

APROVEL[®]

(irbesartana)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

150mg e 300mg

APROVEL®

irbesartana

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 150 mg: embalagem com 30.

Comprimidos revestidos 300 mg: embalagem com 30.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

APROVEL 150 mg:

Cada comprimido revestido contém 150 mg de irbesartana.

Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, cera de carnaúba, dióxido de titânio e macrogol 3000.

APROVEL 300 mg:

Cada comprimido revestido contém 300 mg de irbesartana.

Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, cera de carnaúba, dióxido de titânio e macrogol 3000.

1. INDICAÇÕES

APROVEL é indicado para o tratamento da hipertensão. Pode ser usado isoladamente ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos (ex.: diuréticos tiazídicos, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos e agentes bloqueadores dos canais de cálcio de longa duração).

APROVEL é indicado para o tratamento da doença renal em pacientes com hipertensão e diabetes tipo 2.

Nessa população, APROVEL reduz a taxa de progressão da nefropatia conforme medida pela ocorrência da duplicação de creatinina sérica e doença renal em estágio final (necessidade de diálise ou transplante renal).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hipertensão

Estudos para avaliação de dose em 560 pacientes demonstraram que uma dose diária de 100 a 300 mg de irbesartana produziu reduções clinicamente significativas na pressão arterial sistólica (PAS) e na pressão arterial diastólica (PAD), com variações corrigidas para o placebo da ordem de 3,1 a 6,1 mmHg. Normalização da PAD para 90 mmHg ou menos foi observada em 40% daqueles com 100 a 200 mg diários e 60% daqueles tratados com 300 mg diários.

Doses iniciais de 150 mg de irbesartana com titulação para 300 mg foram consideradas como apresentando eficácia e segurança ótimas durante estudos de titulação de doses controlados com placebo envolvendo mais de 300 pacientes. A fase de inclusão com placebo estabeleceu uma PAD sentado entre 95 a 110 mmHg. Os pacientes foram randomizados para placebo, irbesartana 75 ou 150 mg inicialmente. Após 6 semanas, pacientes com PAD sentado maior que 90 mmHg tiveram as doses dobradas até o final das 12 semanas do estudo. Foi usado um esfigmomanômetro com manguito padrão. Os resultados são sumarizados abaixo (Guthrie et al, 1998):

PARÂMETRO	2 semanas	6 semanas	12 semanas
Normalização (PAD \geq 90 mmHg)			
Placebo	--	10%	24%
Grupo 75/150 mg	--	36%	38%
Grupo 150/300 mg	--	43%	53%
Varição do basal PAD (-mmHg)			
Placebo	-3,4	-2,4	-4,2
Grupo 75/150 mg	-7,0	-7,4	-8,3
Grupo 150/300 mg	-7,6	-8,3	-10,5

Hipertensão e Doença Renal Diabética Tipo 2

O Estudo com irbesartana na Nefropatia Diabética (IDNT) foi um estudo de morbidade e mortalidade comparando APROVEL, anlodipino e placebo, multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego. Em 1715 pacientes hipertensos com Diabetes tipo 2 (proteinúria \geq 900 mg/dia e creatinina sérica 1,0 – 3,0 mg/dL) foram avaliados os efeitos em longo prazo (média de 2,6 anos) de APROVEL na progressão da doença renal e mortalidade por qualquer causa. Além disso, como desfecho secundário, o efeito de APROVEL no risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais foi avaliado. Os pacientes foram randomizados para receber irbesartana 75 mg, anlodipino 2,5 mg ou placebo uma vez ao dia. Os medicamentos foram titulados para uma dose de manutenção de 300 mg de APROVEL, 10 mg de anlodipino ou placebo, conforme tolerado pelo paciente. APROVEL demonstrou uma redução no risco relativo de 20% no desfecho primário

composto (primeira ocorrência de qualquer uma das seguintes: duplicação da creatinina sérica, doença renal em estágio final ou mortalidade por qualquer causa) comparado ao placebo ($p=0,024$) e uma redução no risco relativo de 23% comparado ao anlodipino ($p=0,006$). Pressões arteriais semelhantes foram alcançadas nos grupos APROVEL e anlodipino. Não houve diferença significativa na avaliação dos eventos cardiovasculares fatais e não fatais (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, hospitalização por insuficiência cardíaca, seqüela neurológica permanente atribuída a AVE ou amputação acima do tornozelo) entre os três grupos de tratamento (Lewis JE, et al, 2001)

Os efeitos de irbesartana sobre eventos renais não foram uniformes em todos os subgrupos: eles pareceram menos favoráveis em mulheres e indivíduos de raças não brancas. As análises de subgrupos são difíceis de interpretar e não se sabe se estas informações representam diferenças verdadeiras ou se são apenas efeitos do acaso.

O Estudo dos Efeitos da Irbesartana na Microalbuminúria em Pacientes Hipertensos com Diabetes Mellitus tipo 2 (Effects of Irbesartan on MicroAlbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus - IRMA 2) foi multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, avaliou morbidade e foi conduzido em 590 pacientes hipertensos com Diabetes tipo 2, microalbuminúria (20-200 mcg/min; 30-300mg/dia) e função renal normal (creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dL em homens e $\leq 1,1$ mg/dL em mulheres). O estudo examinou como desfecho primário os efeitos em longo prazo (2 anos) de APROVEL na progressão para proteinúria clínica franca (taxa de excreção da albumina urinária [TEA] > 200 mcg/min [>300 mg/dia] e um aumento na TEA de no mínimo 30% do basal). Além disso, após um e dois anos de tratamento, o efeito de APROVEL foi avaliado na variação da TEA após uma noite e na variação do clearance de creatinina de 24 horas. APROVEL 300 mg demonstrou uma redução de risco relativa de 70% no desenvolvimento de proteinúria clínica (franca) comparado ao placebo ($p=0,0004$). APROVEL 150 mg demonstrou uma redução do risco relativo de 39% no desenvolvimento de proteinúria comparado ao placebo ($p=0,085$). O retardo na progressão para proteinúria clínica (franca) foi evidente precocemente aos três meses de tratamento e continuou ao longo do período de 2 anos. O declínio do clearance da creatinina de 24 horas não diferiu significativamente entre os três grupos. Regressão para normoalbuminúria (< 20 mcg/min; < 30 mg/dia) foi mais frequente no grupo APROVEL 300 mg (34%) que no grupo placebo (21%) (Parving HH, et al, 2001).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Guthrie R, Saini R, Herman T, et al: Efficacy and tolerability of irbesartan, an angiotensin II receptor antagonist, in primary hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-titration study. Clin Drug Invest 1998; 15:217-227.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes; the Collaborative Study Group. N Engl J Med 2001a; 345(12):851-860.

Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes; the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. N Engl J Med 2001; 345:870-878.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

APROVEL é um antagonista não-peptídico dos receptores da angiotensina II (subtipo AT_1).

Mecanismo de Ação

A irbesartana é um antagonista específico irreversível dos receptores da angiotensina II (subtipo AT_1). A angiotensina II é um componente importante do sistema renina-angiotensina e está envolvida na fisiopatologia da hipertensão e na homeostase do sódio. A irbesartana não necessita ser ativada metabolicamente.

A irbesartana bloqueia os potentes efeitos da angiotensina II de vasoconstrição e secreção de aldosterona pelo antagonismo seletivo dos receptores da angiotensina II (subtipo AT_1) localizados nas células da musculatura lisa vascular e no córtex adrenal. Não possui atividade agonista no receptor AT_1 e apresenta afinidade muito maior (mais de 8.500 vezes) pelo receptor AT_1 do que pelo receptor AT_2 (um receptor que não demonstrou estar associado com a homeostase cardiovascular).

A irbesartana não inibe enzimas envolvidas no sistema renina-angiotensina (isto é, renina, enzima conversora da angiotensina [ECA]) ou afeta outros receptores hormonais ou canais iônicos envolvidos na regulação cardiovascular da pressão arterial e homeostase do sódio. O bloqueio da irbesartana nos receptores AT_1 interrompe a retroalimentação do sistema renina-angiotensina, resultando na elevação dos níveis da renina plasmática e da angiotensina II. A concentração plasmática da aldosterona decresce com a administração da irbesartana; no entanto, os níveis de potássio sérico não são significativamente afetados (aumento médio $< 0,1$ mEq/L) nas doses recomendadas. A irbesartana não tem nenhum efeito relevante sobre triglicérides séricos, colesterol ou glicemia. Também não possui efeito sobre o ácido úrico sérico ou a excreção do ácido úrico urinário.

Tempo médio de início de ação

O efeito anti-hipertensivo da irbesartana é perceptível após a primeira dose, evidenciando-se substancialmente em 1-2 semanas, e o efeito máximo ocorre após 4-6 semanas. Em estudos de longa duração, o efeito da irbesartana foi mantido durante até um ano.

Propriedades Farmacodinâmicas

Doses únicas diárias de até 900 mg proporcionam decréscimos da pressão arterial relacionados à dose. Doses únicas diárias de 150-300 mg reduziram a pressão arterial nas posições supina e sentada (24 horas após a administração) em uma média de 8-13/5-8 mmHg (sistólica/diastólica) acima daquela associada ao placebo. Os efeitos no vale são 60% - 70% das respostas nos picos diastólico e sistólico correspondentes. O efeito ótimo sobre a pressão arterial em 24 horas é alcançado com dose única diária.

A extensão da redução da pressão arterial é a mesma tanto na posição supina como em pé. Não são frequentes os efeitos ortostáticos, mas, assim como com inibidores da ECA, estes efeitos podem ocorrer em pacientes com sódio e/ou volume depletados.

Os efeitos anti-hipertensivos da irbesartana e dos diuréticos tiazídicos são aditivos. Em pacientes que não forem adequadamente controlados somente com a irbesartana, a adição de baixa dose de hidroclorotiazida (12,5 mg) à irbesartana em dose única diária resulta em redução adicional da pressão arterial ajustada pelo placebo de 7-10/3-6 mmHg (sistólica/diastólica).

A eficácia da irbesartana não é influenciada pela idade ou sexo. Assim como com outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina, pacientes de raça negra têm resposta notavelmente menor à monoterapia com a irbesartana. Quando a irbesartana for administrada concomitantemente com baixa dose de hidroclorotiazida (12,5 mg diários), a resposta anti-hipertensiva dos pacientes de raça negra se aproximará da dos pacientes de raça branca.

Após a retirada da irbesartana, a pressão arterial retorna gradualmente ao valor basal. Não se observou hipertensão rebote.

Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção

A irbesartana é um agente ativo de administração oral e não requer biotransformação para a sua forma ativa. Após a administração oral, a irbesartana é rápida e completamente absorvida. A biodisponibilidade oral da irbesartana é de 60%-80%. A alimentação não afeta a biodisponibilidade. A concentração plasmática máxima ocorre 1,5 hora a 2 horas após a administração oral.

- Distribuição

A irbesartana liga-se às proteínas plasmáticas a uma taxa de aproximadamente 96% e não se liga consideravelmente aos componentes celulares do sangue. O volume de distribuição é de 53-93 litros.

- Metabolismo

Após a administração oral ou intravenosa da irbesartana marcada com ^{14}C , 80%-85% da radioatividade circulante no plasma corresponde ao composto inalterado. A irbesartana é metabolizada pelo fígado via conjugação glicurônica e oxidação. O principal metabólito circulante é o conjugado irbesartana- glucuronida (aproximadamente 6%). A irbesartana é oxidada principalmente pelo citocromo P450, isoenzima CYP2C9; a isoenzima CYP3A4 tem efeito desprezível. A irbesartana não é metabolizada pela maior parte das isoenzimas comumente associadas com o metabolismo de fármacos (isto é, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ou CYP2E1), nem induziu ou inibiu substancialmente estas enzimas. A irbesartana também não induz, nem inibe a isoenzima CYP3A4.

- Eliminação

A irbesartana e seus metabólitos são excretados tanto pela via biliar como renal. Cerca de 20% da radioatividade administrada após uma dose oral ou intravenosa de irbesartana marcada com ^{14}C é recuperada na urina e o restante é recuperado nas fezes. Menos de 2% da dose é excretada na urina como irbesartana inalterada.

A meia-vida de eliminação final ($t_{1/2}$) da irbesartana é de 11-15 horas. O clearance corpóreo total da irbesartana administrada por via intravenosa é de 157-176 mL/min, dos quais 3,0-3,5 mL/min é clearance renal. A irbesartana possui farmacocinética linear dentro da faixa terapêutica.

As concentrações plasmáticas de equilíbrio são obtidas dentro de 3 dias após o início do regime de dose única diária. Observou-se um acúmulo limitado (< 20%) no plasma após a repetição de doses únicas diárias.

Propriedades Farmacocinéticas em populações especiais

- Insuficiência Renal: a farmacocinética da irbesartana não se altera significativamente nos pacientes com insuficiência renal (independente do grau) ou sob hemodiálise. A irbesartana não é removida por hemodiálise.

- **Insuficiência Hepática:** a farmacocinética da irbesartana não foi significativamente afetada em pacientes com insuficiência hepática devido à cirrose leve a moderada.

- **Pacientes Idosos:** em idosos (homens e mulheres) de 65 a 80 anos, normotensos e com funções renal e hepática clinicamente normais, a ASC (área sob a curva) e o pico das concentrações plasmáticas ($C_{m\acute{a}x}$) da irbesartana foram aproximadamente 20% a 50% maiores que as observadas nos indivíduos jovens (18 a 40 anos). Independentemente da idade, a meia-vida de eliminação é comparável. Não se observaram diferenças significativas nos efeitos clínicos relacionados à idade.

- **Sexo:** em homens e mulheres com hipertensão observaram-se concentrações plasmáticas mais altas (11%-44%) de irbesartana em mulheres do que em homens, ainda que, após dosagens múltiplas, homens e mulheres não demonstrassem diferenças, tanto em relação à meia-vida como ao acúmulo de fármaco. Não se observaram diferenças clínicas relacionadas ao sexo.

- **Raça:** em indivíduos normotensos de raça negra e branca, os valores da ASC e da meia-vida de eliminação final da irbesartana foram aproximadamente 20%-25% maiores nos indivíduos de raça negra do que nos de raça branca; o pico das concentrações plasmáticas ($C_{m\acute{a}x}$) da irbesartana são essencialmente equivalentes.

Dados de segurança pré-clínico

- Carcinogênese:

Não se observou evidência de carcinogenicidade quando a irbesartana foi administrada em ratos tratados com doses de até 500/ 1.000 mg/kg/dia (machos/fêmeas, respectivamente) e em camundongos que receberam 1.000 mg/kg/dia durante 2 anos. Estas doses forneceram uma exposição sistêmica de 4-25 vezes (ratos) e 4-6 vezes (camundongos) em relação à exposição em humanos recebendo 300 mg/dia.

- Mutagênese

A irbesartana não foi mutagênica em uma série de testes in vitro (teste microbiano AMES, teste de reparo de DNA em hepatócito de rato, ensaio de mutação do gene em células de mamíferos V79). Vários testes de indução de aberrações cromossômicas (in vitro - ensaio de linfócitos humanos; in vivo - estudo de micronúcleo de camundongo) tiveram resultados negativos com a irbesartana.

- Comprometimento da Fertilidade

A fertilidade e o desempenho reprodutivo não foram afetados em estudos com ratos machos e fêmeas mesmo em doses orais de irbesartana que causam alguma toxicidade parenteral (até 650 mg/kg/dia). Não se observaram efeitos significativos no número de corpos lúteos, implantes ou fetos sobreviventes. A irbesartana não afeta a sobrevivência, desenvolvimento ou reprodução da prole.

-Teratogenicidade

Com doses de 50 mg/kg/dia ou maiores, observaram-se efeitos transitórios em fetos de ratos (aumento da cavitação pélvica renal, hidroureter ou edema subcutâneo) que se resolveram após o nascimento. Com doses de 30 mg/kg/dia observaram-se mortalidade materna, aborto e reabsorção fetal prematura em coelhos. Não se observaram efeitos teratogênicos em ratos ou coelhos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

APROVEL é contraindicado em pacientes que são hipersensíveis à irbesartana ou a qualquer outro componente da formulação do produto.

APROVEL não deve ser coadministrado com medicamentos que contenham alisquireno em pacientes com diabetes ou que apresentem insuficiência renal moderada a severa (taxa de filtração glomerular $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

APROVEL também não deve ser coadministrado com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em pacientes com nefropatia diabética.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Hipotensão - Pacientes com Depleção de Volume

APROVEL foi raramente associado com hipotensão em pacientes hipertensos sem outras condições comórbidas. Pode ocorrer hipotensão sintomática, assim como com os inibidores da ECA, em pacientes com depleção de volume/sódio, como por exemplo, em pacientes tratados vigorosamente com diuréticos e/ou restrição de sal ou submetidos à hemodiálise. A depleção de volume e/ou sódio deve ser corrigida antes de se iniciar a terapia com irbesartana, ou o uso de uma dose inicial inferior deve ser considerado.

Morbidade e Mortalidade Fetal/Neonatal

Embora não haja experiência com o uso de APROVEL por mulheres grávidas, foi reportado que a exposição “in utero” aos inibidores da ECA durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez causa danos e morte no feto em desenvolvimento. Então, como para qualquer fármaco que age diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona, APROVEL não deve ser usado durante a gravidez. Se for detectada gravidez durante a terapia, APROVEL deverá ser descontinuado assim que possível. Nos raros casos em que não há alternativa adequada para a terapia com medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina para uma paciente em particular, deve-se informar a mãe sobre o potencial risco para o feto e realizar ultrassonografias periódicas para avaliar o ambiente intra-amniótico.

Gerais

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, podem ser antecipadas as alterações da função renal em indivíduos predispostos. O uso de medicamentos que afetam esse sistema em pacientes cuja função renal depende da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ex., pacientes com insuficiência cardíaca congestiva severa ou pacientes hipertensos com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal), foi associado à oligúria e/ou azotemia progressiva e (raramente) à insuficiência renal aguda e/ou morte. A possibilidade da ocorrência de um efeito similar com o uso de um antagonista dos receptores da angiotensina II, incluindo a irbesartana, não pode ser excluída.

Em pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2 com proteinúria (≥ 900 mg/dia), população esta que tem um alto risco de estenose da artéria renal, nenhum paciente tratado com APROVEL no estudo IDNT (Estudo com irbesartana na Nefropatia Diabética), apresentou uma elevação aguda precoce da creatinina sérica atribuída à estenose da artéria renal (vide “Resultados de Eficácia”).

PRECAUÇÕES

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona

O bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da combinação de APROVEL com inibidores da ECA ou com alisquireno não é recomendado uma vez que existe um aumento do risco de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal comparado com a monoterapia.

O uso de APROVEL em combinação com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus ou com insuficiência renal (taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m²) (vide “Contraindicações” e “Interações Medicamentosas”).

O uso de APROVEL em combinação com inibidores da ECA é contraindicado em pacientes com nefropatia diabética (vide “Contraindicações” e “Interações Medicamentosas”).

O uso de APROVEL em pacientes com psoríase ou histórico de psoríase deve ser cuidadosamente ponderado, pois pode agravar a psoríase.

Gravidez e lactação

- Gravidez

Quando for detectada gravidez, APROVEL deverá ser descontinuado tão logo quanto possível (vide “Advertências: morbidade e mortalidade fetal/neonatal”).

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- Lactação

A irbesartana é excretada no leite de ratas lactantes. Não se sabe se a irbesartana ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Deve-se tomar a decisão sobre a descontinuação da amamentação ou do tratamento, levando-se em conta a importância de APROVEL no tratamento da mãe e o risco potencial para o lactente.

Populações especiais

Pacientes Idosos

Entre os pacientes que receberam irbesartana nos estudos clínicos não se observaram diferenças globais em termos de eficácia ou segurança entre os pacientes idosos (acima de 65 anos) e os pacientes mais jovens. Desta forma, geralmente não é necessária redução de dose em pacientes idosos.

Pacientes Pediátricos

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Pacientes com Depleção Intravascular de Volume: em pacientes com hiponatremia e/ou hipovolemia graves (por exemplo, pacientes tratados vigorosamente com diuréticos ou submetidos à hemodiálise), esta condição deve ser corrigida antes da administração de APROVEL, ou deve-se considerar uma dose inicial mais baixa. Se a pressão arterial não for adequadamente controlada, a dose poderá ser aumentada.

Pacientes com Insuficiência Renal ou Hepática: geralmente não é necessária redução de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada ou renal (independentemente do grau de disfunção).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os efeitos de irbesartana na habilidade de dirigir e operar máquinas não foram estudados, mas, com base nas propriedades farmacodinâmicas, é improvável que a irbesartana afete esta habilidade. Quando o paciente dirigir ou operar máquinas, deve-se levar em consideração que, durante o tratamento da hipertensão, pode ocorrer tontura e cansaço ocasional.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base em estudos in vitro, não se espera que ocorram interações com fármacos cujo metabolismo é dependente das isoenzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 do citocromo P450. A irbesartana é primariamente metabolizada pela CYP2C9, no entanto, durante estudos clínicos de interação medicamentosa, não se observaram interações farmacodinâmicas significativas quando a irbesartana foi coadministrada com a varfarina (fármaco metabolizado pela CYP2C9). A irbesartana não afeta a farmacocinética da digoxina ou da sinvastatina. Os parâmetros farmacocinéticos da irbesartana não são afetados pela coadministração com a nifedipina ou a hidroclorotiazida. A combinação de APROVEL com medicamentos que contenham alisquireno é contraindicada em pacientes com diabetes mellitus ou com insuficiência renal moderada a grave (taxa de filtração glomerular $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) e não é recomendada em outros pacientes (vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções - Precauções”).

Inibidores da ECA: a combinação de APROVEL com inibidores da ECA é contraindicada em pacientes com nefropatia diabética e não é recomendada para os demais pacientes (vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções - Precauções”).

Com base na experiência com a utilização de outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, ou outros medicamentos que podem aumentar o potássio sérico com irbesartana podem levar a aumentos do potássio sérico, às vezes de forma grave e requer um acompanhamento atento do nível de potássio.

Em pacientes idosos, com depleção de volume (incluindo aqueles em tratamento com diuréticos) ou com comprometimento da função renal, a coadministração com AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2, com os antagonistas dos receptores da angiotensina II, incluindo a irbesartana, pode resultar na deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Estes efeitos são geralmente reversíveis. Monitorar a função renal periodicamente em pacientes recebendo irbesartana e tratamento com AINEs. O efeito anti-hipertensivo dos antagonistas dos receptores da angiotensina II, incluindo a irbesartana, pode ser atenuado pelos AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2.

Lítio: aumentos nas concentrações séricas de lítio e toxicidade com lítio têm sido reportados com o uso concomitante com irbesartana. Monitorar os níveis de lítio em pacientes recebendo irbesartana e lítio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

APROVEL deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15 - 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimidos revestidos 150 mg: comprimido revestido, oval, biconvexo, de coloração branca, com um coração gravado de um lado e 2872 do outro.

Comprimidos revestidos 300 mg: comprimido revestido, oval, biconvexo, de coloração branca, com um coração gravado de um lado e 2873 do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de APROVEL podem ser administrados com ou sem a presença de alimentos, com líquido, por via oral.

Posologia

A dose inicial habitual de APROVEL é de 150 mg uma vez ao dia. Pacientes que necessitam de redução adicional da pressão arterial deverão ter a dose aumentada para 300 mg uma vez por dia.

Caso a pressão arterial não seja adequadamente controlada com APROVEL isoladamente, pode-se adicionar um diurético (ex.: hidroclorotiazida 12,5 mg por dia) ou outro fármaco anti-hipertensivo (ex.: agente bloqueador beta-adrenérgico ou, agente bloqueador do canal de cálcio de longa duração).

Pacientes com hipertensão e doença renal diabética tipo 2: 300 mg de APROVEL uma vez ao dia é a dose de manutenção preferida.

Não há estudos dos efeitos de APROVEL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

- Pacientes com Depleção Intravascular de Volume: em pacientes com hiponatremia e/ou hipovolemia graves (por exemplo, pacientes tratados vigorosamente com diuréticos ou submetidos à hemodiálise), esta condição deve ser corrigida antes da administração de APROVEL, ou deve-se considerar uma dose inicial mais baixa. Se a pressão arterial não for adequadamente controlada, a dose poderá ser aumentada.

Pacientes Idosos e Pacientes com Insuficiência Renal ou Hepática: geralmente não é necessária redução de dose em pacientes idosos ou com insuficiência hepática leve a moderada ou renal (independentemente do grau de disfunção).

- Pacientes Pediátricos

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$)

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Experiência Clínica:

A segurança de APROVEL foi avaliada em aproximadamente 5.000 pacientes em estudos clínicos, incluindo 1.300 pacientes hipertensos tratados durante mais de 6 meses, e mais de 400 pacientes tratados durante 1 ano ou mais. Eventos adversos em pacientes recebendo APROVEL foram geralmente leves e transitórios e não relacionados à dose. A incidência de eventos adversos não foi relacionada à idade, sexo ou raça.

Em estudos clínicos controlados por placebo, incluindo 1.965 pacientes tratados com a irbesartana (duração média do tratamento de 1 a 3 meses), descontinuações provocadas por eventos adversos clínicos ou laboratoriais ocorreram em 3,3% dos pacientes tratados com a irbesartana e em 4,5% dos pacientes tratados com o placebo ($p=0,029$).

Os eventos adversos clínicos de relação provável, possível ou incerta com a terapia, que ocorreram em pelo menos 1% dos pacientes tratados com a irbesartana ou com o placebo nos estudos clínicos controlados, são mostrados na tabela abaixo.

Experiências Clínicas Adversas* em Estudos de Hipertensão Placebo-Controlados

Sistema Corporal/Evento	Incidência atribuída à terapia Porcentagem (%) de pacientes*	
	irbesartana N=1.965	Placebo N=641
Geral		
Fadiga	2,4	2,0
Cardiovascular		
Edema	0,9	1,4
Gastrointestinal		
Náuseas/Vômitos	1,1	0,3
Sistema Nervoso		
Tontura	3,8	3,6
Dor de cabeça	6,1	7,8

* Sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento com APROVEL e com o placebo.

Outros eventos clínicos de relação provável, possível ou incerta com a terapia que ocorreram com frequência de 0,5% a $< 1\%$ e com incidência similar ou ligeiramente maior nos pacientes tratados com a irbesartana do que no tratamento com o placebo, incluem: dor no peito, tosse, diarreia, dispepsia/azia, tontura (ortostática), disfunção sexual e taquicardia. Nenhum dos eventos apresentou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes tratados com a irbesartana e com o placebo.

Estudos Clínicos em Hipertensão e Doença Renal Diabética Tipo 2

Em estudos clínicos com pacientes com hipertensão e doença renal diabética tipo 2 (vide “Resultados de Eficácia: Hipertensão e doença renal diabética tipo 2”), as experiências adversas com o fármaco foram similares àquelas em estudos clínicos para pacientes hipertensos, com exceção dos sintomas ortostáticos (tontura, tontura ortostática e hipotensão ortostática) observados no Estudo com irbesartana na Nefropatia Diabética (proteinúria \geq 900 mg/dia, e creatinina sérica de 1,0 – 3,0 mg/dL). Os sintomas ortostáticos que ocorreram mais frequentemente no grupo com APROVEL neste estudo foram: tontura 10,2%, tontura ortostática 5,4%, hipotensão ortostática 5,4%. No grupo placebo foram: tontura 6,0%, tontura ortostática 2,7%, hipotensão ortostática 3,2%. As taxas em porcentagem de descontinuação devido a sintomas ortostáticos de APROVEL versus placebo foram: tontura 0,3 vs 0,5; tontura ortostática 0,2 vs 0,0; e hipotensão ortostática, 0,0 vs 0,0.

Experiência de Pós-comercialização:

Hipertensão:

Assim como com outros antagonistas de receptores da angiotensina II, reações de hipersensibilidade (angioedema, urticária, reações anafiláticas incluindo choque anafilático) foram relatados a partir do início da comercialização da monoterapia com a irbesartana. Os seguintes eventos adversos foram relatados durante a período de pós-comercialização: vertigem, astenia, hipercalemia, mialgia, icterícia, elevação dos testes de função hepática, hepatite, tinido, trombocitopenia (incluindo púrpura trombocitopênica), psoríase (e agravamento da psoríase) (vide “Advertências e precauções – precauções”), fotossensibilidade e diminuição da função renal, incluindo casos de insuficiência renal em pacientes de risco (vide “Advertências e Precauções – gerais”).

Alterações nos Testes Laboratoriais

Nos estudos clínicos controlados sobre hipertensão, não ocorreram alterações clinicamente significativas nos parâmetros laboratoriais. Não é necessária monitoração especial dos parâmetros laboratoriais para pacientes com hipertensão essencial recebendo terapia com APROVEL.

Em dois estudos clínicos com pacientes com hipertensão e doença renal diabética tipo 2 (IDNT e IRMA 2, vide “Resultados de eficácia: Hipertensão e doença renal diabética tipo 2”), foi relatado o seguinte:

Hipercalemia:

No estudo com irbesartana na nefropatia diabética (INDT), o percentual de pacientes com hipercalemia ($>$ 6 mEq/L) foi 18,6% no grupo com APROVEL comparado a 6,0% no grupo placebo. No estudo IRMA2, o percentual de pacientes com hipercalemia ($>$ 6 mEq/L) foi 1,0% no grupo com APROVEL e nenhum no grupo placebo.

No estudo IDNT a taxa de descontinuação devido à hipercalemia no grupo com APROVEL foi 2,1% comparado a 0,36% no grupo placebo. No estudo IRMA 2, a taxa de descontinuação devido à hipercalemia em pacientes no grupo com APROVEL foi 0,5% comparado a nenhum paciente no grupo placebo.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Doses diárias de até 900 mg/dia durante 8 semanas não revelaram toxicidade na experiência com adultos expostos. Não há informação específica disponível para o tratamento da superdose com APROVEL.

Tratamento

O paciente deve ser intensamente monitorado, e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. As medidas sugeridas incluem indução da emese e/ou lavagem gástrica. A irbesartana não é removida do organismo por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S.: 1.1300.0993

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge - Ambarès et Lagrave
33565 Carbon Blanc Cedex
França

Importado e embalado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23
® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB280917

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/11/2017

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/05/2013	0429690/13-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2013	0429690/13-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2013	3. Quando não devo usar este medicamento? /4.Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	150 mg: 30 comp. 300 mg: 30 comp.
13/03/2014	0180757/14-9	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2014	0180757/14-9	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2014	3. Quando não devo usar este medicamento? /4.Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções Dizeres Legais	VP/VPS	150 mg: 30 comp. 300 mg: 30 comp.
27/11/2014	1067734/14-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/11/2014	1067734/14-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/11/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 6.Interações Medicamentosas/ 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/9. Reações Adversas	VP/VPS	150 mg: 30 comp. 300 mg: 30 comp
02/04/2015	0288451/15-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	02/04/2015	0288451/15-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	02/04/2015	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 6.Interações Medicamentosas	VP/VPS	150 mg: 30 comp. 300 mg: 30 comp

06/11/2017	Gerado no momento do petição	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/11/2017	Gerado no momento do petição	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/11/2017	<p>Bula Paciente</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>Bula Profissional</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>Advertências 7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>9. Reações adversas</p>	VP/VPS	150 mg: 30 comp. 300 mg: 30 comp
------------	------------------------------	--	------------	------------------------------	--	------------	--	--------	-------------------------------------