semanas a redução média do basal na variável primária de eficácia, a pressão sanguínea sistólica de vale na posição sentada (SeSBP) foi de 11,7 mmHg (dose baixa), 9,3 mmHg (dose média), 13,2 mmHg (dose elevada). Não houve aparentemente diferença significativa entre estas doses. A variação média ajustada da pressão sanguínea diastólica de vale na posição sentada (SeDBP) foi a seguinte: 3,8 mmHg (dose baixa), 3,2 mmHg (dose média), 5,6 mmHg (dose elevada). Durante um período subsequente de duas semanas em que os doentes foram realeitorizados 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 Aprovel, 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 Aprovel 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 Aprovel, 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 excluirem. 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 Aprovel na progressão para proteinúria clínica evidente (taxa de excreção urinária da albumina  $>$  300 mg/dia, e um aumento de, pelo menos, 30% do basal na taxa de excreção urinária da albumina). O objetivo pré-definido para pressão sanguínea era  $\leq$  135/85 mm Hg. De acordo com as necessidades, foram adicionados outros fármacos anti-hipertensivos (excluindo inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II e bloqueadores do cálcio dihidropiridinas) para atingir a pressão sanguínea pré-definida. Apesar da pressão sanguínea ter sido atingida em todos os grupos de tratamento, poucos indivíduos no grupo de 300 mg de irbesartan (5,2%) em relação ao placebo (14,9%), ou no grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) atingiram o *endpoint* para proteinúria evidente, demonstrando uma redução de 70% no risco relativo versus placebo ( $p = 0,0004$ ) para a dose mais elevada. Não foi observada uma melhoria associada na taxa de filtração glomerular durante os primeiros três meses de tratamento. A diminuição na progressão para proteinúria clínica foi evidente logo aos três meses e continuou durante o período de 2 anos. A regressão à normoalbuminúria ( $<$  30 mg/dia) foi mais frequente no grupo de 300 mg de Aprovel (34%) do que no grupo do placebo (21%).

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

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

### Distribuição

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

### Biotransformação

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

### Linearidade / não linearidade

O irbesartan apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose para a gama de doses de 10 a 600 mg. Foi observado um aumento menos proporcional na absorção oral com doses superiores a 600 mg (duas vezes a dose máxima recomendada); o mecanismo para este efeito é desconhecido. As concentrações plasmáticas máximas obtêm-se ao fim de 1,5 a 2 horas após a administração oral. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e de 3-3,5 ml/min, 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  $C_{\max}$  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 na população idosa.

### Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou IV do irbesartan marcado com  $^{14}\text{C}$ , 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.

### 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 ( $\geq 250$  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 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 radioactivamente 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 teratogénicos no rato e no coelho.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Hipromelose  
Sílica coloidal hidratada  
Esterato de magnésio

Revestimento por película:

Lactose mono-hidratada  
Hipromelose  
Dióxido de titânio  
Macrogol 3000  
Cera de carnaúba

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagem de 14 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 30 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 56 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 84 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 90 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 98 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 56 x 1 comprimido revestido por película em blisters destacáveis para dose unitária de PVC/PVDC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/97/046/016-020  
EU/1/97/046/031  
EU/1/97/046/034  
EU/1/97/046/037

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

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 27 agosto 1997

Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 27 agosto 2007

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aprovel 150 mg comprimidos revestidos por película.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de irbesartan.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

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

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Aprovel 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. Aprovel 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 Aprovel 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 Aprovel (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 Aprovel 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 Aprovel 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 Aprovel com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) (ver secções 4.5 e 5.1).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Deplecção do volume intravascular: pode ocorrer hipotensão sintomática, em especial após a primeira dose, em doentes que apresentam deplecção 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 Aprovel.

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 Aprovel pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos receptores da angiotensina-II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Aprovel 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 Aprovel 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, apareceram 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 receptores 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 receptores 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 receptores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

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

**Hipoglicemia:** Aprovel pode induzir hipoglicemia, especialmente em doentes diabéticos. Uma monitorização adequada dos valores de glicose no sangue deve ser considerada em doentes tratados com insulina ou antidiabéticos. Pode ser necessário, quando indicado, um ajuste na dose de insulina ou de antidiabéticos (ver secção 4.5).

#### Angioedema intestinal

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com antagonistas dos receptores da angiotensina II, [incluindo Aprovel] (ver secção 4.8). Estes doentes apresentaram dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas resolvem-se após a descontinuação dos antagonistas dos receptores da angiotensina II. Se for diagnosticado angioedema intestinal, Aprovel deve ser descontinuado e iniciada monitorização apropriada até à resolução completa dos sintomas.

**Lítio:** não se recomenda a associação de lítio e Aprovel (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 Aprovel.

**Geral:** em doentes cujo tônus 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 receptores 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 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).

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

**Excipientes:**

Aprovel 150 mg comprimidos revestidos por película contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Aprovel 150 mg comprimidos revestidos por película contém sódio. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto significa que é essencialmente 'isento de sódio'.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

**Diuréticos e outros anti-hipertensores:** outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o Aprovel 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 Aprovel (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 receptores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

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

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

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

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

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

**Repaglinida:** irbesartan tem o potencial de inibir OATP1B1. Num estudo clínico, foi notificado que o irbesartan aumentou a Cmax e a AUC da repaglinida (substrato de OATP1B1) em 1,8 vezes e 1,3 vezes, respectivamente, quando administrado 1 hora antes da repaglinida. Noutro estudo, não foi

notificada nenhuma interação farmacocinética relevante, quando os dois medicamentos foram coadministrados. Portanto, pode ser necessário um ajuste posológico do tratamento antidiabético com a repaglinida (ver secção 4.4).

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

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez:

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

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

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

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

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

##### Amamentação:

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

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

##### Fertilidade

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

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que o irbesartan afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando se conduz ou trabalha com máquinas deve ter-se em atenção que durante o tratamento podem ocorrer tonturas ou fadiga.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

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

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

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

##### *Doenças do sangue e do sistema linfático*

Desconhecida: anemia, trombocitopenia

##### *Doenças do sistema imunitário*

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

##### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

Desconhecida: hipercaliemia, hipoglicemia

##### *Doenças do sistema nervoso*

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

##### *Afeções do ouvido e do labirinto*

Desconhecida: acufenos

##### *Cardiopatias*

Pouco frequentes: taquicardia

##### *Vasculopatias*

Frequentes: hipotensão ortostática\*  
Pouco frequentes: afrontamentos

### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: tosse

### Doenças gastrointestinais

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

### Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: icterícia  
Desconhecida: hepatite, função hepática alterada

### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecida: vasculite leucocitoclásica

### Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos

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

### Doenças renais e urinárias

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

### Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: disfunção sexual

### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga  
Pouco frequentes: dor torácica

### Exames complementares de diagnóstico

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

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

### População pediátrica

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

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação: o irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (tipo AT<sub>1</sub>), seletivo, de administração oral. Prevê-se que bloquee todas as ações da angiotensina-II que são mediadas pelo recetor AT<sub>1</sub>, independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo seletivo dos recetores da angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) 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 Aprovel 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 Aprovel não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, os doentes hipertensos de raça negra têm nitidamente uma resposta inferior à monoterapia com irbesartan. Quando o irbesartan é administrado concomitantemente com uma dose baixa de hidroclorotiazida (ex.12,5 mg por dia), a resposta anti-hipertensiva é semelhante nos doentes negros e não-negros.

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

#### População pediátrica

A redução da pressão arterial com doses alvo ajustadas de irbesartan de 0,5 mg/kg (baixa), 1,5 mg/kg (média) e 4,5 mg/kg (elevada) foi avaliada em 318 crianças e adolescentes de 6 a 16 anos de idade, hipertensos ou em risco (diabéticos, história familiar de hipertensão), durante um período de três semanas. No final das três semanas a redução média do basal na variável primária de eficácia, a pressão sanguínea sistólica de vale na posição sentada (SeSBP) foi de 11,7 mmHg (dose baixa), 9,3 mmHg (dose média), 13,2 mmHg (dose elevada). Não houve aparentemente diferença significativa entre estas doses. A variação média ajustada da pressão sanguínea diastólica de vale na posição sentada (SeDBP) foi a seguinte: 3,8 mmHg (dose baixa), 3,2 mmHg (dose média), 5,6 mmHg (dose elevada). Durante um período subsequente de duas semanas em que os doentes foram realeitorizados 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 Aprovel, 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 Aprovel 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 Aprovel, 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 excluirem. 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 Aprovel na progressão para proteinúria clínica evidente (taxa de excreção urinária da albumina  $>$  300 mg/dia, e um aumento de, pelo menos, 30% do basal na taxa de excreção urinária da albumina). O objetivo pré-definido para pressão sanguínea era  $\leq$  135/85 mm Hg. De acordo com as necessidades, foram adicionados outros fármacos anti-hipertensivos (excluindo inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II e bloqueadores do cálcio dihidropiridinas) para atingir a pressão sanguínea pré-definida. Apesar da pressão sanguínea ter sido atingida em todos os grupos de tratamento, poucos indivíduos no grupo de 300 mg de irbesartan (5,2%) em relação ao placebo (14,9%), ou no grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) atingiram o *endpoint* para proteinúria evidente, demonstrando uma redução de 70% no risco relativo versus placebo ( $p = 0,0004$ ) para a dose mais elevada. Não foi observada uma melhoria associada na taxa de filtração glomerular durante os primeiros três meses de tratamento. A diminuição na progressão para proteinúria clínica foi evidente logo aos três meses e continuou durante o período de 2 anos. A regressão à normoalbuminúria ( $<$  30 mg/dia) foi mais frequente no grupo de 300 mg de Aprovel (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 crônica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precoceamente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

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

## Distribuição

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

## Biotransformação

Após a administração oral e intravenosa do irbesartan marcado com  $^{14}\text{C}$ , 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.

## Linearidade / não linearidade

O irbesartan apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose para a gama de doses de 10 a 600 mg. Foi observado um aumento menos proporcional na absorção oral com doses superiores a 600 mg (duas vezes a dose máxima recomendada); o mecanismo para este efeito é desconhecido. As concentrações plasmáticas máximas obtêm-se ao fim de 1,5 a 2 horas após a administração oral. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e de 3-3,5 ml/min, 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  $\text{C}_{\max}$  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 na população idosa.

## Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou IV do irbesartan marcado com  $^{14}\text{C}$ , 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.

## 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  $\text{C}_{\max}$ , 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 ( $\geq 250$  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 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 radioactivamente 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 teratogénicos no rato e no coelho.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

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

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagem de 14 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 30 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 56 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 84 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 90 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 98 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 56 x 1 comprimido revestido por película em blisters destacáveis para dose unitária de PVC/PVDC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/97/046/021-025  
EU/1/97/046/032  
EU/1/97/046/035  
EU/1/97/046/038

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

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 27 agosto 1997

Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 27 agosto 2007

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aprovel 300 mg comprimidos revestidos por película.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de irbesartan.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

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

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Aprovel 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. Aprovel 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 Aprovel 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 Aprovel (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 Aprovel 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 Aprovel 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 Aprovel com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) (ver secções 4.5 e 5.1).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Deplecção do volume intravascular: pode ocorrer hipotensão sintomática, em especial após a primeira dose, em doentes que apresentam deplecção 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 Aprovel.

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 Aprovel pode ser antecipado um efeito semelhante com os antagonistas dos receptores da angiotensina-II.

Insuficiência renal e transplante renal: quando o Aprovel 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 Aprovel 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, apareceram 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 receptores 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 receptores 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 receptores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

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

**Hipoglicemia:** Aprovel pode induzir hipoglicemia, especialmente em doentes diabéticos. Uma monitorização adequada dos valores de glicose no sangue deve ser considerada em doentes tratados com insulina ou antidiabéticos. Pode ser necessário, quando indicado, um ajuste na dose de insulina ou de antidiabéticos (ver secção 4.5).

#### Angioedema intestinal

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com antagonistas dos receptores da angiotensina II, [incluindo Aprovel] (ver secção 4.8). Estes doentes apresentaram dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas resolveram-se3 após a descontinuação dos antagonistas dos receptores da angiotensina II. Se for diagnosticado angioedema intestinal, Aprovel deve ser descontinuado e iniciada monitorização apropriada até à resolução completa dos sintomas.

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

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

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

**Geral:** em doentes cujo tônus 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 receptores 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 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).

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

**Excipientes:**

Aprovel 300 mg comprimidos revestidos por película contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Aprovel 300 mg comprimidos contém sódio. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto significa que é essencialmente 'isento de sódio'.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

**Diuréticos e outros anti-hipertensores:** outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do irbesartan; contudo, o Aprovel 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 Aprovel (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 receptores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

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

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

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

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

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

**Repaglinida:** irbesartan tem o potencial de inibir OATP1B1. Num estudo clínico, foi notificado que o irbesartan aumentou a Cmax e a AUC da repaglinida (substrato de OATP1B1) em 1,8 vezes e 1,3 vezes, respectivamente, quando administrado 1 hora antes da repaglinida. Noutro estudo, não foi

notificada nenhuma interação farmacocinética relevante, quando os dois medicamentos foram coadministrados. Portanto, pode ser necessário um ajuste posológico do tratamento antidiabético com a repaglinida (ver secção 4.4).

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

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

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

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

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

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

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

##### Amamentação

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

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

##### Fertilidade

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

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que o irbesartan afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando se conduz ou trabalha com máquinas deve ter-se em atenção que durante o tratamento podem ocorrer tonturas ou fadiga.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

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

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

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

##### *Doenças do sangue e do sistema linfático*

Desconhecida: anemia, trombocitopenia

##### *Doenças do sistema imunitário*

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

##### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

Desconhecida: hipercaliemia, hipoglicemia

##### *Doenças do sistema nervoso*

Frequentes: tonturas, tontura ortostática\*

Desconhecida: vertigens, cefaleias

##### *Afeções do ouvido e do labirinto*

Desconhecida: acufenos

##### *Cardiopatias*

Pouco frequentes: taquicardia

##### *Vasculopatias*

Frequentes: hipotensão ortostática\*

Pouco frequentes: afrontamentos

### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: tosse

### Doenças gastrointestinais

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

### Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: icterícia  
Desconhecida: hepatite, função hepática alterada

### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecida: vasculite leucocitoclásica

### Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos

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

### Doenças renais e urinárias

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

### Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: disfunção sexual

### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga  
Pouco frequentes: dor torácica

### Exames complementares de diagnóstico

Muito frequentes: a hipercaliemia\* ocorreu mais frequentemente em doentes diabéticos tratados com irbesartan do que com placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com microalbuminúria e função renal normal, ocorreu hipercaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) em 29,4 % dos doentes no grupo de 300 mg de irbesartan e em 22 % dos doentes no grupo do placebo. Nos doentes hipertensos diabéticos com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente, ocorreu hipercaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) em 46,3 % dos doentes no grupo do irbesartan e em 26,3 % dos doentes no grupo do placebo.  
Frequentes: nos indivíduos tratados com irbesartan foram frequentemente observados (1,7%) aumentos significativos na creatina quinase plasmática. Nenhum destes aumentos foi associado com acontecimentos musculosqueléticos clínicos identificáveis. Foi observada uma diminuição na hemoglobina\*, que não foi clinicamente relevante, em 1,7 % dos doentes hipertensos com doença renal diabética avançada tratados com irbesartan.

### População pediátrica

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

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação: o irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (tipo AT<sub>1</sub>), seletivo, de administração oral. Prevê-se que bloquee todas as ações da angiotensina-II que são mediadas pelo recetor AT<sub>1</sub>, independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo seletivo dos recetores da angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) 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 Aprovel 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 Aprovel não é influenciada pela idade ou pelo sexo. Tal como se verifica com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, os doentes hipertensos de raça negra têm

nitidamente uma resposta inferior à monoterapia com irbesartan. Quando o irbesartan é administrado concomitantemente com uma dose baixa de hidroclorotiazida (ex.12,5 mg por dia), a resposta anti-hipertensiva é semelhante nos doentes negros e não-negros.

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

#### População pediátrica

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

#### Hipertensão e diabetes do tipo 2 com doença renal

O "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra que o irbesartan diminui a progressão da doença renal em doentes com insuficiência renal crónica e proteinúria evidente. O IDNT foi um ensaio em dupla ocultação, controlado, que comparou Aprovel, 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 Aprovel 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 Aprovel, 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 excluirem. 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 Aprovel na progressão para proteinúria clínica evidente (taxa de excreção urinária da albumina  $>$  300 mg/dia, e um aumento de, pelo menos, 30% do basal na taxa de excreção urinária da albumina). O objetivo pré-definido para pressão sanguínea era  $\leq$  135/85 mm Hg. De acordo com as necessidades, foram adicionados outros fármacos anti-hipertensivos (excluindo inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II e bloqueadores do cálcio dihidropiridinas) para atingir a pressão sanguínea pré-definida. Apesar da pressão sanguínea ter sido atingida em todos os grupos de tratamento, poucos indivíduos no grupo de 300 mg de irbesartan (5,2%) em relação ao placebo (14,9%), ou no grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) atingiram o *endpoint* para proteinúria evidente, demonstrando uma redução de 70% no risco relativo versus placebo ( $p = 0,0004$ ) para a dose mais elevada. Não foi observada uma melhoria associada na taxa de filtração glomerular durante os primeiros três meses de tratamento. A diminuição na progressão para proteinúria clínica foi evidente logo aos três meses e continuou durante o período de 2 anos. A regressão à normoalbuminúria ( $<$  30 mg/dia) foi mais frequente no grupo de 300 mg de Aprovel (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 precoceamente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

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

### Distribuição

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

#### Biotransformação

Após a administração oral e intravenosa do irbesartan marcado com  $^{14}\text{C}$ , 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.

#### Linearidade / não linearidade

O irbesartan apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose para a gama de doses de 10 a 600 mg. Foi observado um aumento menos proporcional na absorção oral com doses superiores a 600 mg (duas vezes a dose máxima recomendada); o mecanismo para este efeito é desconhecido. As concentrações plasmáticas máximas obtêm-se ao fim de 1,5 a 2 horas após a administração oral. A depuração total e a depuração renal são de 157-176 ml/min e de 3-3,5 ml/min, 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  $C_{\max}$  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 na população idosa.

#### Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou IV do irbesartan marcado com  $^{14}\text{C}$ , 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.

#### 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 ( $\geq 250$  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 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 radioactivamente 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 teratogénicos no rato e no coelho.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

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

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagem de 14 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 30 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 56 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 84 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 90 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 98 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC/Alumínio.  
Embalagem de 56 x 1 comprimido revestido por película em blisters destacáveis para dose unitária de PVC/PVDC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/97/046/026-030  
EU/1/97/046/033  
EU/1/97/046/036  
EU/1/97/046/039

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

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 27 agosto 1997

Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 27 agosto 2007

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

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

Sanofi Winthrop Industrie  
1 rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex  
França

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2  
França

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPSs)**

Os requisitos para submissão de RPSs para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE, e qualquer atualização subsequente publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES EM RELAÇÃO À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

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

Aprovel 75 mg comprimidos  
irbesartan

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

Cada comprimido contém: 75 mg de irbesartan

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
56 x 1 comprimidos  
98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

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

EU/1/97/046/010 - 14 comprimidos  
EU/1/97/046/001 - 28 comprimidos  
EU/1/97/046/002 - 56 comprimidos  
EU/1/97/046/013 - 56 x 1 comprimidos  
EU/1/97/046/003 - 98 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Aprovel 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aprovel 75 mg comprimidos  
irbesartan

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

14 - 28 - 56 - 98 comprimidos:

Seg  
Ter  
Qua  
Qui  
Sex  
Sáb  
Dom

56 x 1 comprimidos:

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

Aprovel 150 mg comprimidos  
irbesartan

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

Cada comprimido contém: 150 mg de irbesartan

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
56 x 1 comprimidos  
98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

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

EU/1/97/046/011 - 14 comprimidos  
EU/1/97/046/004 - 28 comprimidos  
EU/1/97/046/005 - 56 comprimidos  
EU/1/97/046/014 - 56 x 1 comprimidos  
EU/1/97/046/006 - 98 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Aprovel 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aprovel 150 mg comprimidos  
irbesartan

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

14 - 28 - 56 - 98 comprimidos:

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

56 x 1 comprimidos:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aprovel 300 mg comprimidos  
irbesartan

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

Cada comprimido contém: 300 mg de irbesartan

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
56 x 1 comprimidos  
98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

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

EU/1/97/046/012 - 14 comprimidos  
EU/1/97/046/007 - 28 comprimidos  
EU/1/97/046/008 - 56 comprimidos  
EU/1/97/046/015 - 56 x 1 comprimidos  
EU/1/97/046/009 - 98 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Aprovel 300 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aprovel 300 mg comprimidos  
irbesartan

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

14 - 28 - 56 - 98 comprimidos:

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

56 x 1 comprimidos:

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

Aprovel 75 mg comprimidos revestidos por película  
irbesartan

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

Cada comprimido contém: 75 mg de irbesartan

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
56 comprimidos  
56 x 1 comprimidos  
84 comprimidos  
90 comprimidos  
98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

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

EU/1/97/046/016 - 14 comprimidos  
EU/1/97/046/017 - 28 comprimidos  
EU/1/97/046/034 - 30 comprimidos  
EU/1/97/046/018 - 56 comprimidos  
EU/1/97/046/019 - 56 x 1 comprimidos  
EU/1/97/046/031 - 84 comprimidos  
EU/1/97/046/037 - 90 comprimidos  
EU/1/97/046/020 - 98 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Aprovel 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

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

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aprovel 75 mg comprimidos  
irbesartan

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimidos:

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

30 - 56 x 1 - 90 comprimidos:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aprovel 150 mg comprimidos revestidos por película  
irbesartan

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

Cada comprimido contém: 150 mg de irbesartan

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
56 comprimidos  
56 x 1 comprimidos  
84 comprimidos  
90 comprimidos  
98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

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

EU/1/97/046/021 - 14 comprimidos  
EU/1/97/046/022 - 28 comprimidos  
EU/1/97/046/035 - 30 comprimidos  
EU/1/97/046/023 - 56 comprimidos  
EU/1/97/046/024 - 56 x 1 comprimidos  
EU/1/97/046/032 - 84 comprimidos  
EU/1/97/046/038 - 90 comprimidos  
EU/1/97/046/025 - 98 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Aprovel 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

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

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aprovel 150 mg comprimidos  
irbesartan

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimidos:

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

30 - 56 x 1 - 90 comprimidos:

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

Aprovel 300 mg comprimidos revestidos por película  
irbesartan

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

Cada comprimido contém: 300 mg de irbesartan

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
56 comprimidos  
56 x 1 comprimidos  
84 comprimidos  
90 comprimidos  
98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

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

EU/1/97/046/026 - 14 comprimidos  
EU/1/97/046/027 - 28 comprimidos  
EU/1/97/046/036 - 30 comprimidos  
EU/1/97/046/028 - 56 comprimidos  
EU/1/97/046/029 - 56 x 1 comprimidos  
EU/1/97/046/033 - 84 comprimidos  
EU/1/97/046/039 - 90 comprimidos  
EU/1/97/046/030 - 98 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Aprovel 300 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

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

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aprovel 300 mg comprimidos  
irbesartan

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimidos:

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

30 - 56 x 1 - 90 comprimidos:

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

Aprovel 75 mg comprimidos

irbesartan

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

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

### **1. O que é Aprovel e para que é utilizado**

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

Aprovel é usado em doentes adultos

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

### **2. O que precisa de saber antes de tomar Aprovel**

#### **Não tome Aprovel**

- se tem **alergia** ao irbesartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Aprovel no início da gravidez - ver secção Gravidez)
- se tem **diabetes ou função renal diminuída** e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Aprovel e se **alguma das seguintes situações se aplicar a si:**

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

- se desenvolver **baixos níveis de açúcar no sangue** (os sintomas podem incluir sudação, fraqueza, fome, tonturas, tremores, dor de cabeça, rubor ou palidez, dormência, batimento cardíaco acelerado e palpitante), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes.
- se vai ser **submetido a uma operação** (cirurgia) ou se **lhe vão ser administrados anestésicos**
  - se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
    - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
    - aliscireno

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

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

Ver também a informação sob o título “Não tome Aprovel”

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Aprovel não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

#### **Crianças e adolescentes**

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

#### **Outros medicamentos e Aprovel**

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

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

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Aprovel” e “Advertências e precauções”).

#### **Poderá necessitar de fazer algumas verificações ao sangue caso tome:**

- suplementos de potássio
- substitutos de sal contendo potássio
- medicamentos poupadões de potássio (como sejam alguns diuréticos)
- medicamentos contendo lítio
- repaglinida (medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue)

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

#### **Aprovel com alimentos e bebidas**

Aprovel pode ser tomado com ou sem alimentos.

## **Gravidez e amamentação**

### **Gravidez**

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselha-la-á a interromper Aprovel antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Aprovel. Aprovel não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

### **Amamentação**

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Aprovel não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Aprovel afete a sua capacidade de conduzir e usar máquinas. Contudo, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento da hipertensão. Se sentir estes efeitos, fale com o seu médico antes de tentar conduzir ou utilizar máquinas.

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

**Aprovel contém sódio.** Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

## **3. Como tomar Aprovel**

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

### **Modo de administração**

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

#### **▪ Doentes com pressão arterial elevada**

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

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

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

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

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

### **Utilização em crianças e adolescentes**

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

### **Se tomar mais Aprovel do que deveria**

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

### **Caso se tenha esquecido de tomar Aprové**

Se, accidentalmente, não tomar uma dose diária, tome a dose seguinte como planeado. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns destes efeitos podem ser graves e requerer cuidados médicos.

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

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

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

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

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): se tiver pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins, as análises ao sangue podem mostrar níveis de potássio aumentados.
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): tonturas, mal-estar/vómitos, fadiga e as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (enzima creatina cinase) aumentados. Em doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins foram também notificados tonturas quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, pressão arterial baixa quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, dor nas articulações ou músculos e níveis de uma proteína nos glóbulos vermelhos (hemoglobina) diminuídos.
- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): ritmo cardíaco rápido, rubor (vermelhidão), tosse, diarreia, indigestão/pirose (azia), disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual) e dor torácica.
- Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas): angioedema intestinal: um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia

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

#### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Aprovel

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

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

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Aprovel

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

### Qual o aspetto de Aprovel e conteúdo da embalagem

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

### Fabricante

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - França

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - França

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

**België/Belgique/Belgien**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**  
Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**  
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**  
Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**  
sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**  
Sanofi Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**  
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**  
Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**  
Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Italia**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536389

**Kύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Aprovel 150 mg comprimidos irbesartan

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Aprovel e para que é utilizado**

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

Aprovel é usado em doentes adultos

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

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Aprovel**

##### **Não tome Aprovel**

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

**se tem diabetes mellitus ou função renal** diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Aprovel e **se alguma das seguintes situações se aplicar a si:**

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

- se receber Aprovel para **doença nos rins diabética**. Neste caso, o seu médico pode efetuar-lhe análises ao sangue com regularidade, especialmente para medir os níveis sanguíneos de potássio em caso de insuficiência dos rins
- se desenvolver **baixos níveis de açúcar no sangue** (os sintomas podem incluir sudação, fraqueza, fome, tonturas, tremores, dor de cabeça, rubor ou palidez, dormência, batimento cardíaco acelerado e palpante), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes. Se vai ser **submetido a uma operação** (cirurgia) ou se **Ihe vão ser administrados anestésicos**
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
  - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
  - aliscireno

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

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

Ver também a informação sob o título “Não tome Aprovel”

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Aprovel não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

### **Crianças e adolescentes**

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

### **Outros medicamentos e Aprovel**

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

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

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Aprovel” e “Advertências e precauções”).

### **Poderá necessitar de fazer algumas verificações ao sangue caso tome:**

- suplementos de potássio
- substitutos de sal contendo potássio
- medicamentos poupadões de potássio (como sejam alguns diuréticos)
- medicamentos contendo lítio
- repaglinida (medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue)

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

### **Aprovel com alimentos e bebidas**

Aprovel pode ser tomado com ou sem alimentos.

## **Gravidez e amamentação**

### **Gravidez**

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselha-la-á a interromper Aprovel antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Aprovel. Aprovel não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

### **Amamentação**

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Aprovel não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Aprovel afete a sua capacidade de conduzir e usar máquinas. Contudo, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento da hipertensão. Se sentir estes efeitos, fale com o seu médico antes de tentar conduzir ou utilizar máquinas.

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

**Aprovel contém sódio.** Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

## **3. Como tomar Aprovel**

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

### **Modo de administração**

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

#### **▪ Doentes com pressão arterial elevada**

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

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

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

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

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

### **Utilização em crianças e adolescentes**

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

### **Se tomar mais Aprovel do que deveria**

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

### **Caso se tenha esquecido de tomar Aprovel**

Se, accidentalmente, não tomar uma dose diária, tome a dose seguinte como planeado. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns destes efeitos podem ser graves e requerer cuidados médicos.

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

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

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

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

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): se tiver pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins, as análises ao sangue podem mostrar níveis de potássio aumentados.
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): tonturas, mal-estar/vómitos, fadiga e as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (enzima creatina cinase) aumentados. Em doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins foram também notificados tonturas quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, pressão arterial baixa quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, dor nas articulações ou músculos e níveis de uma proteína nos glóbulos vermelhos (hemoglobina) diminuídos.
- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): ritmo cardíaco rápido, rubor (vermelhidão), tosse, diarreia, indigestão/pirose (azia), disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual) e dor torácica.
- Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas): angioedema intestinal: um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia

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

#### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Aprovel

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

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

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Aprovel

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

### Qual o aspetto de Aprovel e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Aprovel 150 mg são de cor branca a esbranquiçada, biconvexos, de forma oval, com um coração marcado numa das faces e o número 2772 gravado na outra face.

Os comprimidos de Aprovel a 150 mg são fornecidos em embalagens de 14, 28, 56 ou 98 comprimidos acondicionados em blister. Estão também disponíveis, para uso hospitalar, embalagens de 56 x 1 comprimido em blister para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

### Fabricante

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - França

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - França

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

**België/Belgique/Belgien**  
sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**  
Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**  
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**  
sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi S.r.l..  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**  
Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**  
sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**  
Sanofi Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**  
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**  
Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
Sanofi S.r.l.Tel: 800 536389

**Kύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Slovenská republika**  
Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Aprovel 300 mg comprimidos irbesartan

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

**Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.**

- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Aprovel e para que é utilizado**

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

Aprovel é usado em doentes adultos

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

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar aprovel**

##### **Não tome Aprovel**

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

**se tem diabetes ou função renal** diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Aprovel e **se alguma das seguintes situações se aplicar a si:**

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

- se receber Aprovel para **doença nos rins diabética**. Neste caso, o seu médico pode efetuar-lhe análises ao sangue com regularidade, especialmente para medir os níveis sanguíneos de potássio em caso de insuficiência dos rins
- se desenvolver **baixos níveis de açúcar no sangue** (os sintomas podem incluir sudação, fraqueza, fome, tonturas, tremores, dor de cabeça, rubor ou palidez, dormência, batimento cardíaco acelerado e palpante), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetesse vai ser **submetido a uma operação** (cirurgia) ou se **Ihe vão ser administrados anestésicos**
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
  - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
  - aliscireno

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

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

Ver também a informação sob o título “Não tome Aprovel”

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Aprovel não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

### **Crianças e adolescentes**

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

### **Outros medicamentos e Aprovel**

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

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

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Aprovel” e “Advertências e precauções”).

### **Poderá necessitar de fazer algumas verificações ao sangue caso tome:**

- suplementos de potássio
- substitutos de sal contendo potássio
- medicamentos poupadões de potássio (como sejam alguns diuréticos)
- medicamentos contendo lítio
- repaglinida (medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue)

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

### **Aprovel com alimentos e bebidas**

Aprovel pode ser tomado com ou sem alimentos.

## **Gravidez e amamentação**

### **Gravidez**

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselha-la-á a interromper Aprovel antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Aprovel. Aprovel não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

### **Amamentação**

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Aprovel não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Aprovel afete a sua capacidade de conduzir e usar máquinas. Contudo, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento da hipertensão. Se sentir estes efeitos, fale com o seu médico antes de tentar conduzir ou utilizar máquinas.

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

**Aprovel contém sódio.** Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

## **3. Como tomar Aprovel**

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

### **Modo de administração**

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

#### **▪ Doentes com pressão arterial elevada**

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

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

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

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

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

### **Utilização em crianças e adolescentes**

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

### **Se tomar mais Aprovel do que deveria**

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

## **Caso se tenha esquecido de tomar Aprovel**

Se, accidentalmente, não tomar uma dose diária, tome a dose seguinte como planeado. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns destes efeitos podem ser graves e requerer cuidados médicos.

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

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

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

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

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): se tiver pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins, as análises ao sangue podem mostrar níveis de potássio aumentados.
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): tonturas, mal estar/vómitos, fadiga e as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (enzima creatina cinase) aumentados. Em doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins foram também notificados tonturas quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, pressão arterial baixa quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, dor nas articulações ou músculos e níveis de uma proteína nos glóbulos vermelhos (hemoglobina) diminuídos.
- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): ritmo cardíaco rápido, rubor (vermelhidão), tosse, diarreia, indigestão/pirose (azia), disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual) e dor torácica.
- Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas): angioedema intestinal: um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia

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

### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Aprovel

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

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

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Aprovel

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

### Qual o aspeto de Aprovel e conteúdo da embalagem

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

### Fabricante

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - França

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - França

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

**België/Belgique/Belgien**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**  
Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**  
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/ASANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi S.r.l..  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**  
Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**  
sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**  
Sanofi Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**  
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**  
Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536389

**Kύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Slovenská republika**  
Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom\_(Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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

**Folheto informativo: informação para o utilizador**  
**Aprovel 75 mg comprimidos revestidos por película**  
irbesartan

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

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

**1. O que é Aprovel e para que é utilizado**

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

Aprovel é usado em doentes adultos

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

**2. O que precisa de saber antes de tomar Aprovel**

**Não tome Aprovel**

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

**se tem diabetes ou função renal** diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial

**Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Aprovel e **se alguma das seguintes situações se aplicar**

**a si:**

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

- se recebe Aprovel para **doença nos rins diabética**. Neste caso, o seu médico pode efetuar-lhe análises ao sangue com regularidade, especialmente para medir os níveis sanguíneos de potássio em caso de insuficiência dos rins
- se desenvolver **baixos níveis de açúcar no sangue** (os sintomas podem incluir sudação, fraqueza, fome, tonturas, tremores, dor de cabeça, rubor ou palidez, dormência, batimento cardíaco acelerado e palpante), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes.
- se vai ser **submetido a uma operação** (cirurgia) ou se **Ihe vão ser administrados anestésicos**
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
  - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes..
  - aliscireno

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

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

Ver também a informação sob o título “Não tome Aprovel”

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Aprovel não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

### **Crianças e adoscentes**

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

### **Outros medicamentos e Aprovel**

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

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

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Aprovel” e “Advertências e precauções”).

### **Poderá necessitar de fazer algumas verificações ao sangue caso tome:**

- suplementos de potássio
- substitutos de sal contendo potássio
- medicamentos poupadões de potássio (como sejam alguns diuréticos)
- medicamentos contendo lítio
- repaglinida (medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue)

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

### **Aprovel com alimentos e bebidas**

Aprovel pode ser tomado com ou sem alimentos.

## **Gravidez e amamentação**

### **Gravidez**

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselha-la-á a interromper Aprovel antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Aprovel. Aprovel não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

### **Amamentação**

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Aprovel não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Aprovel afete a sua capacidade de conduzir e usar máquinas. Contudo, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento da hipertensão. Se sentir estes efeitos, fale com o seu médico antes de tentar conduzir ou utilizar máquinas.

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

**Aprovel contém sódio.** Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

## **3. Como tomar Aprovel**

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

### **Modo de administração**

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

#### **■ Doentes com pressão arterial elevada**

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

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

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

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

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

### **Utilização em crianças e adolescentes**

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

## **Se tomar mais Aprovel do que deveria**

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

## **Caso se tenha esquecido de tomar Aprovel**

Se, accidentalmente, não tomar uma dose diária, tome a dose seguinte como planeado. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns destes efeitos podem ser graves e requerer cuidados médicos.

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

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

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

Pouco frequentes: podem afetar até 1em 100 pessoas

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

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): se tiver pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins, as análises ao sangue podem mostrar níveis de potássio aumentados.
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): tonturas, mal estar/vómitos, fadiga e as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (enzima creatina cinase) aumentados. Em doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins foram também notificados tonturas quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, pressão arterial baixa quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, dor nas articulações ou músculos e níveis de uma proteína nos glóbulos vermelhos (hemoglobina) diminuídos.
- Pouco frequentes (podem afetar até 1em 100 pessoas): ritmo cardíaco rápido, rubor (vermelhidão), tosse, diarreia, indigestão/pirose (azia), disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual) e dor torácica.
- Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas): angioedema intestinal: um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia

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

## Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Aprovel

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

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

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Aprovel

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

### Qual o aspetto de Aprovel e conteúdo da embalagem

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

### Fabricante

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - França

**SANOFI WINTHROP INDUSTRIE**  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - França

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

**België/Belgique/Belgien**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**  
Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**  
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi S. r.l..  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**  
Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**  
sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**  
Sanofi Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**  
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.

Tηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

**România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom\_(Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**  
**Aprovel 150 mg comprimidos revestidos por película**  
irbesartan

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

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

**1. O que é Aprovel e para que é utilizado**

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

Aprovel é usado em doentes adultos

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

**2. O que precisa de saber antes de tomar aprovel**

**Não tome Aprovel**

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

**se tem diabetes ou função renal** diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial

**Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Aprovel e **se alguma das seguintes situações se aplicar**

**a si:**

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

- se recebe Aprovel para **doença nos rins diabética**. Neste caso, o seu médico pode efetuar-lhe análises ao sangue com regularidade, especialmente para medir os níveis sanguíneos de potássio em caso de insuficiência dos rins
- se desenvolver **baixos níveis de açúcar no sangue** (os sintomas podem incluir sudação, fraqueza, fome, tonturas, tremores, dor de cabeça, rubor ou palidez, dormência, batimento cardíaco acelerado e palpante), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes.
- se vai ser **submetido a uma operação** (cirurgia) ou se **Ihe vão ser administrados anestésicos**
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
  - -um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
  - aliscireno

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

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

Ver também a informação sob o título “Não tome Aprovel”

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Aprovel não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

### **Crianças e adolescentes**

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

### **Outros medicamentos e Aprovel**

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

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

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Aprovel” e “Advertências e precauções”).

### **Poderá necessitar de fazer algumas verificações ao sangue caso tome:**

- suplementos de potássio
- substitutos de sal contendo potássio
- medicamentos poupadões de potássio (como sejam alguns diuréticos)
- medicamentos contendo lítio
- repaglinida (medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue)

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

### **Aprovel com alimentos e bebidas**

Aprovel pode ser tomado com ou sem alimentos.

## **Gravidez e amamentação**

### **Gravidez**

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselha-la-á a interromper Aprovel antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Aprovel. Aprovel não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

### **Amamentação**

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Aprovel não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Aprovel afete a sua capacidade de conduzir e usar máquinas. Contudo, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento da hipertensão. Se sentir estes efeitos, fale com o seu médico antes de tentar conduzir ou utilizar máquinas.

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

**Aprovel contém sódio.** Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

## **3. Como tomar Aprovel**

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

### **Modo de administração**

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

#### **▪ Doentes com pressão arterial elevada**

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

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

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

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

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

### **Utilização em crianças e adolescentes**

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

### **Se tomar mais Aprovel do que deveria**

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

## **Caso se tenha esquecido de tomar Aprovel**

Se, accidentalmente, não tomar uma dose diária, tome a dose seguinte como planeado. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns destes efeitos podem ser graves e requerer cuidados médicos.

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

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

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

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

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): se tiver pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins, as análises ao sangue podem mostrar níveis de potássio aumentados.
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): tonturas, mal estar/vómitos, fadiga e as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (enzima creatina cinase) aumentados. Em doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins foram também notificados tonturas quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, pressão arterial baixa quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, dor nas articulações ou músculos e níveis de uma proteína nos glóbulos vermelhos (hemoglobina) diminuídos.
- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): ritmo cardíaco rápido, rubor (vermelhidão), tosse, diarreia, indigestão/pirose (azia), disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual) e dor torácica.
- Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas): angioedema intestinal: um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia

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

### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Aprovel

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

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

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Aprovel

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

### Qual o aspetto de Aprovel e conteúdo da embalagem

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail

94250 Gentilly  
França

### Fabricante

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - França

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - França

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

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

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l..

Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536389

**Kύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Slovenská republika**  
Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**  
**Aprovel 300 mg comprimidos revestidos por película**  
irbesartan

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

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

**1. O que é Aprovel e para que é utilizado**

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

Aprovel é usado em doentes adultos

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

**2. O que precisa de saber antes de tomar Aprovel**

**Não tome Aprovel**

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

**se tem diabetes ou função renal** diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial

**Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Aprovel e **se alguma das seguintes situações se aplicar**

**a si:**

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

- se recebe Aprovel para **doença nos rins diabética**. Neste caso, o seu médico pode efetuar-lhe análises ao sangue com regularidade, especialmente para medir os níveis sanguíneos de potássio em caso de insuficiência dos rins
- se desenvolver **baixos níveis de açúcar no sangue** (os sintomas podem incluir sudação, fraqueza, fome, tonturas, tremores, dor de cabeça, rubor ou palidez, dormência, batimento cardíaco acelerado e palpante), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes
- se vai ser **submetido a uma operação** (cirurgia) ou se **Ihe vão ser administrados anestésicos**
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
  - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes
  - aliscireno

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

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

Ver também a informação sob o título “Não tome Aprovel”

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Aprovel não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

### **Crianças e adolescentes**

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

### **Outros medicamentos e Aprovel**

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

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

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Aprovel” e “Advertências e precauções”).

### **Poderá necessitar de fazer algumas verificações ao sangue caso tome:**

- suplementos de potássio
- substitutos de sal contendo potássio
- medicamentos poupadões de potássio (como sejam alguns diuréticos)
- medicamentos contendo lítio
- repaglinida (medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue)

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

### **Aprovel com alimentos e bebidas**

Aprovel pode ser tomado com ou sem alimentos.

## **Gravidez e amamentação**

### **Gravidez**

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselha-la-á a interromper Aprovel antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Aprovel. Aprovel não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

### **Amamentação**

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Aprovel não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Aprovel afete a sua capacidade de conduzir e usar máquinas. Contudo, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento da hipertensão. Se sentir estes efeitos, fale com o seu médico antes de tentar conduzir ou utilizar máquinas.

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

**Aprovel contém sódio.** Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

## **3. Como tomar Aprovel**

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

### **Modo de administração**

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

#### **▪ Doentes com pressão arterial elevada**

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

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

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

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

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

### **Utilização em crianças e adolescentes**

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

### **Se tomar mais Aprovel do que deveria**

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

## **Caso se tenha esquecido de tomar Aprovel**

Se, accidentalmente, não tomar uma dose diária, tome a dose seguinte como planeado. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns destes efeitos podem ser graves e requerer cuidados médicos.

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

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

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

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

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): se tiver pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins, as análises ao sangue podem mostrar níveis de potássio aumentados.
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): tonturas, mal estar/vómitos, fadiga e as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (enzima creatina cinase) aumentados. Em doentes com pressão arterial elevada e diabetes do tipo 2 com doença nos rins foram também notificados tonturas quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, pressão arterial baixa quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição de pé, dor nas articulações ou músculos e níveis de uma proteína nos glóbulos vermelhos (hemoglobina) diminuídos.
- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): ritmo cardíaco rápido, rubor (vermelhidão), tosse, diarreia, indigestão/pirose (azia), disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual) e dor torácica.
- Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas): angioedema intestinal: um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia

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

### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Aprovel

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

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

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Aprovel

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

### Qual o aspeto de Aprovel e conteúdo da embalagem

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

### Fabricante

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - França

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - França

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

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

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi- Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

**Italia**  
Sanofi S.r.l..  
Tel: 800 536389

**Kύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom\_(Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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