

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 75 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 75 mg de irbesartán.

Excipiente con efecto conocido: 15,37 mg de lactosa monohidrato por comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Blanco o blanquecino, biconvexo y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2771 grabado en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Aprovel está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión esencial.

También está indicado para el tratamiento de la nefropatía en pacientes adultos con diabetes tipo 2 e hipertensión como parte de su tratamiento antihipertensivo (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis habitual inicial y de mantenimiento recomendada es de 150 mg administrados una vez al día, con o sin alimentos. Aprovel a dosis de 150 mg una vez al día, proporciona un control de 24 horas de la presión arterial más adecuado que una dosis de 75 mg. No obstante, se podría considerar el inicio de la terapia con una dosis de 75 mg, especialmente en pacientes en hemodiálisis y en ancianos de más de 75 años.

En pacientes no adecuadamente controlados con 150 mg una vez al día, la dosis de Aprovel puede incrementarse a 300 mg, o añadir otros agentes antihipertensivos (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). En concreto, la administración concomitante de un diurético como hidroclorotiazida ha demostrado tener un efecto aditivo con Aprovel (ver sección 4.5).

En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos, la terapia se debe iniciar con una dosis de 150 mg de irbesartán una vez al día, ajustándola hasta 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la nefropatía. El beneficio renal del uso de Aprovel en estos pacientes se demostró en ensayos clínicos en los que irbesartán se administró junto con otros fármacos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Se debe valorar la utilización de una dosis inicial más baja (75 mg) en pacientes en hemodiálisis (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada

Aunque en pacientes mayores de 75 años se debe considerar la posibilidad de iniciar la terapia con 75 mg, generalmente no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aprovel en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Para uso oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).

El uso concomitante de Aprovel con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) (ver las secciones 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depleción de volumen intravascular: en pacientes con depleción de sodio y/o volumen por tratamientos prolongados con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos, se puede producir hipotensión sintomática, especialmente tras la administración de la primera dosis. Estas situaciones se deben corregir antes de la administración de Aprovel.

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcionante se tratan con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. Aunque este aspecto no se ha observado con Aprovel, se puede presentar un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II.

Insuficiencia renal y trasplante renal: se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina cuando Aprovel se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de Aprovel en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía: en un análisis realizado en un ensayo que incluyó pacientes con nefropatía avanzada, se observó que el efecto de irbesartán sobre los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme entre los subgrupos analizados. En particular, fue menos favorable en mujeres y en sujetos que no eran de raza blanca (ver sección 5.1).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores

de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver las secciones 4.5 y 5.1). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperkalemia: como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con Aprovel, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardiaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico (ver sección 4.5).

Hipoglucemias: Aprovel puede inducir hipoglucemias, especialmente en pacientes diabéticos. En pacientes tratados con insulina o antidiabéticos, se debe considerar una monitorización adecuada de la glucosa en sangre; cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o antidiabéticos (ver sección 4.5).

Angioedema intestinal:

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo Aprovel (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con Aprovel e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Litio: no se recomienda la combinación de litio y Aprovel (ver sección 4.5).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomielitis hipertrófica obstrutiva: como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con cardiomielitis hipertrófica obstrutiva.

Hiperaldosteronismo primario: los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden al tratamiento con los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda la utilización de Aprovel.

Generales: en pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, uremia, oliguria o, en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda (ver sección 4.5). Como sucede con todos los antihipertensivos, el descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tanto irbesartán como los otros antagonistas de la angiotensina son aparentemente menos efectivos en la reducción de la presión arterial en los sujetos de raza negra, debido posiblemente a que en la población de raza negra existe una mayor prevalencia de estados hiporeninélicos (ver sección 5.1).

Embarazo: no se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el

tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver las secciones 4.3 y 4.6).

Población pediátrica: aunque irbesartán se ha estudiado en poblaciones pediátricas de edades comprendidas entre 6 y 16 años, hay que esperar a disponer de más datos para avalar la extensión de su uso en niños (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Excipientes:

Aprovel 75 mg comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Aprovel 75 mg comprimidos contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos y otros agentes antihipertensivos: otros agentes antihipertensivos pueden potenciar los efectos hipotensores de irbesartán; sin embargo no se han observado interacciones al administrar Aprovel con otros medicamentos antihipertensivos, tales como betabloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio de acción prolongada y diuréticos tiazídicos. El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con Aprovel (ver sección 4.4).

Productos que contienen aliskiren o inhibidores de la ECA: los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: dado que los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden producir hiperkalemia, no se recomienda el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de suplementos de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (ej: heparina) (ver sección 4.4).

Litio: durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se han descrito incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y efectos tóxicos. Muy raramente se han descrito efectos similares con irbesartán. Por lo tanto, esta combinación no está recomendada (ver sección 4.4). Si la combinación fuera necesaria, se recomienda realizar un control riguroso de los niveles séricos de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos: cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, inhibidores COX-2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la administración concomitante de los antagonistas de la angiotensina II y AINEs podría provocar un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de potasio sérico especialmente en pacientes con una pobre función renal previa. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los

pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

Repaglinida: irbesartan tiene el potencial de inhibir el OATP1B1. En un estudio clínico, se informó que irbesartan aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de repaglinida (sustrato de OATP1B1) en 1,8 y 1,3 veces, respectivamente, cuando se administró 1 hora antes de repaglinida. En otro estudio, no se informó ninguna interacción farmacocinética relevante cuando los dos fármacos se administraron conjuntamente. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de un tratamiento antidiabético como repaglinida (ver sección 4.4).

Información adicional sobre las interacciones con irbesartán: en ensayos clínicos, la hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética de irbesartán. Irbesartán se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartán junto con warfarina, un medicamento metabolizado por CYP2C9. No se han evaluado los efectos de los inductores del CYP2C9 como rifampicina en la farmacocinética de irbesartán. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver las secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deben ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar Aprovel durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos y prematuros.

Se desconoce si irbesartan o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado que irbesartan o sus metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

Fertilidad

Irbesartan no tiene efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas o sobre su descendencia incluso hasta niveles de dosis que inducen las primeras señales de toxicidad parental (ver sección 5.3.).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartán altere la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento pueden aparecer mareo o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados frente a placebo realizados en pacientes hipertensos, la frecuencia global de efectos adversos no fue diferente entre el grupo irbesartán (56,2%) y el grupo placebo (56,5%). La interrupción debida a efectos adversos clínicos o de laboratorio fue menos frecuente en el grupo tratado con irbesartán (3,3%) que en el grupo placebo (4,5%). La incidencia de efectos adversos no se relacionó con la dosis (en el rango de dosis recomendado), el sexo, edad, raza o la duración del tratamiento.

En los pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se observó hipotensión ortostática y mareo ortostático en el 0,5% (poco frecuentes) de los pacientes siendo superior al grupo placebo.

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas que se notificaron en los ensayos controlados frente a placebo en los que 1.965 pacientes recibieron irbesartán. Los términos marcados con un asterisco (*) se refieren a las reacciones adversas que fueron adicionalmente notificadas en > 2% de los pacientes diabéticos hipertensos con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca, y que fueron superiores al grupo placebo.

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

También se enumeran las reacciones adversas notificadas adicionalmente durante la experiencia post-comercialización. Estas reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

No conocida: anemia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

No conocida: reacciones de hipersensibilidad como angioedema, rash y urticaria, reacción anafiláctica, shock anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

No conocida: hiperkalemia, hipoglucemias

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, mareo ortostático*

No conocida: vértigo, cefalea

Trastornos del oído y del laberinto

No conocida: tinnitus

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: taquicardia

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática*

Poco frecuentes: rubor

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas/vómitos

Poco frecuentes: diarrea, dispepsia/pirosis

Raras: angioedema intestinal

No conocida: disgeusia

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: ictericia

No conocida: hepatitis, anomalías en la función hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No conocida: vasculitis leucocitoclástica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor musculoesquelético*

No conocida: artralgia, mialgia (en algunos casos se han asociado con niveles plasmáticos elevados de creatina-cinasa), calambres musculares

Trastornos renales y urinarios

No conocida: insuficiencia renal incluyendo casos de fallo renal en pacientes de riesgo (ver sección 4.4)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: disfunción sexual

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: dolor torácico

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: se observó hiperkalemia* más frecuentemente en los pacientes diabéticos tratados con irbesartán que en el grupo placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se observó hiperkalemia ($\geq 5,5$ mEq/l) en el 29,4% de los pacientes tratados con 300 mg de irbesartán y en el 22% de los pacientes del grupo placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con proteinuria franca e insuficiencia renal crónica, se observó hiperkalemia ($\geq 5,5$ mEq/l) en el 46,3% de los pacientes tratados con irbesartán y en el 26,3% de los pacientes del grupo placebo.

Frecuentes: en los pacientes tratados con irbesartán se observaron incrementos significativos (1,7%) de creatina-cinasa plasmática. Ninguno de estos incrementos fue asociado con alteraciones musculoesqueléticas clínicas. En el 1,7% de los pacientes hipertensos con nefropatía diabética avanzada tratados con irbesartán se ha observado un descenso de los niveles de hemoglobina*, que no fue clínicamente significativo.

Población pediátrica

En un ensayo aleatorizado que se llevó a cabo en 318 niños y adolescentes hipertensos de edades comprendidas entre 6 y 16 años, aparecieron las siguientes reacciones adversas durante la fase doble ciego de 3 semanas de duración: dolor de cabeza (7,9%), hipotensión (2,2%), mareo (1,9%), tos (0,9%). Durante la fase abierta del ensayo, de 26 semanas de duración, las anomalías de laboratorio observadas con mayor frecuencia fueron incremento de los niveles de creatinina (6,5%) y valores elevados de creatina-cinasa (CK) en un 2% de los niños tratados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia en adultos expuestos a dosis de hasta 900 mg/día durante 8 semanas no reveló toxicidad. Los signos más probables de sobredosis son hipotensión y taquicardia; también tras una sobredosis podría presentarse bradicardia. No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis con Aprovel. El paciente debe ser estrechamente vigilado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavado gástrico. El carbón vegetal activado puede ser útil para el tratamiento de la sobredosis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de angiotensina-II, monofármacos.

Código ATC: C09C A04.

Mecanismo de acción

Irbesartán es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT₁), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT₁, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT₁) produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y disminución en la concentración plasmática de aldosterona. Los niveles séricos de potasio no se modifican significativamente a las dosis recomendadas de irbesartán en monoterapia. Irbesartán no inhibe la ECA (quininasa-II), un enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartán no requiere activación metabólica para ser activo.

Eficacia clínica:

Hipertensión

Irbesartán reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardiaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta a dosis por encima de 300 mg. Dosis únicas diarias de 150-300 mg disminuyen la presión arterial en bipedestación o sedestación en el valle (es decir, 24 horas tras la dosificación) en un promedio de 8-13/5-8 mm Hg (sistólica /diastólica) superior al observado con placebo.

La reducción máxima de la presión arterial se alcanza transcurridas 3-6 horas tras la administración y el efecto reductor de la presión arterial se mantiene durante al menos 24 horas. A las 24 horas, la reducción de la presión arterial fue del 60-70% del correspondiente pico diastólico y sistólico obtenido a las dosis recomendadas. Con una dosis única diaria de 150 mg se obtiene el mismo valle y la misma respuesta media durante 24 horas que con esta dosis total dividida en dos tomas.

El efecto reductor de la presión arterial con Aprovel es evidente en 1-2 semanas, alcanzándose el efecto máximo transcurridas 4-6 semanas desde el inicio del tratamiento. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Tras la interrupción de la terapia, la presión arterial retorna gradualmente a sus valores basales. No se ha observado hipertensión de rebote.

El efecto reductor sobre la presión arterial de irbesartán y los diuréticos tipo tiazida es aditivo. En pacientes que no se controlan adecuadamente con irbesartán en monoterapia, la combinación con una dosis baja de hidroclorotiazida (12,5 mg) una vez al día produce una mayor reducción de la presión arterial en el valle de 7-10/3-6 mm Hg (sistólica/diastólica).

La eficacia de Aprovel no se modifica por la edad o el sexo. Como sucede con otros medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, los pacientes hipertensos de raza negra tienen una respuesta a la monoterapia con irbesartán notablemente inferior. Cuando irbesartán se administra concomitantemente con una dosis baja de hidroclorotiazida (ej: 12,5 mg al día), la respuesta antihipertensiva de los pacientes de raza negra se aproxima a los de raza blanca.

No se han observado efectos clínicamente significativos por el ácido úrico sérico o la secreción urinaria de ácido úrico.

Población pediátrica

Durante un periodo de 3 semanas se evaluó en 318 niños y adolescentes hipertensos o en riesgo (diabéticos, historial familiar de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años la reducción de la presión arterial con ajustes de dosis de irbesartán de 0,5 mg/kg (baja), 1,5 mg/kg (media) y 4,5 mg/kg (alta). Al cabo de las 3 semanas, la reducción en la variable principal de eficacia, la presión arterial sistólica, sentado, en valle (PASSe), en comparación con los valores basales fue de 11,7 mmHg (dosis baja), de 9,3 mmHg (dosis media) y 13,2 mmHg (dosis alta). No hubo diferencias significativas aparentes entre las distintas dosis. El cambio principal ajustado para la presión arterial diastólica, sentado, en valle (PADSe) fue el siguiente: 3,8 mmHg (dosis baja), 3,2 mmHg (dosis media) y 5,6 mmHg (dosis alta). Tras el consiguiente periodo de 2 semanas en el que los pacientes fueron re-aleatorizados, bien al medicamento o al placebo, la PASSe aumentó en 2,4 mmHg y la PADSe en 2,0 mmHg en pacientes que tomaban placebo, mientras que en los que tomaban irbesartán, la variación fue de +0,1 mmHg y -0,3 mmHg, respectivamente (ver sección 4.2).

Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartán reduce la progresión de la nefropatía en los pacientes con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca. El IDNT es un ensayo de morbi-mortalidad, doble ciego y controlado, en el que se compararon Aprovel, amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de Aprovel sobre la progresión de la nefropatía y todas las causas de mortalidad en 1.715 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, proteinuria \geq 900 mg/día y creatinina sérica comprendida entre 1,0-3,0 mg/dl. A los pacientes se les ajustó la dosis desde 75 mg hasta la dosis de mantenimiento de 300 mg de Aprovel, desde 2,5 mg hasta 10 mg de amlodipino o placebo, según su tolerabilidad. En todos los grupos de tratamiento, los pacientes recibieron entre 2 y 4 fármacos antihipertensivos (p.e. diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes) para conseguir el objetivo de presión arterial predefinido \leq 135/85 mm Hg o una reducción de 10 mm Hg en la presión arterial sistólica, en el caso de que la basal fuera $>$ 160 mm Hg. El porcentaje de pacientes que alcanzó este objetivo fue de un 60% en el grupo placebo frente a un 76% y 78% en los grupos tratados con irbesartán y amlodipino, respectivamente. Irbesartán redujo significativamente el riesgo relativo en la variable principal combinada que incluye duplicación de los niveles de creatinina sérica, enfermedad renal terminal (ERT) o mortalidad por cualquier causa.

Aproximadamente un 33% de los pacientes tratados con irbesartán presentó alguno de los eventos de la variable principal combinada frente a un 39% y 41% en el grupo placebo y en el tratado con amlodipino, respectivamente, [20% de reducción relativa del riesgo frente a placebo ($p = 0,024$) y 23% de reducción relativa del riesgo comparado con amlodipino ($p = 0,006$)]. Cuando se analizaron los componentes individuales de la variable principal combinada, no se observó efecto alguno sobre la mortalidad por cualquier causa, mientras que se encontró una tendencia positiva en la reducción del ERT y una reducción significativa en la duplicación de los niveles de creatinina sérica.

Para valorar el efecto del tratamiento se analizaron subgrupos de población por sexo, raza, edad, duración de la diabetes, presión arterial basal, niveles de creatinina sérica y porcentaje de excreción de albúmina. Aunque los intervalos de confianza no lo excluyan, no hubo evidencia de beneficio renal ni en el subgrupo de mujeres ni en el de pacientes de raza negra, los cuales representaban un 32% y un 26% del total de la población en estudio, respectivamente. En la población total, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento para la variable secundaria de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Sin embargo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en mujeres y un descenso de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en varones en el grupo tratado con irbesartán frente al grupo placebo. Asimismo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal y de ictus en mujeres tratadas con irbesartán frente a las tratadas con amlodipino, mientras que la hospitalización debida a insuficiencia cardiaca en la población total se redujo. No se ha encontrado una explicación adecuada para estos hallazgos en mujeres.

El ensayo IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) demostró que la dosis de 300 mg de irbesartán retrasa la progresión a proteinuria franca en pacientes con microalbuminuria. El IRMA 2 es un ensayo de morbilidad, doble ciego, controlado frente a placebo que incluyó 590 pacientes con diabetes tipo 2, microalbuminuria (30-300 mg/día) y función renal normal (creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl en hombres y $< 1,1$ mg/dl en mujeres). El ensayo evaluó los efectos a largo plazo (2 años) de Aprovel sobre la progresión a proteinuria franca (tasa de excreción de albúmina en orina > 300 mg/día, y un incremento de la tasa de excreción de albúmina en orina de, al menos, un 30% sobre el nivel basal). El objetivo de presión arterial predefinido fue $\leq 135/85$ mm Hg. Para alcanzarlo, se asociaron otros fármacos antihipertensivos (excluyendo inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina-II, calcio antagonistas dihidropiridínicos) si era necesario. Todos los grupos de tratamiento alcanzaron una presión arterial similar, mientras que un porcentaje menor de sujetos en el grupo tratado con irbesartán 300 mg (5,2%) respecto al grupo placebo (14,9%) o al grupo de 150 mg de irbesartán (9,7%) presentó proteinuria franca, demostrando, para la dosis más elevada, una reducción relativa del 70% frente a placebo ($p = 0,0004$). No se observó un incremento en la tasa de filtración glomerular (TFG) durante los tres primeros meses de tratamiento. El enlentecimiento en la progresión a proteinuria franca fue evidente a los tres meses del inicio del tratamiento y continuó durante el seguimiento de 2 años. La regresión a normoalbuminuria (< 30 mg/día) fue más frecuente en el grupo de 300 mg de Aprovel (34%) que en el grupo placebo (21%).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II. ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas,

estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, irbesartán se absorbe bien: los estudios de biodisponibilidad absoluta demostraron valores de aproximadamente un 60-80%. La ingesta concomitante de alimentos no modifica significativamente la biodisponibilidad de irbesartán.

Distribución

La fijación a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 96%, con fijación despreciable a los componentes celulares sanguíneos. El volumen de distribución es de 53-93 litros.

Biotransformación

Tras la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con ¹⁴C, el 80-85% de la radioactividad plasmática circulante se atribuye a irbesartán inalterado. Irbesartán se metaboliza en el hígado por la vía de la conjugación glucurónica y oxidación. El principal metabolito circulante es el irbesartán glucurónido (aproximadamente el 6%). Los estudios *in vitro* indican que irbesartán se oxida principalmente por el enzima del citocromo P450 CYP2C9; el isoenzima CYP3A4 tiene un efecto despreciable.

Linealidad/no linealidad

Irbesartán presenta una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis en el rango de dosis de 10 a 600 mg. A dosis superiores a 600 mg (doble de la dosis máxima recomendada), se observó un incremento proporcional de la absorción oral inferior al esperado; se desconoce por qué mecanismo. La concentración plasmática máxima se alcanza transcurridas 1,5-2 horas de la administración oral. El aclaramiento corporal total y renal es de 157-176 y 3-3,5 ml/min, respectivamente. La semivida de eliminación terminal de irbesartán es de 11-15 horas. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza a los 3 días de iniciar la pauta de dosificación de dosis única diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartán algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la semivida y en la acumulación de irbesartán. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y C_{max} de irbesartán fueron también algo más elevados en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) respecto a los pacientes jóvenes (18-40 años). Sin embargo, la semivida de eliminación no se modificó significativamente. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en pacientes de edad avanzada.

Eliminación

Irbesartán y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartán marcado con ^{14}C , aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartán inalterado.

Población pediátrica

La farmacocinética de irbesartán ha sido evaluada en 23 niños hipertensos tras la administración de una dosis única diaria y de dosis múltiples diarias de irbesartán (2 mg/kg) hasta un máximo de 150 mg al día durante 4 semanas. De estos 23 niños, 21 fueron evaluados para comparar su farmacocinética con la de adultos (doce niños eran mayores de 12 años, nueve niños tenían entre 6 y 12 años). Los resultados mostraron que los valores de C_{\max} , AUC y los niveles de aclaramiento eran comparables a los observados en pacientes adultos que recibieron 150 mg diarios de irbesartán. Con la administración repetida de una sola dosis diaria, se observó una acumulación plasmática limitada de irbesartán (18%).

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con alteración renal o en pacientes en hemodiálisis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con cirrosis de leve a moderada.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hubo evidencia de toxicidad sistémica ni toxicidad en órganos diana a dosis clínicamente significativas. En estudios preclínicos de seguridad, dosis elevadas de irbesartán ($\geq 250 \text{ mg/kg/día}$ en ratas y $\geq 100 \text{ mg/kg/día}$ en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores ($\geq 500 \text{ mg/kg/día}$) en la rata y el macaco, irbesartán indujo cambios degenerativos en el riñón (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basofílicos, concentraciones plasmáticas elevadas de urea y creatinina) considerados como secundarios a los efectos hipotensores del medicamento que originan una disminución de la perfusión renal. Además, irbesartán induce hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con $\geq 90 \text{ mg/kg/día}$, en macacos con $\geq 10 \text{ mg/kg/día}$). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartán. A dosis terapéuticas de irbesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

En estudios con ratas macho y hembra, la fertilidad y la capacidad reproductiva de éstas no se vieron afectadas incluso a aquellas dosis orales de irbesartan que causan toxicidad parental (de 50 a 650 mg/kg/día), incluyendo mortalidad a la dosis más alta. No se observaron efectos significativos en el número de cuerpos lúteos, implantes o fetos vivos. Irbesartan no afectó a la supervivencia, desarrollo o reproducción de la descendencia. Estudios en animales indican que el irbesartan radiomarcado se detecta en fetos de ratas y conejos. El irbesartan se excreta en la leche materna de las ratas.

Los estudios realizados en animales con irbesartán han mostrado efectos tóxicos transitorios (aumento de la cavitación pélvica renal, uterohidronefrosis o edema subcutáneo) en fetos de rata, que se resolvieron tras el nacimiento. En conejos, se han descrito abortos o resorción temprana a dosis que producen toxicidad materna significativa, incluyendo mortalidad. No se han observado efectos teratogénicos en rata o conejo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa de sodio
Lactosa monohidrato
Esterato de magnesio
Sílice coloidal hidratada
Almidón de maíz pregelatinizado
Poloxamer 188

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de 14 comprimidos en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 28 comprimidos en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 56 comprimidos en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 98 comprimidos en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 56 x 1 comprimidos en blísteres precortados unidosis de Aluminio/PVC/PVDC.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/046/001-003
EU/1/97/046/010
EU/1/97/046/013

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 Agosto 1997
Fecha de la última renovación: 27 Agosto 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 150 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 150 mg de irbesartán.

Excipiente con efecto conocido: 30,75 mg de lactosa monohidrato por comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Blanco o blanquecino, biconvexo y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2772 grabado en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Aprovel está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión esencial.

También está indicado para el tratamiento de la nefropatía en pacientes adultos con diabetes tipo 2 e hipertensión como parte de su tratamiento antihipertensivo (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis habitual inicial y de mantenimiento recomendada es de 150 mg administrados una vez al día, con o sin alimentos. Aprovel a dosis de 150 mg una vez al día, proporciona un control de 24 horas de la presión arterial más adecuado que una dosis de 75 mg. No obstante, se podría considerar el inicio de la terapia con una dosis de 75 mg, especialmente en pacientes en hemodiálisis y en ancianos de más de 75 años.

En pacientes no adecuadamente controlados con 150 mg una vez al día, la dosis de Aprovel puede incrementarse a 300 mg, o añadir otros agentes antihipertensivos (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). En concreto, la administración concomitante de un diurético como hidroclorotiazida ha demostrado tener un efecto aditivo con Aprovel (ver sección 4.5).

En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos, la terapia se debe iniciar con una dosis de 150 mg de irbesartán una vez al día, ajustándola hasta 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la nefropatía. El beneficio renal del uso de Aprovel en estos pacientes se demostró en ensayos clínicos en los que irbesartán se administró junto con otros fármacos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Se debe valorar la utilización de una dosis inicial más baja (75 mg) en pacientes en hemodiálisis (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada

Aunque en pacientes mayores de 75 años se debe considerar la posibilidad de iniciar la terapia con 75 mg, generalmente no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aprovel en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Para uso oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).

El uso concomitante de Aprovel con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) (ver las secciones 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depleción de volumen intravascular: en pacientes con depleción de sodio y/o volumen por tratamientos prolongados con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos, se puede producir hipotensión sintomática, especialmente tras la administración de la primera dosis. Estas situaciones se deben corregir antes de la administración de Aprovel.

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcionante se tratan con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. Aunque este aspecto no se ha observado con Aprovel, se puede presentar un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II.

Insuficiencia renal y trasplante renal: se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina cuando Aprovel se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de Aprovel en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía: en un análisis realizado en un ensayo que incluyó pacientes con nefropatía avanzada, se observó que el efecto de irbesartán sobre los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme entre los subgrupos analizados. En particular, fue menos favorable en mujeres y en sujetos que no eran de raza blanca (ver sección 5.1).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores

de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver las secciones 4.5 y 5.1). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperkalemia: como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con Aprovel, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardiaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico (ver sección 4.5).

Hipoglucemias: Aprovel puede inducir hipoglucemias, especialmente en pacientes diabéticos. En pacientes tratados con insulina o antidiabéticos, se debe considerar una monitorización adecuada de la glucosa en sangre; cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o antidiabéticos (ver sección 4.5).

Angioedema intestinal:

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo Aprovel (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con Aprovel e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Litio: no se recomienda la combinación de litio y Aprovel (ver sección 4.5).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomielitis hipertrófica obstrutiva: como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con cardiomielitis hipertrófica obstrutiva.

Hiperaldosteronismo primario: los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden al tratamiento con los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda la utilización de Aprovel.

Generales: en pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, uremia, oliguria o, en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda (ver sección 4.5). Como sucede con todos los antihipertensivos, el descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tanto irbesartán como los otros antagonistas de la angiotensina son aparentemente menos efectivos en la reducción de la presión arterial en los sujetos de raza negra, debido posiblemente a que en la población de raza negra existe una mayor prevalencia de estados hiporeninéicos (ver sección 5.1).

Embarazo: no se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el

tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver las secciones 4.3 y 4.6).

Población pediátrica: aunque irbesartán se ha estudiado en poblaciones pediátricas de edades comprendidas entre 6 y 16 años, hay que esperar a disponer de más datos para avalar la extensión de su uso en niños (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Excipientes:

Aprovel 150 mg comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Aprovel 150 mg comprimidos contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos y otros agentes antihipertensivos: otros agentes antihipertensivos pueden potenciar los efectos hipotensores de irbesartán; sin embargo no se han observado interacciones al administrar Aprovel con otros medicamentos antihipertensivos, tales como betabloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio de acción prolongada y diuréticos tiazídicos. El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con Aprovel (ver sección 4.4).

Productos que contienen aliskiren o inhibidores de la ECA: los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: dado que los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden producir hiperkalemia, no se recomienda el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de suplementos de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (ej: heparina) (ver sección 4.4).

Litio: durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se han descrito incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y efectos tóxicos. Muy raramente se han descrito efectos similares con irbesartán. Por lo tanto, esta combinación no está recomendada (ver sección 4.4). Si la combinación fuera necesaria, se recomienda realizar un control riguroso de los niveles séricos de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos: cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, inhibidores COX-2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la administración concomitante de los antagonistas de la angiotensina II y AINEs podría provocar un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de potasio sérico especialmente en pacientes con una pobre función renal previa. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

Repaglinida: irbesartan tiene el potencial de inhibir el OATP1B1. En un estudio clínico, se informó que irbesartan aumentó la C_{máx} y el AUC de repaglinida (sustrato de OATP1B1) en 1,8 y 1,3 veces, respectivamente, cuando se administró 1 hora antes de repaglinida. En otro estudio, no se informó ninguna interacción farmacocinética relevante cuando los dos fármacos se administraron conjuntamente. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de un tratamiento antidiabético como repaglinida (ver sección 4.4).

Información adicional sobre las interacciones con irbesartán: en ensayos clínicos, la hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética de irbesartán. Irbesartán se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartán junto con warfarina, un medicamento metabolizado por CYP2C9. No se han evaluado los efectos de los inductores del CYP2C9 como rifampicina en la farmacocinética de irbesartán. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver las secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deben ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar Aprovel durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos y prematuros.

Se desconoce si irbesartan o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado que irbesartan o sus metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

Fertilidad

Irbesartan no tiene efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas o sobre su descendencia incluso hasta niveles de dosis que inducen las primeras señales de toxicidad parental (ver sección 5.3.).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartán altere la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento pueden aparecer mareo o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados frente a placebo realizados en pacientes hipertensos, la frecuencia global de efectos adversos no fue diferente entre el grupo irbesartán (56,2%) y el grupo placebo (56,5%). La interrupción debida a efectos adversos clínicos o de laboratorio fue menos frecuente en el grupo tratado con irbesartán (3,3%) que en el grupo placebo (4,5%). La incidencia de efectos adversos no se relacionó con la dosis (en el rango de dosis recomendado), el sexo, edad, raza o la duración del tratamiento.

En los pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se observó hipotensión ortostática y mareo ortostático en el 0,5% (poco frecuentes) de los pacientes siendo superior al grupo placebo.

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas que se notificaron en los ensayos controlados frente a placebo en los que 1.965 pacientes recibieron irbesartán. Los términos marcados con un asterisco (*) se refieren a las reacciones adversas que fueron adicionalmente notificadas en > 2% de los pacientes diabéticos hipertensos con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca, y que fueron superiores al grupo placebo.

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

También se enumeran las reacciones adversas notificadas adicionalmente durante la experiencia post-comercialización. Estas reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

No conocida: anemia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

No conocida: reacciones de hipersensibilidad como angioedema, rash y urticaria, reacción anafiláctica, shock anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

No conocida: hiperkalemia, hipoglucemias

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, mareo ortostático*

No conocida: vértigo, cefalea

Trastornos del oído y del laberinto

No conocida: tinnitus

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: taquicardia

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática*Poco frecuentes: rubor

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas/vómitos
Poco frecuentes: diarrea, dispepsia/pirosis
Raras: angioedema intestinal
No conocida: disgeusia

Trastornos hepatobiliarios

Poco frecuentes: ictericia
No conocida: hepatitis, anomalías en la función hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No conocida: vasculitis leucocitoclástica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor musculoesquelético*
No conocida: artralgia, mialgia (en algunos casos se han asociado con niveles plasmáticos elevados de creatina-cinasa), calambres musculares

Trastornos renales y urinarios

No conocida: insuficiencia renal incluyendo casos de fallo renal en pacientes de riesgo (ver sección 4.4)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: disfunción sexual

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga
Poco frecuentes: dolor torácico

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: se observó hiperkalemia* más frecuentemente en los pacientes diabéticos tratados con irbesartán que en el grupo placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se observó hiperkalemia ($\geq 5,5$ mEq/l) en el 29,4% de los pacientes tratados con 300 mg de irbesartán y en el 22% de los pacientes del grupo placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con proteinuria franca e insuficiencia renal crónica, se observó hiperkalemia ($\geq 5,5$ mEq/l) en el 46,3% de los pacientes tratados con irbesartán y en el 26,3% de los pacientes del grupo placebo.

Frecuentes: en los pacientes tratados con irbesartán se observaron incrementos significativos (1,7%) de creatina-cinasa plasmática. Ninguno de estos incrementos fue asociado con alteraciones musculoesqueléticas clínicas. En el 1,7% de los pacientes hipertensos con nefropatía diabética avanzada tratados con irbesartán se ha observado un descenso de los niveles de hemoglobina*, que no fue clínicamente significativo.

Población pediátrica

En un ensayo aleatorizado que se llevó a cabo en 318 niños y adolescentes hipertensos de edades comprendidas entre 6 y 16 años, aparecieron las siguientes reacciones adversas durante la fase doble

ciego de 3 semanas de duración: dolor de cabeza (7,9%), hipotensión (2,2%), mareo (1,9%), tos (0,9%). Durante la fase abierta del ensayo, de 26 semanas de duración, las anomalías de laboratorio observadas con mayor frecuencia fueron incremento de los niveles de creatinina (6,5%) y valores elevados de creatina-cinasa (CK) en un 2% de los niños tratados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia en adultos expuestos a dosis de hasta 900 mg/día durante 8 semanas no reveló toxicidad. Los signos más probables de sobredosis son hipotensión y taquicardia; también tras una sobredosis podría presentarse bradicardia. No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis con Aprovel. El paciente debe ser estrechamente vigilado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavado gástrico. El carbón vegetal activado puede ser útil para el tratamiento de la sobredosis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de angiotensina-II, monofármacos.

Código ATC: C09C A04.

Mecanismo de acción: irbesartán es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT₁), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT₁, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT₁) produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y disminución en la concentración plasmática de aldosterona. Los niveles séricos de potasio no se modifican significativamente a las dosis recomendadas de irbesartán en monoterapia. Irbesartán no inhibe la ECA (quininasa-II), un enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartán no requiere activación metabólica para ser activo.

Eficacia clínica:

Hipertensión

Irbesartán reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardiaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta a dosis por encima de 300 mg. Dosis únicas diarias de 150-300 mg disminuyen la presión arterial en bipedestación o sedestación en el valle (es decir, 24 horas tras la dosificación) en un promedio de 8-13/5-8 mm Hg (sistólica /diastólica) superior al observado con placebo.

La reducción máxima de la presión arterial se alcanza transcurridas 3-6 horas tras la administración y el efecto reductor de la presión arterial se mantiene durante al menos 24 horas. A las 24 horas, la reducción de la presión arterial fue del 60-70% del correspondiente pico diastólico y sistólico obtenido a las dosis recomendadas. Con una dosis única diaria de 150 mg se obtiene el mismo valle y la misma respuesta media durante 24 horas que con esta dosis total dividida en dos tomas.

El efecto reductor de la presión arterial con Aprovel es evidente en 1-2 semanas, alcanzándose el efecto máximo transcurridas 4-6 semanas desde el inicio del tratamiento. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Tras la interrupción de la terapia, la presión arterial retorna gradualmente a sus valores basales. No se ha observado hipertensión de rebote.

El efecto reductor sobre la presión arterial de irbesartán y los diuréticos tipo tiazida es aditivo. En pacientes que no se controlan adecuadamente con irbesartán en monoterapia, la combinación con una dosis baja de hidroclorotiazida (12,5 mg) una vez al día produce una mayor reducción de la presión arterial en el valle de 7-10/3-6 mm Hg (sistólica/diastólica).

La eficacia de Aprovel no se modifica por la edad o el sexo. Como sucede con otros medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, los pacientes hipertensos de raza negra tienen una respuesta a la monoterapia con irbesartán notablemente inferior. Cuando irbesartán se administra concomitantemente con una dosis baja de hidroclorotiazida (ej: 12,5 mg al día), la respuesta antihipertensiva de los pacientes de raza negra se aproxima a los de raza blanca.

No se han observado efectos clínicamente significativos por el ácido úrico sérico o la secreción urinaria de ácido úrico.

Población pediátrica

Durante un periodo de 3 semanas se evaluó en 318 niños y adolescentes hipertensos o en riesgo (diabéticos, historial familiar de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años la reducción de la presión arterial con ajustes de dosis de irbesartán de 0,5 mg/kg (baja), 1,5 mg/kg (media) y 4,5 mg/kg (alta). Al cabo de las 3 semanas, la reducción en la variable principal de eficacia, la presión arterial sistólica, sentado, en valle (PASSe), en comparación con los valores basales fue de 11,7 mmHg (dosis baja), de 9,3 mmHg (dosis media) y 13,2 mmHg (dosis alta). No hubo diferencias significativas aparentes entre las distintas dosis. El cambio principal ajustado para la presión arterial diastólica, sentado, en valle (PADSe) fue el siguiente: 3,8 mmHg (dosis baja), 3,2 mmHg (dosis media) y 5,6 mmHg (dosis alta). Tras el consiguiente período de 2 semanas en el que los pacientes fueron re-aleatorizados, bien al medicamento o al placebo, la PASSe aumentó en 2,4 mmHg y la PADSe en 2,0 mmHg en pacientes que tomaban placebo, mientras que en los que tomaban irbesartán, la variación fue de +0,1 mmHg y -0,3 mmHg, respectivamente (ver sección 4.2).

Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartán reduce la progresión de la nefropatía en los pacientes con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca. El IDNT es un ensayo de morbi-mortalidad, doble ciego y controlado, en el que se compararon Aprovel, amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de Aprovel sobre la progresión de la nefropatía y todas las causas de mortalidad en 1.715 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, proteinuria \geq 900 mg/día y creatinina sérica comprendida entre 1,0-3,0 mg/dl. A los pacientes se les ajustó la dosis desde 75 mg hasta la dosis de mantenimiento de 300 mg de Aprovel, desde 2,5 mg hasta 10 mg de amlodipino o placebo, según su tolerabilidad. En todos los grupos de tratamiento, los pacientes recibieron entre 2 y 4 fármacos antihipertensivos (p.e. diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes) para conseguir el objetivo de presión arterial predefinido \leq 135/85 mm Hg o una reducción de 10 mm Hg en la presión arterial sistólica, en el caso de que la basal fuera $>$ 160 mm Hg. El porcentaje de pacientes que alcanzó este objetivo fue de un 60% en el grupo placebo frente a un 76% y 78% en los grupos tratados con irbesartán y amlodipino, respectivamente. Irbesartán redujo significativamente el riesgo relativo en la variable principal combinada que incluye duplicación de los niveles de creatinina sérica, enfermedad renal terminal (ERT) o mortalidad por cualquier causa.

Aproximadamente un 33% de los pacientes tratados con irbesartán presentó alguno de los eventos de la variable principal combinada frente a un 39% y 41% en el grupo placebo y en el tratado con amlodipino, respectivamente, [20% de reducción relativa del riesgo frente a placebo ($p = 0,024$) y 23% de reducción relativa del riesgo comparado con amlodipino ($p = 0,006$)]. Cuando se analizaron los componentes individuales de la variable principal combinada, no se observó efecto alguno sobre la

mortalidad por cualquier causa, mientras que se encontró una tendencia positiva en la reducción del ERT y una reducción significativa en la duplicación de los niveles de creatinina sérica.

Para valorar el efecto del tratamiento se analizaron subgrupos de población por sexo, raza, edad, duración de la diabetes, presión arterial basal, niveles de creatinina sérica y porcentaje de excreción de albúmina. Aunque los intervalos de confianza no lo excluyan, no hubo evidencia de beneficio renal ni en el subgrupo de mujeres ni en el de pacientes de raza negra, los cuales representaban un 32% y un 26% del total de la población en estudio, respectivamente. En la población total, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento para la variable secundaria de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Sin embargo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en mujeres y un descenso de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en varones en el grupo tratado con irbesartán frente al grupo placebo. Asimismo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal y de ictus en mujeres tratadas con irbesartán frente a las tratadas con amlodipino, mientras que la hospitalización debida a insuficiencia cardiaca en la población total se redujo. No se ha encontrado una explicación adecuada para estos hallazgos en mujeres.

El ensayo IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) demostró que la dosis de 300 mg de irbesartán retrasa la progresión a proteinuria franca en pacientes con microalbuminuria. El IRMA 2 es un ensayo de morbilidad, doble ciego, controlado frente a placebo que incluyó 590 pacientes con diabetes tipo 2, microalbuminuria (30-300 mg/día) y función renal normal (creatinina sérica \leq 1,5 mg/dl en hombres y $<$ 1,1 mg/dl en mujeres). El ensayo evaluó los efectos a largo plazo (2 años) de Aprovel sobre la progresión a proteinuria franca (tasa de excreción de albúmina en orina $>$ 300 mg/día, y un incremento de la tasa de excreción de albúmina en orina de, al menos, un 30% sobre el nivel basal). El objetivo de presión arterial predefinido fue \leq 135/85 mm Hg. Para alcanzarlo, se asociaron otros fármacos antihipertensivos (excluyendo inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina-II, calcio antagonistas dihidropiridínicos) si era necesario. Todos los grupos de tratamiento alcanzaron una presión arterial similar, mientras que un porcentaje menor de sujetos en el grupo tratado con irbesartán 300 mg (5,2%) respecto al grupo placebo (14,9%) o al grupo de 150 mg de irbesartán (9,7%) presentó proteinuria franca, demostrando, para la dosis más elevada, una reducción relativa del riesgo del 70% frente a placebo ($p = 0,0004$). No se observó un incremento en la tasa de filtración glomerular (TFG) durante los tres primeros meses de tratamiento. El enlentecimiento en la progresión a proteinuria franca fue evidente a los tres meses del inicio del tratamiento y continuó durante el seguimiento de 2 años. La regresión a normoalbuminuria ($<$ 30 mg/día) fue más frecuente en el grupo de 300 mg de Aprovel (34%) que en el grupo placebo (21%).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hipertotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un

inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, irbesartán se absorbe bien: los estudios de biodisponibilidad absoluta demostraron valores de aproximadamente un 60-80%. La ingesta concomitante de alimentos no modifica significativamente la biodisponibilidad de irbesartán.

Distribución

La fijación a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 96%, con fijación despreciable a los componentes celulares sanguíneos. El volumen de distribución es de 53-93 litros.

Biotransformación

Tras la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con ¹⁴C, el 80-85% de la radioactividad plasmática circulante se atribuye a irbesartán inalterado. Irbesartán se metaboliza en el hígado por la vía de la conjugación glucurónica y oxidación. El principal metabolito circulante es el irbesartán glucurónido (aproximadamente el 6%). Los estudios *in vitro* indican que irbesartán se oxida principalmente por el enzima del citocromo P450 CYP2C9; el isoenzima CYP3A4 tiene un efecto despreciable.

Linealidad/no linealidad

Irbesartán presenta una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis en el rango de dosis de 10 a 600 mg. A dosis superiores a 600 mg (doble de la dosis máxima recomendada), se observó un incremento proporcional de la absorción oral inferior al esperado; se desconoce por qué mecanismo. La concentración plasmática máxima se alcanza transcurridas 1,5-2 horas de la administración oral. El aclaramiento corporal total y renal es de 157-176 y 3-3,5 ml/min, respectivamente. La semivida de eliminación terminal de irbesartán es de 11-15 horas. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza a los 3 días de iniciar la pauta de dosificación de dosis única diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartán algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la semivida y en la acumulación de irbesartán. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y C_{max} de irbesartán fueron también algo más elevados en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) respecto a los pacientes jóvenes (18-40 años). Sin embargo, la semivida de eliminación no se modificó significativamente. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en pacientes de edad avanzada.

Eliminación

Irbesartán y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartán marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartán inalterado.

Población pediátrica

La farmacocinética de irbesartán ha sido evaluada en 23 niños hipertensos tras la administración de una dosis única diaria y de dosis múltiples diarias de irbesartán (2 mg/kg) hasta un máximo de 150 mg al día durante 4 semanas. De estos 23 niños, 21 fueron evaluados para comparar su farmacocinética con la de adultos (doce niños eran mayores de 12 años, nueve niños tenían entre 6 y 12 años). Los resultados mostraron que los valores de C_{max} , AUC y los niveles de aclaramiento eran comparables a los observados en pacientes adultos que recibieron 150 mg diarios de irbesartán. Con la administración repetida de una sola dosis diaria, se observó una acumulación plasmática limitada de irbesartán (18%).

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con alteración renal o en pacientes en hemodiálisis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con cirrosis de leve a moderada.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hubo evidencia de toxicidad sistémica ni toxicidad en órganos diana a dosis clínicamente significativas. En estudios preclínicos de seguridad, dosis elevadas de irbesartán (≥ 250 mg/kg/día en ratas y ≥ 100 mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores (≥ 500 mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartán indujo cambios degenerativos en el riñón (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basofílicos, concentraciones plasmáticas elevadas de urea y creatinina) considerados como secundarios a los efectos hipotensores del medicamento que originan una disminución de la perfusión renal. Además, irbesartán induce hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con ≥ 90 mg/kg/día, en macacos con ≥ 10 mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartán. A dosis terapéuticas de irbesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

En estudios con ratas macho y hembra, la fertilidad y la capacidad reproductiva de éstas no se vieron afectadas incluso a aquellas dosis orales de irbesartan que causan toxicidad parental (de 50 a 650 mg/kg/día), incluyendo mortalidad a la dosis más alta. No se observaron efectos significativos en el número de cuerpos lúteos, implantes o fetos vivos. Irbesartan no afectó a la supervivencia, desarrollo o reproducción de la descendencia. Estudios en animales indican que el irbesartan radiomarcado se detecta en fetos de ratas y conejos. El irbesartan se excreta en la leche materna de las ratas.

Los estudios realizados en animales con irbesartán han mostrado efectos tóxicos transitorios (aumento de la cavitación pélvica renal, uterohidronefrosis o edema subcutáneo) en fetos de rata, que se resolvieron tras el nacimiento. En conejos, se han descrito abortos o resorción temprana a dosis que producen toxicidad materna significativa, incluyendo mortalidad. No se han observado efectos teratogénicos en rata o conejo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Crocarmelosa de sodio
Lactosa monohidrato

Esterato de magnesio
Sílice coloidal hidratada
Almidón de maíz pregelatinizado
Poloxamer 188

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de 14 comprimidos en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 28 comprimidos en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 56 comprimidos en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 98 comprimidos en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 56 x 1 comprimidos en blísteres precortados unidosis de Aluminio/PVC/PVDC.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 Agosto 1997
Fecha de la última renovación: 27 Agosto 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 300 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 300 mg de irbesartán.

Excipiente con efecto conocido: 61,50 mg de lactosa monohidrato por comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Blanco o blanquecino, biconvexo y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2773 grabado en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Aprovel está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión esencial.

También está indicado para el tratamiento de la nefropatía en pacientes adultos con diabetes tipo 2 e hipertensión como parte de su tratamiento antihipertensivo (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis habitual inicial y de mantenimiento recomendada es de 150 mg administrados una vez al día, con o sin alimentos. Aprovel a dosis de 150 mg una vez al día, proporciona un control de 24 horas de la presión arterial más adecuado que una dosis de 75 mg. No obstante, se podría considerar el inicio de la terapia con una dosis de 75 mg, especialmente en pacientes en hemodiálisis y en ancianos de más de 75 años.

En pacientes no adecuadamente controlados con 150 mg una vez al día, la dosis de Aprovel puede incrementarse a 300 mg, o añadir otros agentes antihipertensivos (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). En concreto, la administración concomitante de un diurético como hidroclorotiazida ha demostrado tener un efecto aditivo con Aprovel (ver sección 4.5).

En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos, la terapia se debe iniciar con una dosis de 150 mg de irbesartán una vez al día, ajustándola hasta 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la nefropatía. El beneficio renal del uso de Aprovel en estos pacientes se demostró en ensayos clínicos en los que irbesartán se administró junto con otros fármacos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Se debe valorar la utilización de una dosis inicial más baja (75 mg) en pacientes en hemodiálisis (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada

Aunque en pacientes mayores de 75 años se debe considerar la posibilidad de iniciar la terapia con 75 mg, generalmente no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aprovel en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Para uso oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).

El uso concomitante de Aprovel con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) (ver las secciones 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depleción de volumen intravascular: en pacientes con depleción de sodio y/o volumen por tratamientos prolongados con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos, se puede producir hipotensión sintomática, especialmente tras la administración de la primera dosis. Estas situaciones se deben corregir antes de la administración de Aprovel.

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcionante se tratan con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. Aunque este aspecto no se ha observado con Aprovel, se puede presentar un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II.

Insuficiencia renal y trasplante renal: se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina cuando Aprovel se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de Aprovel en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía: en un análisis realizado en un ensayo que incluyó pacientes con nefropatía avanzada, se observó que el efecto de irbesartán sobre los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme entre los subgrupos analizados. En particular, fue menos favorable en mujeres y en sujetos que no eran de raza blanca (ver sección 5.1).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver las secciones 4.5 y 5.1). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperkalemia: como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con Aprovel, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardiaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico (ver sección 4.5).

Hipoglucemia: Aprovel puede inducir hipoglucemia, especialmente en pacientes diabéticos. En pacientes tratados con insulina o antidiabéticos, se debe considerar una monitorización adecuada de la glucosa en sangre; cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o antidiabéticos (ver sección 4.5).

Angioedema intestinal:

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo Aprovel (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con Aprovel e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Litio: no se recomienda la combinación de litio y Aprovel (ver sección 4.5).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario: los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden al tratamiento con los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda la utilización de Aprovel.

Generales: en pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, uremia, oliguria o, en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda (ver sección 4.5). Como sucede con todos los antihipertensivos, el descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tanto irbesartán como los otros antagonistas de la angiotensina son aparentemente menos efectivos en la reducción de la presión arterial en los sujetos de raza negra, debido posiblemente a que en la población de raza negra existe una mayor prevalencia de estados hiporeninéicos (ver sección 5.1).

Embarazo: no se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver las secciones 4.3 y 4.6).

Población pediátrica: aunque irbesartán se ha estudiado en poblaciones pediátricas de edades comprendidas entre 6 y 16 años, hay que esperar a disponer de más datos para avalar la extensión de su uso en niños (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Excipientes:

Aprovel 300 mg comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Aprovel 300 mg comprimidos contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos y otros agentes antihipertensivos: otros agentes antihipertensivos pueden potenciar los efectos hipotensores de irbesartán; sin embargo no se han observado interacciones al administrar Aprovel con otros medicamentos antihipertensivos, tales como betabloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio de acción prolongada y diuréticos tiazídicos. El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con Aprovel (ver sección 4.4).

Productos que contienen aliskiren o inhibidores de la ECA: los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: dado que los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden producir hiperkalemia, no se recomienda el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de suplementos de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (ej: heparina) (ver sección 4.4).

Litio: durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se han descrito incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y efectos tóxicos. Muy raramente se han descrito efectos similares con irbesartán. Por lo tanto, esta combinación no está recomendada (ver sección 4.4). Si la combinación fuera necesaria, se recomienda realizar un control riguroso de los niveles séricos de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos: cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, inhibidores COX-2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la administración concomitante de los antagonistas de la angiotensina II y AINEs podría provocar un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de potasio sérico especialmente en pacientes con una pobre función renal previa. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

Repaglinida: irbesartan tiene el potencial de inhibir el OATP1B1. En un estudio clínico, se informó que irbesartan aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de repaglinida (sustrato de OATP1B1) en 1,8 y 1,3 veces, respectivamente, cuando se administró 1 hora antes de repaglinida. En otro estudio, no se informó

ninguna interacción farmacocinética relevante cuando los dos fármacos se administraron conjuntamente. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de un tratamiento antidiabético como repaglinida (ver sección 4.4).

Información adicional sobre las interacciones con irbesartán: en ensayos clínicos, la hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética de irbesartán. Irbesartán se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartán junto con warfarina, un medicamento metabolizado por CYP2C9. No se han evaluado los efectos de los inductores del CYP2C9 como rifampicina en la farmacocinética de irbesartán. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver las secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deben ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar Aprovel durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos y prematuros.

Se desconoce si irbesartan o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado que irbesartan o sus metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

Fertilidad

Irbesartan no tiene efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas o sobre su descendencia incluso hasta niveles de dosis que inducen las primeras señales de toxicidad parental (ver sección 5.3.).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartán altere la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento pueden aparecer mareo o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados frente a placebo realizados en pacientes hipertensos, la frecuencia global de efectos adversos no fue diferente entre el grupo irbesartán (56,2%) y el grupo placebo (56,5%). La interrupción debida a efectos adversos clínicos o de laboratorio fue menos frecuente en el grupo tratado con irbesartán (3,3%) que en el grupo placebo (4,5%). La incidencia de efectos adversos no se relacionó con la dosis (en el rango de dosis recomendado), el sexo, edad, raza o la duración del tratamiento.

En los pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se observó hipotensión ortostática y mareo ortostático en el 0,5% (poco frecuentes) de los pacientes siendo superior al grupo placebo.

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas que se notificaron en los ensayos controlados frente a placebo en los que 1.965 pacientes recibieron irbesartán. Los términos marcados con un asterisco (*) se refieren a las reacciones adversas que fueron adicionalmente notificadas en > 2% de los pacientes diabéticos hipertensos con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca, y que fueron superiores al grupo placebo.

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

También se enumeran las reacciones adversas notificadas adicionalmente durante la experiencia post-comercialización. Estas reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

No conocida: anemia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

No conocida: reacciones de hipersensibilidad como angioedema, rash y urticaria, reacción anafiláctica, shock anafiláctico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

No conocida: hiperkalemia, hipoglucemias

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, mareo ortostático*

No conocida: vértigo, cefalea

Trastornos del oído y del laberinto

No conocida: tinnitus

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: taquicardia

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática*

Poco frecuentes: rubor

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas/vómitos

Poco frecuentes: diarrea, dispepsia/pirosis

Raras: angioedema intestinal

No conocida: disgeusia

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: ictericia

No conocida: hepatitis, anomalías en la función hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No conocida: vasculitis leucocitoclástica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor musculoesquelético*

No conocida: artralgia, mialgia (en algunos casos se han asociado con niveles plasmáticos & elevados de creatina-cinasa), calambres musculares

Trastornos renales y urinarios

No conocida: insuficiencia renal incluyendo casos de fallo renal en pacientes de riesgo
(ver sección 4.4)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: disfunción sexual

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: dolor torácico

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: se observó hiperkalemia* más frecuentemente en los pacientes diabéticos tratados con irbesartán que en el grupo placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se observó hiperkalemia ($\geq 5,5$ mEq/l) en el 29,4% de los pacientes tratados con 300 mg de irbesartán y en el 22% de los pacientes del grupo placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con proteinuria franca e insuficiencia renal crónica, se observó hiperkalemia ($\geq 5,5$ mEq/l) en el 46,3% de los pacientes tratados con irbesartán y en el 26,3% de los pacientes del grupo placebo.

Frecuentes: en los pacientes tratados con irbesartán se observaron incrementos significativos (1,7%) de creatina-cinasa plasmática. Ninguno de estos incrementos fue asociado con alteraciones musculoesqueléticas clínicas. En el 1,7% de los pacientes hipertensos con nefropatía diabética avanzada tratados con irbesartán se ha observado un descenso de los niveles de hemoglobina*, que no fue clínicamente significativo.

Población pediátrica

En un ensayo aleatorizado que se llevó a cabo en 318 niños y adolescentes hipertensos de edades comprendidas entre 6 y 16 años, aparecieron las siguientes reacciones adversas durante la fase doble ciego de 3 semanas de duración: dolor de cabeza (7,9%), hipotensión (2,2%), mareo (1,9%), tos (0,9%). Durante la fase abierta del ensayo, de 26 semanas de duración, las anormalidades de

laboratorio observadas con mayor frecuencia fueron incremento de los niveles de creatinina (6,5%) y valores elevados de creatina-cinasa (CK) en un 2% de los niños tratados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia en adultos expuestos a dosis de hasta 900 mg/día durante 8 semanas no reveló toxicidad. Los signos más probables de sobredosis son hipotensión y taquicardia; también tras una sobredosis podría presentarse bradicardia. No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis con Aprovel. El paciente debe ser estrechamente vigilado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavado gástrico. El carbón vegetal activado puede ser útil para el tratamiento de la sobredosis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de angiotensina-II, monofármacos.

Código ATC: C09C A04.

Mecanismo de acción: irbesartán es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT₁), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT₁, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT₁) produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y disminución en la concentración plasmática de aldosterona. Los niveles séricos de potasio no se modifican significativamente a las dosis recomendadas de irbesartán en monoterapia. Irbesartán no inhibe la ECA (quininasa-II), un enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartán no requiere activación metabólica para ser activo.

Eficacia clínica:

Hipertensión

Irbesartán reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardiaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta a dosis por encima de 300 mg. Dosis únicas diarias de 150-300 mg disminuyen la presión arterial en bipedestación o sedestación en el valle (es decir, 24 horas tras la dosificación) en un promedio de 8-13/5-8 mm Hg (sistólica /diastólica) superior al observado con placebo.

La reducción máxima de la presión arterial se alcanza transcurridas 3-6 horas tras la administración y el efecto reductor de la presión arterial se mantiene durante al menos 24 horas. A las 24 horas, la reducción de la presión arterial fue del 60-70% del correspondiente pico diastólico y sistólico obtenido a las dosis recomendadas. Con una dosis única diaria de 150 mg se obtiene el mismo valle y la misma respuesta media durante 24 horas que con esta dosis total dividida en dos tomas.

El efecto reductor de la presión arterial con Aprovel es evidente en 1-2 semanas, alcanzándose el efecto máximo transcurridas 4-6 semanas desde el inicio del tratamiento. El efecto antihipertensivo se

mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Tras la interrupción de la terapia, la presión arterial retorna gradualmente a sus valores basales. No se ha observado hipertensión de rebote.

El efecto reductor sobre la presión arterial de irbesartán y los diuréticos tipo tiazida es aditivo. En pacientes que no se controlan adecuadamente con irbesartán en monoterapia, la combinación con una dosis baja de hidroclorotiazida (12,5 mg) una vez al día produce una mayor reducción de la presión arterial en el valle de 7-10/3-6 mm Hg (sistólica/diastólica).

La eficacia de Aprovel no se modifica por la edad o el sexo. Como sucede con otros medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, los pacientes hipertensos de raza negra tienen una respuesta a la monoterapia con irbesartán notablemente inferior. Cuando irbesartán se administra concomitantemente con una dosis baja de hidroclorotiazida (ej: 12,5 mg al día), la respuesta antihipertensiva de los pacientes de raza negra se aproxima a los de raza blanca.

No se han observado efectos clínicamente significativos por el ácido úrico sérico o la secreción urinaria de ácido úrico.

Población pediátrica

Durante un periodo de 3 semanas se evaluó en 318 niños y adolescentes hipertensos o en riesgo (diabéticos, historial familiar de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años la reducción de la presión arterial con ajustes de dosis de irbesartán de 0,5 mg/kg (baja), 1,5 mg/kg (media) y 4,5 mg/kg (alta). Al cabo de las 3 semanas, la reducción en la variable principal de eficacia, la presión arterial sistólica, sentado, en valle (PASSe), en comparación con los valores basales fue de 11,7 mmHg (dosis baja), de 9,3 mmHg (dosis media) y 13,2 mmHg (dosis alta). No hubo diferencias significativas aparentes entre las distintas dosis. El cambio principal ajustado para la presión arterial diastólica, sentado, en valle (PADSe) fue el siguiente: 3,8 mmHg (dosis baja), 3,2 mmHg (dosis media) y 5,6 mmHg (dosis alta). Tras el consiguiente período de 2 semanas en el que los pacientes fueron re-aleatorizados, bien al medicamento o al placebo, la PASSe aumentó en 2,4 mmHg y la PADSe en 2,0 mmHg en pacientes que tomaban placebo, mientras que en los que tomaban irbesartán, la variación fue de +0,1 mmHg y -0,3 mmHg, respectivamente (ver sección 4.2).

Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartán reduce la progresión de la nefropatía en los pacientes con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca. El IDNT es un ensayo de morbi-mortalidad, doble ciego y controlado, en el que se compararon Aprovel, amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de Aprovel sobre la progresión de la nefropatía y todas las causas de mortalidad en 1.715 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, proteinuria \geq 900 mg/día y creatinina sérica comprendida entre 1,0-3,0 mg/dl. A los pacientes se les ajustó la dosis desde 75 mg hasta la dosis de mantenimiento de 300 mg de Aprovel, desde 2,5 mg hasta 10 mg de amlodipino o placebo, según su tolerabilidad. En todos los grupos de tratamiento, los pacientes recibieron entre 2 y 4 fármacos antihipertensivos (p.e. diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes) para conseguir el objetivo de presión arterial predefinido \leq 135/85 mm Hg o una reducción de 10 mm Hg en la presión arterial sistólica, en el caso de que la basal fuera $>$ 160 mm Hg. El porcentaje de pacientes que alcanzó este objetivo fue de un 60% en el grupo placebo frente a un 76% y 78% en los grupos tratados con irbesartán y amlodipino, respectivamente. Irbesartán redujo significativamente el riesgo relativo en la variable principal combinada que incluye duplicación de los niveles de creatinina sérica, enfermedad renal terminal (ERT) o mortalidad por cualquier causa.

Aproximadamente un 33% de los pacientes tratados con irbesartán presentó alguno de los eventos de la variable principal combinada frente a un 39% y 41% en el grupo placebo y en el tratado con amlodipino, respectivamente, [20% de reducción relativa del riesgo frente a placebo ($p = 0,024$) y 23% de reducción relativa del riesgo comparado con amlodipino ($p = 0,006$)]. Cuando se analizaron los componentes individuales de la variable principal combinada, no se observó efecto alguno sobre la mortalidad por cualquier causa, mientras que se encontró una tendencia positiva en la reducción del ERT y una reducción significativa en la duplicación de los niveles de creatinina sérica.

Para valorar el efecto del tratamiento se analizaron subgrupos de población por sexo, raza, edad, duración de la diabetes, presión arterial basal, niveles de creatinina sérica y porcentaje de excreción de albúmina. Aunque los intervalos de confianza no lo excluyan, no hubo evidencia de beneficio renal ni en el subgrupo de mujeres ni en el de pacientes de raza negra, los cuales representaban un 32% y un 26% del total de la población en estudio, respectivamente. En la población total, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento para la variable secundaria de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Sin embargo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en mujeres y un descenso de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en varones en el grupo tratado con irbesartán frente al grupo placebo. Asimismo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal y de ictus en mujeres tratadas con irbesartán frente a las tratadas con amlodipino, mientras que la hospitalización debida a insuficiencia cardiaca en la población total se redujo. No se ha encontrado una explicación adecuada para estos hallazgos en mujeres.

El ensayo IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) demostró que la dosis de 300 mg de irbesartán retrasa la progresión a proteinuria franca en pacientes con microalbuminuria. El IRMA 2 es un ensayo de morbilidad, doble ciego, controlado frente a placebo que incluyó 590 pacientes con diabetes tipo 2, microalbuminuria (30-300 mg/día) y función renal normal (creatinina sérica \leq 1,5 mg/dl en hombres y $<$ 1,1 mg/dl en mujeres). El ensayo evaluó los efectos a largo plazo (2 años) de Aprovel sobre la progresión a proteinuria franca (tasa de excreción de albúmina en orina $>$ 300 mg/día, y un incremento de la tasa de excreción de albúmina en orina de, al menos, un 30% sobre el nivel basal). El objetivo de presión arterial predefinido fue \leq 135/85 mm Hg. Para alcanzarlo, se asociaron otros fármacos antihipertensivos (excluyendo inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina-II, calcio antagonistas dihidropiridínicos) si era necesario. Todos los grupos de tratamiento alcanzaron una presión arterial similar, mientras que un porcentaje menor de sujetos en el grupo tratado con irbesartán 300 mg (5,2%) respecto al grupo placebo (14,9%) o al grupo de 150 mg de irbesartán (9,7%) presentó proteinuria franca, demostrando, para la dosis más elevada, una reducción relativa del riesgo del 70% frente a placebo ($p = 0,0004$). No se observó un incremento en la tasa de filtración glomerular (TFG) durante los tres primeros meses de tratamiento. El enlentecimiento en la progresión a proteinuria franca fue evidente a los tres meses del inicio del tratamiento y continuó durante el seguimiento de 2 años. La regresión a normoalbuminuria ($<$ 30 mg/día) fue más frecuente en el grupo de 300 mg de Aprovel (34%) que en el grupo placebo (21%).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hipertotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un

inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, irbesartán se absorbe bien: los estudios de biodisponibilidad absoluta demostraron valores de aproximadamente un 60-80%. La ingesta concomitante de alimentos no modifica significativamente la biodisponibilidad de irbesartán.

Distribución

La fijación a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 96%, con fijación despreciable a los componentes celulares sanguíneos. El volumen de distribución es de 53-93 litros.

Biotransformación

Tras la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con ¹⁴C, el 80-85% de la radioactividad plasmática circulante se atribuye a irbesartán inalterado. Irbesartán se metaboliza en el hígado por la vía de la conjugación glucurónica y oxidación. El principal metabolito circulante es el irbesartán glucurónido (aproximadamente el 6%). Los estudios *in vitro* indican que irbesartán se oxida principalmente por el enzima del citocromo P450 CYP2C9; el isoenzima CYP3A4 tiene un efecto despreciable.

Linealidad/no linealidad

Irbesartán presenta una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis en el rango de dosis de 10 a 600 mg. A dosis superiores a 600 mg (doble de la dosis máxima recomendada), se observó un incremento proporcional de la absorción oral inferior al esperado; se desconoce por qué mecanismo. La concentración plasmática máxima se alcanza transcurridas 1,5-2 horas de la administración oral. El aclaramiento corporal total y renal es de 157-176 y 3-3,5 ml/min, respectivamente. La semivida de eliminación terminal de irbesartán es de 11-15 horas. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza a los 3 días de iniciar la pauta de dosificación de dosis única diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartán algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la semivida y en la acumulación de irbesartán. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y C_{max} de irbesartán fueron también algo más elevados en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) respecto a los pacientes jóvenes (18-40 años). Sin embargo, la semivida de eliminación no se modificó significativamente. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en pacientes de edad avanzada.

Eliminación

Irbesartán y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Despues de la administración oral o IV de irbesartán marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartán inalterado.

Población pediátrica

La farmacocinética de irbesartán ha sido evaluada en 23 niños hipertensos tras la administración de una dosis única diaria y de dosis múltiples diarias de irbesartán (2 mg/kg) hasta un máximo de 150 mg al día durante 4 semanas. De estos 23 niños, 21 fueron evaluados para comparar su farmacocinética con la de adultos (doce niños eran mayores de 12 años, nueve niños tenían entre 6 y 12 años). Los resultados mostraron que los valores de C_{max} , AUC y los niveles de aclaramiento eran comparables a los observados en pacientes adultos que recibieron 150 mg diarios de irbesartán. Con la administración repetida de una sola dosis diaria, se observó una acumulación plasmática limitada de irbesartán (18%).

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con alteración renal o en pacientes en hemodiálisis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con cirrosis de leve a moderada.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hubo evidencia de toxicidad sistémica ni toxicidad en órganos diana a dosis clínicamente significativas. En estudios preclínicos de seguridad, dosis elevadas de irbesartán (≥ 250 mg/kg/día en ratas y ≥ 100 mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores (≥ 500 mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartán indujo cambios degenerativos en el riñón (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basofílicos, concentraciones plasmáticas elevadas de urea y creatinina) considerados como secundarios a los efectos hipotensores del medicamento que originan una disminución de la perfusión renal. Además, irbesartán induce hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con ≥ 90 mg/kg/día, en macacos con ≥ 10 mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartán. A dosis terapéuticas de irbesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

En estudios con ratas macho y hembra, la fertilidad y la capacidad reproductiva de éstas no se vieron afectadas incluso a aquellas dosis orales de irbesartan que causan toxicidad parental (de 50 a 650 mg/kg/día), incluyendo mortalidad a la dosis más alta. No se observaron efectos significativos en el número de cuerpos lúteos, implantes o fetos vivos. Irbesartan no afectó a la supervivencia, desarrollo o reproducción de la descendencia. Estudios en animales indican que el irbesartan radiomarcado se detecta en fetos de ratas y conejos. El irbesartan se excreta en la leche materna de las ratas.

Los estudios realizados en animales con irbesartán han mostrado efectos tóxicos transitorios (aumento de la cavitación pélvica renal, uterohidronefrosis o edema subcutáneo) en fetos de rata, que se resolvieron tras el nacimiento. En conejos, se han descrito abortos o resorción temprana a dosis que producen toxicidad materna significativa, incluyendo mortalidad. No se han observado efectos teratogénicos en rata o conejo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa de sodio
Lactosa monohidrato

Esterato de magnesio
Sílice coloidal hidratada
Almidón de maíz pregelatinizado
Poloxamer 188

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de 14 comprimidos en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 28 comprimidos en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 56 comprimidos en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 98 comprimidos en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 56 x 1 comprimidos en blísteres precortados unidosis de Aluminio/PVC/PVDC.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 Agosto 1997
Fecha de la última renovación: 27 Agosto 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 75 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de irbesartán.

Excipiente con efecto conocido: 25,50 mg de lactosa monohidrato por comprimido recubierto con película.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Blanco o blanquecino, biconvexo y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2871 grabado en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Aprovel está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión esencial.

También está indicado para el tratamiento de la nefropatía en pacientes adultos con diabetes tipo 2 e hipertensión como parte de su tratamiento antihipertensivo (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis habitual inicial y de mantenimiento recomendada es de 150 mg administrados una vez al día, con o sin alimentos. Aprovel a dosis de 150 mg una vez al día, proporciona un control de 24 horas de la presión arterial más adecuado que una dosis de 75 mg. No obstante, se podría considerar el inicio de la terapia con una dosis de 75 mg, especialmente en pacientes en hemodiálisis y en ancianos de más de 75 años.

En pacientes no adecuadamente controlados con 150 mg una vez al día, la dosis de Aprovel puede incrementarse a 300 mg, o añadir otros agentes antihipertensivos (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). En concreto, la administración concomitante de un diurético como hidroclorotiazida ha demostrado tener un efecto aditivo con Aprovel (ver sección 4.5).

En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos, la terapia se debe iniciar con una dosis de 150 mg de irbesartán una vez al día, ajustándola hasta 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la nefropatía. El beneficio renal del uso de Aprovel en estos pacientes se demostró en ensayos clínicos en los que irbesartán se administró junto con otros fármacos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Se debe valorar la utilización de una dosis inicial más baja (75 mg) en pacientes en hemodiálisis (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada

Aunque en pacientes mayores de 75 años se debe considerar la posibilidad de iniciar la terapia con 75 mg, generalmente no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aprovel en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Para uso oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).

El uso concomitante de Aprovel con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver las secciones 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depleción de volumen intravascular: en pacientes con depleción de sodio y/o volumen por tratamientos prolongados con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos, se puede producir hipotensión sintomática, especialmente tras la administración de la primera dosis. Estas situaciones se deben corregir antes de la administración de Aprovel.

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcionante se tratan con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. Aunque este aspecto no se ha observado con Aprovel, se puede presentar un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II.

Insuficiencia renal y trasplante renal: se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina cuando Aprovel se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de Aprovel en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía: en un análisis realizado en un ensayo que incluyó pacientes con nefropatía avanzada, se observó que el efecto de irbesartán sobre los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme entre los subgrupos analizados. En particular, fue menos favorable en mujeres y en sujetos que no eran de raza blanca (ver sección 5.1).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver las secciones 4.5 y 5.1). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperkalemia: como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con Aprovel, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardiaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico (ver sección 4.5).

Hipoglucemias: Aprovel puede inducir hipoglucemias, especialmente en pacientes diabéticos. En pacientes tratados con insulina o antidiabéticos, se debe considerar una monitorización adecuada de la glucosa en sangre; cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o antidiabéticos (ver sección 4.5).

Angioedema intestinal:

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo Aprovel (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con Aprovel e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Litio: no se recomienda la combinación de litio y Aprovel (ver sección 4.5).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiompatía hipertrófica obstrutiva: como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con cardiompatía hipertrófica obstrutiva.

Hiperaldosteronismo primario: los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden al tratamiento con los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda la utilización de Aprovel.

Generales: en pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, uremia, oliguria o, en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda (ver sección 4.5). Como sucede con todos los antihipertensivos, el descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tanto irbesartán como los otros antagonistas de la angiotensina son aparentemente menos efectivos en la reducción de la presión arterial en los sujetos de raza negra, debido posiblemente a que en la población de raza negra existe una mayor prevalencia de estados hiporeninéicos (ver sección 5.1).

Embarazo: no se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que están planeando quedarse embarazadas deberán cambiar

a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver las secciones 4.3 y 4.6).

Población pediátrica: aunque irbesartán se ha estudiado en poblaciones pediátricas de edades comprendidas entre 6 y 16 años, hay que esperar a disponer de más datos para avalar la extensión de su uso en niños (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Excipientes:

Aprovel 75 mg comprimidos recubiertos con película contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Aprovel 75 mg comprimidos recubiertos con película contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos y otros agentes antihipertensivos: otros agentes antihipertensivos pueden potenciar los efectos hipotensores de irbesartán; sin embargo no se han observado interacciones al administrar Aprovel con otros medicamentos antihipertensivos, tales como betabloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio de acción prolongada y diuréticos tiazídicos. El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con Aprovel (ver sección 4.4).

Productos que contienen aliskiren o inhibidores de la ECA: los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: dado que los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden producir hiperkalemia, no se recomienda el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de suplementos de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (ej: heparina) (ver sección 4.4).

Repaglinida: irbesartan tiene el potencial de inhibir el OATP1B1. En un estudio clínico, se informó que irbesartan aumentó la C_{máx} y el AUC de repaglinida (sustrato de OATP1B1) en 1,8 y 1,3 veces, respectivamente, cuando se administró 1 hora antes de repaglinida. En otro estudio, no se informó ninguna interacción farmacocinética relevante cuando los dos fármacos se administraron conjuntamente. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de un tratamiento antidiabético como repaglinida (ver sección 4.4).

Litio: durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se han descrito incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y efectos tóxicos. Muy raramente se han descrito efectos similares con irbesartán. Por lo tanto, esta combinación no está recomendada (ver sección 4.4). Si la combinación fuera necesaria, se recomienda realizar un control riguroso de los niveles séricos de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos: cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, inhibidores

COX-2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la administración concomitante de los antagonistas de la angiotensina II y AINEs podría provocar un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de potasio sérico especialmente en pacientes con una pobre función renal previa. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

Información adicional sobre las interacciones con irbesartán: en ensayos clínicos, la hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética de irbesartán. Irbesartán se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartán junto con warfarina, un medicamento metabolizado por CYP2C9. No se han evaluado los efectos de los inductores del CYP2C9 como rifampicina en la farmacocinética de irbesartán. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver las secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestres induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deben ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar Aprovel durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos y prematuros.

Se desconoce si irbesartan o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado que irbesartan o sus metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

Fertilidad

Irbesartan no tiene efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas o sobre su descendencia incluso hasta niveles de dosis que inducen las primeras señales de toxicidad parental (ver sección 5.3.).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartán altere la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento pueden aparecer mareo o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados frente a placebo realizados en pacientes hipertensos, la frecuencia global de efectos adversos no fue diferente entre el grupo irbesartán (56,2%) y el grupo placebo (56,5%). La interrupción debida a efectos adversos clínicos o de laboratorio fue menos frecuente en el grupo tratado con irbesartán (3,3%) que en el grupo placebo (4,5%). La incidencia de efectos adversos no se relacionó con la dosis (en el rango de dosis recomendado), el sexo, edad, raza o la duración del tratamiento.

En los pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se observó hipotensión ortostática y mareo ortostático en el 0,5% (poco frecuentes) de los pacientes siendo superior al grupo placebo.

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas que se notificaron en los ensayos controlados frente a placebo en los que 1.965 pacientes recibieron irbesartán. Los términos marcados con un asterisco (*) se refieren a las reacciones adversas que fueron adicionalmente notificadas en > 2% de los pacientes diabéticos hipertensos con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca, y que fueron superiores al grupo placebo.

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

También se enumeran las reacciones adversas notificadas adicionalmente durante la experiencia post-comercialización. Estas reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

No conocida: anemia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

No conocida: reacciones de hipersensibilidad como angioedema, rash y urticaria, reacción anafiláctica, shock anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

No conocida: hiperkalemia, hipoglucemias

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, mareo ortostático*

No conocida: vértigo, cefalea

Trastornos del oído y del laberinto

No conocida: tinnitus

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: taquicardia

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática*

Poco frecuentes: rubor

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas/vómitos

Poco frecuentes: diarrea, dispepsia/pirosis

Raras: angioedema intestinal

No conocida: disgeusia

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: ictericia

No conocida: hepatitis, anomalías en la función hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No conocida: vasculitis leucocitoclástica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor musculoesquelético*

No conocida: artralgia, mialgia (en algunos casos se han asociado con niveles plasmáticos elevados de creatina-cinasa), calambres musculares

Trastornos renales y urinarios

No conocida: insuficiencia renal incluyendo casos de fallo renal en pacientes de riesgo (ver sección 4.4)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: disfunción sexual

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: dolor torácico

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: se observó hiperkalemia* más frecuentemente en los pacientes diabéticos tratados con irbesartán que en el grupo placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se observó hiperkalemia ($\geq 5,5$ mEq/l) en el 29,4% de los pacientes tratados con 300 mg de irbesartán y en el 22% de los pacientes del grupo placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con proteinuria franca e insuficiencia renal crónica, se observó hiperkalemia ($\geq 5,5$ mEq/l) en el 46,3% de los pacientes tratados con irbesartán y en el 26,3% de los pacientes del grupo placebo.

Frecuentes: en los pacientes tratados con irbesartán se observaron incrementos significativos (1,7%) de creatina-cinasa plasmática. Ninguno de estos incrementos fue asociado con alteraciones musculoesqueléticas clínicas. En el 1,7% de los pacientes hipertensos con nefropatía diabética avanzada tratados con irbesartán se ha observado un descenso de los niveles de hemoglobina*, que no fue clínicamente significativo.

Población pediátrica

En un ensayo aleatorizado que se llevó a cabo en 318 niños y adolescentes hipertensos de edades comprendidas entre 6 y 16 años, aparecieron las siguientes reacciones adversas durante la fase doble ciego de 3 semanas de duración: dolor de cabeza (7,9%), hipotensión (2,2%), mareo (1,9%), tos (0,9%). Durante la fase abierta del ensayo, de 26 semanas de duración, las anomalías de laboratorio observadas con mayor frecuencia fueron incremento de los niveles de creatinina (6,5%) y valores elevados de creatina-cinasa (CK) en un 2% de los niños tratados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia en adultos expuestos a dosis de hasta 900 mg/día durante 8 semanas no reveló toxicidad. Los signos más probables de sobredosis son hipotensión y taquicardia; también tras una sobredosis podría presentarse bradicardia. No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis con Aprovel. El paciente debe ser estrechamente vigilado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavado gástrico. El carbón vegetal activado puede ser útil para el tratamiento de la sobredosis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de angiotensina-II, monofármacos.

Código ATC: C09C A04.

Mecanismo de acción: irbesartán es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT₁), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT₁, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT₁) produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y disminución en la concentración plasmática de aldosterona. Los niveles séricos de potasio no se modifican significativamente a las dosis recomendadas de irbesartán en monoterapia. Irbesartán no inhibe la ECA (quininasa-II), una enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartán no requiere activación metabólica para ser activo.

Eficacia clínica:

Hipertensión

Irbesartán reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardiaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta a dosis por encima de 300 mg. Dosis únicas diarias de 150-300 mg disminuyen la presión arterial en bipedestación o sedestación en el valle (es decir, 24 horas tras la dosificación) en un promedio de 8-13/5-8 mm Hg (sistólica /diastólica) superior al observado con placebo.

La reducción máxima de la presión arterial se alcanza transcurridas 3-6 horas tras la administración y el efecto reductor de la presión arterial se mantiene durante al menos 24 horas. A las 24 horas, la reducción de la presión arterial fue del 60-70% del correspondiente pico diastólico y sistólico obtenido

a las dosis recomendadas. Con una dosis única diaria de 150 mg se obtiene el mismo valle y la misma respuesta media durante 24 horas que con esta dosis total dividida en dos tomas.

El efecto reductor de la presión arterial con Aprovel es evidente en 1-2 semanas, alcanzándose el efecto máximo transcurridas 4-6 semanas desde el inicio del tratamiento. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Tras la interrupción de la terapia, la presión arterial retorna gradualmente a sus valores basales. No se ha observado hipertensión de rebote.

El efecto reductor sobre la presión arterial de irbesartán y los diuréticos tipo tiazida es aditivo. En pacientes que no se controlan adecuadamente con irbesartán en monoterapia, la combinación con una dosis baja de hidroclorotiazida (12,5 mg) una vez al día produce una mayor reducción de la presión arterial en el valle de 7-10/3-6 mm Hg (sistólica/diastólica).

La eficacia de Aprovel no se modifica por la edad o el sexo. Como sucede con otros medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, los pacientes hipertensos de raza negra tienen una respuesta a la monoterapia con irbesartán notablemente inferior. Cuando irbesartán se administra concomitantemente con una dosis baja de hidroclorotiazida (ej: 12,5 mg al día), la respuesta antihipertensiva de los pacientes de raza negra se aproxima a los de raza blanca. No se han observado efectos clínicamente significativos por el ácido úrico sérico o la secreción urinaria de ácido úrico.

Población pediátrica

Durante un periodo de 3 semanas se evaluó en 318 niños y adolescentes hipertensos o en riesgo (diabéticos, historial familiar de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años la reducción de la presión arterial con ajustes de dosis de irbesartán de 0,5 mg/kg (baja), 1,5 mg/kg (media) y 4,5 mg/kg (alta). Al cabo de las 3 semanas, la reducción en la variable principal de eficacia, la presión arterial sistólica, sentado, en valle (PASSe), en comparación con los valores basales fue de 11,7 mmHg (dosis baja), de 9,3 mmHg (dosis media) y 13,2 mmHg (dosis alta). No hubo diferencias significativas aparentes entre las distintas dosis. El cambio principal ajustado para la presión arterial diastólica, sentado, en valle (PADSe) fue el siguiente: 3,8 mmHg (dosis baja), 3,2 mmHg (dosis media) y 5,6 mmHg (dosis alta). Tras el consiguiente período de 2 semanas en el que los pacientes fueron re-aleatorizados, bien al medicamento o al placebo, la PASSe aumentó en 2,4 mmHg y la PADSe en 2,0 mmHg en pacientes que tomaban placebo, mientras que en los que tomaban irbesartán, la variación fue de +0,1 mmHg y -0,3 mmHg, respectivamente (ver sección 4.2).

Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartán reduce la progresión de la nefropatía en los pacientes con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca. El IDNT es un ensayo de morbi-mortalidad, doble ciego y controlado, en el que se compararon Aprovel, amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de Aprovel sobre la progresión de la nefropatía y todas las causas de mortalidad en 1.715 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, proteinuria \geq 900 mg/día y creatinina sérica comprendida entre 1,0-3,0 mg/dl. A los pacientes se les ajustó la dosis desde 75 mg hasta la dosis de mantenimiento de 300 mg de Aprovel, desde 2,5 mg hasta 10 mg de amlodipino o placebo, según su tolerabilidad. En todos los grupos de tratamiento, los pacientes recibieron entre 2 y 4 fármacos antihipertensivos (p.e. diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes) para conseguir el objetivo de presión arterial predefinido \leq 135/85 mm Hg o una reducción de 10 mm Hg en la presión arterial sistólica, en el caso de que la basal fuera $>$ 160 mm Hg. El porcentaje de pacientes que alcanzó este objetivo fue de un 60% en el grupo placebo frente a un 76% y 78% en los grupos tratados con irbesartán y amlodipino, respectivamente. Irbesartán redujo significativamente el riesgo relativo en la variable principal combinada que incluye duplicación de los niveles de creatinina sérica, enfermedad renal terminal (ERT) o mortalidad por cualquier causa. Aproximadamente un 33% de los pacientes tratados con irbesartán presentó alguno de los eventos de la variable principal combinada frente a un 39% y 41% en el grupo placebo y en el tratado con amlodipino, respectivamente, [20% de reducción relativa del riesgo frente a placebo ($p = 0,024$) y 23% de reducción relativa del riesgo comparado con amlodipino ($p = 0,006$)]. Cuando se analizaron los

componentes individuales de la variable principal combinada, no se observó efecto alguno sobre la mortalidad por cualquier causa, mientras que se encontró una tendencia positiva en la reducción del ERT y una reducción significativa en la duplicación de los niveles de creatinina sérica.

Para valorar el efecto del tratamiento se analizaron subgrupos de población por sexo, raza, edad, duración de la diabetes, presión arterial basal, niveles de creatinina sérica y porcentaje de excreción de albúmina. Aunque los intervalos de confianza no lo excluyan, no hubo evidencia de beneficio renal ni en el subgrupo de mujeres ni en el de pacientes de raza negra, los cuales representaban un 32% y un 26% del total de la población en estudio, respectivamente. En la población total, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento para la variable secundaria de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Sin embargo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en mujeres y un descenso de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en varones en el grupo tratado con irbesartán frente al grupo placebo. Asimismo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal y de ictus en mujeres tratadas con irbesartán frente a las tratadas con amlodipino, mientras que la hospitalización debida a insuficiencia cardiaca en la población total se redujo. No se ha encontrado una explicación adecuada para estos hallazgos en mujeres.

El ensayo IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) demostró que la dosis de 300 mg de irbesartán retrasa la progresión a proteinuria franca en pacientes con microalbuminuria. El IRMA 2 es un ensayo de morbilidad, doble ciego, controlado frente a placebo que incluyó 590 pacientes con diabetes tipo 2, microalbuminuria (30-300 mg/día) y función renal normal (creatinina sérica \leq 1,5 mg/dl en hombres y $<$ 1,1 mg/dl en mujeres). El ensayo evaluó los efectos a largo plazo (2 años) de Aprovel sobre la progresión a proteinuria franca (tasa de excreción de albúmina en orina $>$ 300 mg/día, y un incremento de la tasa de excreción de albúmina en orina de, al menos, un 30% sobre el nivel basal). El objetivo de presión arterial predefinido fue \leq 135/85 mm Hg. Para alcanzarlo, se asociaron otros fármacos antihipertensivos (excluyendo inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina-II, calcioantagonistas dihidropiridínicos) si era necesario. Todos los grupos de tratamiento alcanzaron una presión arterial similar, mientras que un porcentaje menor de sujetos en el grupo tratado con irbesartán 300 mg (5,2%) respecto al grupo placebo (14,9%) o al grupo de 150 mg de irbesartán (9,7%) presentó proteinuria franca, demostrando, para la dosis más elevada, una reducción relativa del riesgo del 70% frente a placebo ($p = 0,0004$). No se observó un incremento en la tasa de filtración glomerular (TFG) durante los tres primeros meses de tratamiento. El enlentecimiento en la progresión a proteinuria franca fue evidente a los tres meses del inicio del tratamiento y continuó durante el seguimiento de 2 años. La regresión a normoalbuminuria ($<$ 30 mg/día) fue más frecuente en el grupo de 300 mg de Aprovel (34%) que en el grupo placebo (21%).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hipertotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, irbesartán se absorbe bien: los estudios de biodisponibilidad absoluta demostraron valores de aproximadamente un 60-80%. La ingesta concomitante de alimentos no modifica significativamente la biodisponibilidad de irbesartán.

Distribución

La fijación a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 96%, con fijación despreciable a los componentes celulares sanguíneos. El volumen de distribución es de 53-93 litros.

Biotransformación

Tras la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con ¹⁴C, el 80-85% de la radioactividad plasmática circulante se atribuye a irbesartán inalterado. Irbesartán se metaboliza en el hígado por la vía de la conjugación glucurónica y oxidación. El principal metabolito circulante es el irbesartán glucurónido (aproximadamente el 6%). Los estudios *in vitro* indican que irbesartán se oxida principalmente por el enzima del citocromo P450 CYP2C9; el isoenzima CYP3A4 tiene un efecto despreciable.

Linealidad/no linealidad

Irbesartán presenta una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis en el rango de dosis de 10 a 600 mg. A dosis superiores a 600 mg (doble de la dosis máxima recomendada), se observó un incremento proporcional de la absorción oral inferior al esperado; se desconoce por qué mecanismo. La concentración plasmática máxima se alcanza transcurridas 1,5-2 horas de la administración oral. El aclaramiento corporal total y renal es de 157-176 y 3-3,5 ml/min, respectivamente. La semivida de eliminación terminal de irbesartán es de 11-15 horas. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza a los 3 días de iniciar la pauta de dosificación de dosis única diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartán algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la semivida y en la acumulación de irbesartán. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y C_{max} de irbesartán fueron también algo más elevados en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) respecto a los pacientes jóvenes (18-40 años). Sin embargo, la semivida de eliminación no se modificó significativamente. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en pacientes de edad avanzada.

Eliminación

Irbesartán y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartán marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartán inalterado.

Población pediátrica

La farmacocinética de irbesartán ha sido evaluada en 23 niños hipertensos tras la administración de una dosis única diaria y de dosis múltiples diarias de irbesartán (2 mg/kg) hasta un máximo de 150 mg al día durante 4 semanas. De estos 23 niños, 21 fueron evaluados para comparar su farmacocinética con la de adultos (doce niños eran mayores de 12 años, nueve niños tenían entre 6 y 12 años). Los resultados mostraron que los valores de C_{max} , AUC y los niveles de aclaramiento eran comparables a los observados en pacientes adultos que recibieron 150 mg diarios de irbesartán. Con la administración repetida de una sola dosis diaria, se observó una acumulación plasmática limitada de irbesartán (18%).

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con alteración renal o en pacientes en hemodiálisis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con cirrosis de leve a moderada.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hubo evidencia de toxicidad sistémica ni toxicidad en órganos diana a dosis clínicamente significativas. En estudios preclínicos de seguridad, dosis elevadas de irbesartán (≥ 250 mg/kg/día en ratas y ≥ 100 mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores (≥ 500 mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartán indujo cambios degenerativos en el riñón (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basofílicos, concentraciones plasmáticas elevadas de urea y creatinina) considerados como secundarios a los efectos hipotensores del medicamento que originan una disminución de la perfusión renal. Además, irbesartán induce hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con ≥ 90 mg/kg/día, en macacos con ≥ 10 mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartán. A dosis terapéuticas de irbesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

En estudios con ratas macho y hembra, la fertilidad y la capacidad reproductiva de éstas no se vieron afectadas incluso a aquellas dosis orales de irbesartan que causan toxicidad parental (de 50 a 650 mg/kg/día), incluyendo mortalidad a la dosis más alta. No se observaron efectos significativos en el número de cuerpos lúteos, implantes o fetos vivos. Irbesartan no afectó a la supervivencia, desarrollo o reproducción de la descendencia. Estudios en animales indican que el irbesartan radiomarcado se detecta en fetos de ratas y conejos. El irbesartan se excreta en la leche materna de las ratas.

Los estudios realizados en animales con irbesartán han mostrado efectos tóxicos transitorios (aumento de la cavitación pélvica renal, uterohidronefrosis o edema subcutáneo) en fetos de rata, que se resolvieron tras el nacimiento. En conejos, se han descrito abortos o resorción temprana a dosis que producen toxicidad materna significativa, incluyendo mortalidad. No se han observado efectos teratogénicos en rata o conejo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa de sodio
Hipromelosa
Sílice coloidal
Esterato de magnesio

Recubrimiento:
Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 3000
Cera carnauba

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de 14 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 28 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 30 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 56 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 84 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 90 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 98 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 56 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados unidos de Aluminio/PVC/PVDC.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

EU/1/97/046/034
EU/1/97/046/037

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 Agosto 1997

Fecha de la última renovación: 27 Agosto 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 150 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de irbesartán.

Excipiente con efecto conocido: 51,00 mg de lactosa monohidrato por comprimido recubierto con película.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Blanco o blanquecino, biconvexo y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2872 grabado en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Aprovel está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión esencial.

También está indicado para el tratamiento de la nefropatía en pacientes adultos con diabetes tipo 2 e hipertensión como parte de su tratamiento antihipertensivo (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis habitual inicial y de mantenimiento recomendada es de 150 mg administrados una vez al día, con o sin alimentos. Aprovel a dosis de 150 mg una vez al día, proporciona un control de 24 horas de la presión arterial más adecuado que una dosis de 75 mg. No obstante, se podría considerar el inicio de la terapia con una dosis de 75 mg, especialmente en pacientes en hemodiálisis y en ancianos de más de 75 años.

En pacientes no adecuadamente controlados con 150 mg una vez al día, la dosis de Aprovel puede incrementarse a 300 mg, o añadir otros agentes antihipertensivos (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). En concreto, la administración concomitante de un diurético como hidroclorotiazida ha demostrado tener un efecto aditivo con Aprovel (ver sección 4.5).

En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos, la terapia se debe iniciar con una dosis de 150 mg de irbesartán una vez al día, ajustándola hasta 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la nefropatía. El beneficio renal del uso de Aprovel en estos pacientes se demostró en ensayos clínicos en los que irbesartán se administró junto con otros fármacos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Se debe valorar la utilización de una dosis inicial más baja (75 mg) en pacientes en hemodiálisis (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada

Aunque en pacientes mayores de 75 años se debe considerar la posibilidad de iniciar la terapia con 75 mg, generalmente no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aprovel en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Para uso oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).

El uso concomitante de Aprovel con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver las secciones 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depleción de volumen intravascular: en pacientes con depleción de sodio y/o volumen por tratamientos prolongados con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos, se puede producir hipotensión sintomática, especialmente tras la administración de la primera dosis. Estas situaciones se deben corregir antes de la administración de Aprovel.

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcionante se tratan con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. Aunque este aspecto no se ha observado con Aprovel, se puede presentar un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II.

Insuficiencia renal y trasplante renal: se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina cuando Aprovel se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de Aprovel en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía: en un análisis realizado en un ensayo que incluyó pacientes con nefropatía avanzada, se observó que el efecto de irbesartán sobre los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme entre los subgrupos analizados. En particular, fue menos favorable en mujeres y en sujetos que no eran de raza blanca (ver sección 5.1).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver las secciones 4.5 y 5.1). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperkalemia: como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con Aprovel, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardiaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico (ver sección 4.5).

Hipoglucemias: Aprovel puede inducir hipoglucemias, especialmente en pacientes diabéticos. En pacientes tratados con insulina o antidiabéticos, se debe considerar una monitorización adecuada de la glucosa en sangre; cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o antidiabéticos (ver sección 4.5).

Angioedema intestinal:

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo Aprovel (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con Aprovel e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Litio: no se recomienda la combinación de litio y Aprovel (ver sección 4.5).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiompatía hipertrófica obstrutiva: como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con cardiompatía hipertrófica obstrutiva.

Hiperaldosteronismo primario: los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden al tratamiento con los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda la utilización de Aprovel.

Generales: en pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, uremia, oliguria o, en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda (ver sección 4.5). Como sucede con todos los antihipertensivos, el descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tanto irbesartán como los otros antagonistas de la angiotensina son aparentemente menos efectivos en la reducción de la presión arterial en los sujetos de raza negra, debido posiblemente a que en la población de raza negra existe una mayor prevalencia de estados hiporeninéicos (ver sección 5.1).

Embarazo: no se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que están planeando quedarse embarazadas deberán cambiar

a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver las secciones 4.3 y 4.6).

Población pediátrica: aunque irbesartán se ha estudiado en poblaciones pediátricas de edades comprendidas entre 6 y 16 años, hay que esperar a disponer de más datos para avalar la extensión de su uso en niños (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Excipientes:

Aprovel 150 mg comprimidos recubiertos con película contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Aprovel 150 mg comprimidos recubiertos con película contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos y otros agentes antihipertensivos: otros agentes antihipertensivos pueden potenciar los efectos hipotensores de irbesartán; sin embargo no se han observado interacciones al administrar Aprovel con otros medicamentos antihipertensivos, tales como betabloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio de acción prolongada y diuréticos tiazídicos. El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con Aprovel (ver sección 4.4).

Productos que contienen aliskiren o inhibidores de la ECA: los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: dado que los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden producir hiperkalemia, no se recomienda el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de suplementos de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (ej: heparina) (ver sección 4.4).

Litio: durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se han descrito incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y efectos tóxicos. Muy raramente se han descrito efectos similares con irbesartán. Por lo tanto, esta combinación no está recomendada (ver sección 4.4). Si la combinación fuera necesaria, se recomienda realizar un control riguroso de los niveles séricos de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos: cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, inhibidores COX-2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la administración concomitante de los antagonistas de la angiotensina II y AINEs podría provocar un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de potasio sérico especialmente en pacientes con una pobre función renal previa. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los

pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

Repaglinida: irbesartan tiene el potencial de inhibir el OATP1B1. En un estudio clínico, se informó que irbesartan aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de repaglinida (sustrato de OATP1B1) en 1,8 y 1,3 veces, respectivamente, cuando se administró 1 hora antes de repaglinida. En otro estudio, no se informó ninguna interacción farmacocinética relevante cuando los dos fármacos se administraron conjuntamente. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de un tratamiento antidiabético como repaglinida (ver sección 4.4).

Información adicional sobre las interacciones con irbesartán: en ensayos clínicos, la hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética de irbesartán. Irbesartán se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartán junto con warfarina, un medicamento metabolizado por CYP2C9. No se han evaluado los efectos de los inductores del CYP2C9 como rifampicina en la farmacocinética de irbesartán. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver las secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestres induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deben ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar Aprovel durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos y prematuros.

Se desconoce si irbesartan o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado que irbesartan o sus metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

Fertilidad

Irbesartan no tiene efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas o sobre su descendencia incluso hasta niveles de dosis que inducen las primeras señales de toxicidad parental (ver sección 5.3.).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartán altere la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento pueden aparecer mareo o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados frente a placebo realizados en pacientes hipertensos, la frecuencia global de efectos adversos no fue diferente entre el grupo irbesartán (56,2%) y el grupo placebo (56,5%). La interrupción debida a efectos adversos clínicos o de laboratorio fue menos frecuente en el grupo tratado con irbesartán (3,3%) que en el grupo placebo (4,5%). La incidencia de efectos adversos no se relacionó con la dosis (en el rango de dosis recomendado), el sexo, edad, raza o la duración del tratamiento.

En los pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se observó hipotensión ortostática y mareo ortostático en el 0,5% (poco frecuentes) de los pacientes siendo superior al grupo placebo.

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas que se notificaron en los ensayos controlados frente a placebo en los que 1.965 pacientes recibieron irbesartán. Los términos marcados con un asterisco (*) se refieren a las reacciones adversas que fueron adicionalmente notificadas en > 2% de los pacientes diabéticos hipertensos con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca, y que fueron superiores al grupo placebo.

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

También se enumeran las reacciones adversas notificadas adicionalmente durante la experiencia post-comercialización. Estas reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

No conocida: anemia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico:

No conocida: reacciones de hipersensibilidad como angioedema, rash y urticaria, reacción anafiláctica, shock anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

No conocida: hiperkalemia, hipoglucemias

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareo, mareo ortostático*

No conocida: vértigo, cefalea

Trastornos del oído y del laberinto:

No conocida: tinnitus

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: taquicardia

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipotensión ortostática*

Poco frecuentes: rubor

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas/vómitos

Poco frecuentes: diarrea, dispepsia/pirosis

Raras: angioedema intestinal

No conocida: disgeusia

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: ictericia

No conocida: hepatitis, anomalías en la función hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

No conocida: vasculitis leucocitoclástica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor musculoesquelético*

No conocida: artralgia, mialgia (en algunos casos se han asociado con niveles plasmáticos elevados de creatina-cinasa), calambres musculares

Trastornos renales y urinarios:

No conocida: insuficiencia renal incluyendo casos de fallo renal en pacientes de riesgo
(ver sección 4.4)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: disfunción sexual

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: dolor torácico

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: se observó hipercalemia* más frecuentemente en los pacientes diabéticos tratados con irbesartán que en el grupo placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se observó hipercalemia ($\geq 5,5$ mEq/l) en el 29,4% de los pacientes tratados con 300 mg de irbesartán y en el 22% de los pacientes del grupo placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con proteinuria franca e insuficiencia renal crónica, se observó hipercalemia ($\geq 5,5$ mEq/l) en el 46,3% de los pacientes tratados con irbesartán y en el 26,3% de los pacientes del grupo placebo.

Frecuentes: en los pacientes tratados con irbesartán se observaron incrementos significativos (1,7%) de creatina-cinasa plasmática. Ninguno de estos incrementos fue asociado con alteraciones musculoesqueléticas clínicas.
En el 1,7% de los pacientes hipertensos con nefropatía diabética avanzada tratados con irbesartán se ha observado un descenso de los niveles de hemoglobina*, que no fue clínicamente significativo.

Población pediátrica

En un ensayo aleatorizado que se llevó a cabo en 318 niños y adolescentes hipertensos de edades comprendidas entre 6 y 16 años, aparecieron las siguientes reacciones adversas durante la fase doble ciego de 3 semanas de duración: dolor de cabeza (7,9%), hipotensión (2,2%), mareo (1,9%), tos (0,9%). Durante la fase abierta del ensayo, de 26 semanas de duración, las anomalías de laboratorio observadas con mayor frecuencia fueron incremento de los niveles de creatinina (6,5%) y valores elevados de creatina-cinasa (CK) en un 2% de los niños tratados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia en adultos expuestos a dosis de hasta 900 mg/día durante 8 semanas no reveló toxicidad. Los signos más probables de sobredosis son hipotensión y taquicardia; también tras una sobredosis podría presentarse bradicardia. No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis con Aprovel. El paciente debe ser estrechamente vigilado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavado gástrico. El carbón vegetal activado puede ser útil para el tratamiento de la sobredosis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de angiotensina-II, monofármacos.

Código ATC: C09C A04.

Mecanismo de acción: irbesartán es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT₁), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT₁, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT₁) produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y disminución en la concentración plasmática de aldosterona. Los niveles séricos de potasio no se modifican significativamente a las dosis recomendadas de irbesartán en monoterapia. Irbesartán no inhibe la ECA (quininasa-II), una enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartán no requiere activación metabólica para ser activo.

Eficacia clínica:

Hipertensión

Irbesartán reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardiaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta a dosis por encima de 300 mg. Dosis únicas diarias de 150-300 mg disminuyen la presión arterial en bipedestación o sedestación en el valle (es decir, 24 horas tras la dosificación) en un promedio de 8-13/5-8 mm Hg (sistólica /diastólica) superior al observado con placebo.

La reducción máxima de la presión arterial se alcanza transcurridas 3-6 horas tras la administración y el efecto reductor de la presión arterial se mantiene durante al menos 24 horas. A las 24 horas, la reducción de la presión arterial fue del 60-70% del correspondiente pico diastólico y sistólico obtenido a las dosis recomendadas. Con una dosis única diaria de 150 mg se obtiene el mismo valle y la misma respuesta media durante 24 horas que con esta dosis total dividida en dos tomas.

El efecto reductor de la presión arterial con Aprovel es evidente en 1-2 semanas, alcanzándose el efecto máximo transcurridas 4-6 semanas desde el inicio del tratamiento. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Tras la interrupción de la terapia, la presión arterial retorna gradualmente a sus valores basales. No se ha observado hipertensión de rebote.

El efecto reductor sobre la presión arterial de irbesartán y los diuréticos tipo tiazida es aditivo. En pacientes que no se controlan adecuadamente con irbesartán en monoterapia, la combinación con una dosis baja de hidroclorotiazida (12,5 mg) una vez al día produce una mayor reducción de la presión arterial en el valle de 7-10/3-6 mm Hg (sistólica/diastólica).

La eficacia de Aprovel no se modifica por la edad o el sexo. Como sucede con otros medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, los pacientes hipertensos de raza negra tienen una respuesta a la monoterapia con irbesartán notablemente inferior. Cuando irbesartán se administra concomitantemente con una dosis baja de hidroclorotiazida (ej: 12,5 mg al día), la respuesta antihipertensiva de los pacientes de raza negra se aproxima a los de raza blanca. No se han observado efectos clínicamente significativos por el ácido úrico sérico o la secreción urinaria de ácido úrico.

Población pediátrica

Durante un periodo de 3 semanas se evaluó en 318 niños y adolescentes hipertensos o en riesgo (diabéticos, historial familiar de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años la reducción de la presión arterial con ajustes de dosis de irbesartán de 0,5 mg/kg (baja), 1,5 mg/kg (media) y 4,5 mg/kg (alta). Al cabo de las 3 semanas, la reducción en la variable principal de eficacia, la presión arterial sistólica, sentado, en valle (PASSe), en comparación con los valores basales fue de 11,7 mmHg (dosis baja), de 9,3 mmHg (dosis media) y 13,2 mmHg (dosis alta). No hubo diferencias significativas aparentes entre las distintas dosis. El cambio principal ajustado para la presión arterial diastólica, sentado, en valle (PADSe) fue el siguiente: 3,8 mmHg (dosis baja), 3,2 mmHg (dosis media) y 5,6 mmHg (dosis alta). Tras el consiguiente período de 2 semanas en el que los pacientes fueron re-aleatorizados, bien al medicamento o al placebo, la PASSe aumentó en 2,4 mmHg y la PADSe en 2,0 mmHg en pacientes que tomaban placebo, mientras que en los que tomaban irbesartán, la variación fue de +0,1 mmHg y -0,3 mmHg, respectivamente (ver sección 4.2).

Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartán reduce la progresión de la nefropatía en los pacientes con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca. El IDNT es un ensayo de morbi-mortalidad, doble ciego y controlado, en el que se compararon Aprovel, amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de Aprovel sobre la progresión de la nefropatía y todas las causas de mortalidad en 1.715 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, proteinuria \geq 900 mg/día y creatinina sérica comprendida entre 1,0-3,0 mg/dl. A los pacientes se les ajustó la dosis desde 75 mg hasta la dosis de mantenimiento de 300 mg de Aprovel, desde 2,5 mg hasta 10 mg de amlodipino o placebo, según su tolerabilidad. En todos los grupos de tratamiento, los pacientes recibieron entre 2 y 4 fármacos antihipertensivos (p.e. diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes) para conseguir el objetivo de presión arterial predefinido \leq 135/85 mm Hg o una reducción de 10 mm Hg en la presión arterial sistólica, en el caso de que la basal fuera $>$ 160 mm Hg. El porcentaje de pacientes que alcanzó este objetivo fue de un 60% en el grupo placebo frente a un 76% y 78% en los grupos tratados con irbesartán y amlodipino, respectivamente. Irbesartán redujo significativamente el riesgo relativo en la variable principal combinada que incluye duplicación de los niveles de creatinina sérica, enfermedad renal terminal (ERT) o mortalidad por cualquier causa. Aproximadamente un 33% de los pacientes tratados con irbesartán presentó alguno de los eventos de la variable principal combinada frente a un 39% y 41% en el grupo placebo y en el tratado con amlodipino, respectivamente, [20% de reducción relativa del riesgo frente a placebo ($p = 0,024$) y 23% de reducción relativa del riesgo comparado con amlodipino ($p = 0,006$)]. Cuando se analizaron los componentes individuales de la variable principal combinada, no se observó efecto alguno sobre la

mortalidad por cualquier causa, mientras que se encontró una tendencia positiva en la reducción del ERT y una reducción significativa en la duplicación de los niveles de creatinina sérica.

Para valorar el efecto del tratamiento se analizaron subgrupos de población por sexo, raza, edad, duración de la diabetes, presión arterial basal, niveles de creatinina sérica y porcentaje de excreción de albúmina. Aunque los intervalos de confianza no lo excluyan, no hubo evidencia de beneficio renal ni en el subgrupo de mujeres ni en el de pacientes de raza negra, los cuales representaban un 32% y un 26% del total de la población en estudio, respectivamente. En la población total, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento para la variable secundaria de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Sin embargo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en mujeres y un descenso de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en varones en el grupo tratado con irbesartán frente al grupo placebo. Asimismo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal y de ictus en mujeres tratadas con irbesartán frente a las tratadas con amlodipino, mientras que la hospitalización debida a insuficiencia cardiaca en la población total se redujo. No se ha encontrado una explicación adecuada para estos hallazgos en mujeres.

El ensayo IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) demostró que la dosis de 300 mg de irbesartán retrasa la progresión a proteinuria franca en pacientes con microalbuminuria. El IRMA 2 es un ensayo de morbilidad, doble ciego, controlado frente a placebo que incluyó 590 pacientes con diabetes tipo 2, microalbuminuria (30-300 mg/día) y función renal normal (creatinina sérica \leq 1,5 mg/dl en hombres y $<$ 1,1 mg/dl en mujeres). El ensayo evaluó los efectos a largo plazo (2 años) de Aprovel sobre la progresión a proteinuria franca (tasa de excreción de albúmina en orina $>$ 300 mg/día, y un incremento de la tasa de excreción de albúmina en orina de, al menos, un 30% sobre el nivel basal). El objetivo de presión arterial predefinido fue \leq 135/85 mm Hg. Para alcanzarlo, se asociaron otros fármacos antihipertensivos (excluyendo inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina-II, calcioantagonistas dihidropiridínicos) si era necesario. Todos los grupos de tratamiento alcanzaron una presión arterial similar, mientras que un porcentaje menor de sujetos en el grupo tratado con irbesartán 300 mg (5,2%) respecto al grupo placebo (14,9%) o al grupo de 150 mg de irbesartán (9,7%) presentó proteinuria franca, demostrando, para la dosis más elevada, una reducción relativa del riesgo del 70% frente a placebo ($p = 0,0004$). No se observó un incremento en la tasa de filtración glomerular (TFG) durante los tres primeros meses de tratamiento. El enlentecimiento en la progresión a proteinuria franca fue evidente a los tres meses del inicio del tratamiento y continuó durante el seguimiento de 2 años. La regresión a normoalbuminuria ($<$ 30 mg/día) fue más frecuente en el grupo de 300 mg de Aprovel (34%) que en el grupo placebo (21%).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hipertotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina

II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, irbesartán se absorbe bien: los estudios de biodisponibilidad absoluta demostraron valores de aproximadamente un 60-80%. La ingesta concomitante de alimentos no modifica significativamente la biodisponibilidad de irbesartán.

Distribución

La fijación a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 96%, con fijación despreciable a los componentes celulares sanguíneos. El volumen de distribución es de 53-93 litros. Tras la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con ^{14}C , el 80-85% de la radioactividad plasmática circulante se atribuye a irbesartán inalterado. Irbesartán se metaboliza en el hígado por la vía de la conjugación glucurónica y oxidación. El principal metabolito circulante es el irbesartán glucurónido (aproximadamente el 6%). Los estudios *in vitro* indican que irbesartán se oxida principalmente por el enzima del citocromo P450 CYP2C9; el isoenzima CYP3A4 tiene un efecto despreciable.

Linealidad/no linealidad

Irbesartán presenta una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis en el rango de dosis de 10 a 600 mg. A dosis superiores a 600 mg (doble de la dosis máxima recomendada), se observó un incremento proporcional de la absorción oral inferior al esperado; se desconoce por qué mecanismo. La concentración plasmática máxima se alcanza transcurridas 1,5-2 horas de la administración oral. El aclaramiento corporal total y renal es de 157-176 y 3-3,5 ml/min, respectivamente. La semivida de eliminación terminal de irbesartán es de 11-15 horas. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza a los 3 días de iniciar la pauta de dosificación de dosis única diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartán algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la semivida y en la acumulación de irbesartán. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y C_{\max} de irbesartán fueron también algo más elevados en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) respecto a los pacientes jóvenes (18-40 años). Sin embargo, la semivida de eliminación no se modificó significativamente. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en pacientes de edad avanzada.

Eliminación

Irbesartán y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartán marcado con ^{14}C , aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartán inalterado.

Población pediátrica

La farmacocinética de irbesartán ha sido evaluada en 23 niños hipertensos tras la administración de una dosis única diaria y de dosis múltiples diarias de irbesartán (2 mg/kg) hasta un máximo de 150 mg al día durante 4 semanas. De estos 23 niños, 21 fueron evaluados para comparar su farmacocinética con la de adultos (doce niños eran mayores de 12 años, nueve niños tenían entre 6 y 12 años). Los resultados mostraron que los valores de C_{\max} , AUC y los niveles de aclaramiento eran comparables a

los observados en pacientes adultos que recibieron 150 mg diarios de irbesartán. Con la administración repetida de una sola dosis diaria, se observó una acumulación plasmática limitada de irbesartán (18%).

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con alteración renal o en pacientes en hemodiálisis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con cirrosis de leve a moderada.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hubo evidencia de toxicidad sistémica ni toxicidad en órganos diana a dosis clínicamente significativas. En estudios preclínicos de seguridad, dosis elevadas de irbesartán (≥ 250 mg/kg/día en ratas y ≥ 100 mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores (≥ 500 mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartán indujo cambios degenerativos en el riñón (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basofílicos, concentraciones plasmáticas elevadas de urea y creatinina) considerados como secundarios a los efectos hipotensores del medicamento que originan una disminución de la perfusión renal. Además, irbesartán induce hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con ≥ 90 mg/kg/día, en macacos con ≥ 10 mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartán. A dosis terapéuticas de irbesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

En estudios con ratas macho y hembra, la fertilidad y la capacidad reproductiva de éstas no se vieron afectadas incluso a aquellas dosis orales de irbesartan que causan toxicidad parental (de 50 a 650 mg/kg/día), incluyendo mortalidad a la dosis más alta. No se observaron efectos significativos en el número de cuerpos lúteos, implantes o fetos vivos. Irbesartan no afectó a la supervivencia, desarrollo o reproducción de la descendencia. Estudios en animales indican que el irbesartan radiomarcado se detecta en fetos de ratas y conejos. El irbesartan se excreta en la leche materna de las ratas.

Los estudios realizados en animales con irbesartán han mostrado efectos tóxicos transitorios (aumento de la cavitación pélvica renal, uterohidronefrosis o edema subcutáneo) en fetos de rata, que se resolvieron tras el nacimiento. En conejos, se han descrito abortos o resorción temprana a dosis que producen toxicidad materna significativa, incluyendo mortalidad. No se han observado efectos teratogénicos en rata o conejo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa de sodio

Hipromelosa

Sílice coloidal

Esterato de magnesio

Recubrimiento:
Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 3000
Cera carnauba

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de 14 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 28 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 30 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 56 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 84 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 90 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 98 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 56 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados unidosis de Aluminio/PVC/PVDC.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 Agosto 1997
Fecha de la última renovación: 27 Agosto 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 300 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de irbesartán.

Excipiente con efecto conocido: 102,00 mg de lactosa monohidrato por comprimido recubierto con película.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Blanco o blanquecino, biconvexo y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2873 grabado en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Aprovel está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión esencial.

También está indicado para el tratamiento de la nefropatía en pacientes adultos con diabetes tipo 2 e hipertensión como parte de su tratamiento antihipertensivo (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis habitual inicial y de mantenimiento recomendada es de 150 mg administrados una vez al día, con o sin alimentos. Aprovel a dosis de 150 mg una vez al día, proporciona un control de 24 horas de la presión arterial más adecuado que una dosis de 75 mg. No obstante, se podría considerar el inicio de la terapia con una dosis de 75 mg, especialmente en pacientes en hemodiálisis y en ancianos de más de 75 años.

En pacientes no adecuadamente controlados con 150 mg una vez al día, la dosis de Aprovel puede incrementarse a 300 mg, o añadir otros agentes antihipertensivos (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). En concreto, la administración concomitante de un diurético como hidroclorotiazida ha demostrado tener un efecto aditivo con Aprovel (ver sección 4.5).

En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos, la terapia se debe iniciar con una dosis de 150 mg de irbesartán una vez al día, ajustándola hasta 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la nefropatía. El beneficio renal del uso de Aprovel en estos pacientes se demostró en ensayos clínicos en los que irbesartán se administró junto con otros fármacos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Se debe valorar la utilización de una dosis inicial más baja (75 mg) en pacientes en hemodiálisis (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada

Aunque en pacientes mayores de 75 años se debe considerar la posibilidad de iniciar la terapia con 75 mg, generalmente no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aprovel en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Para uso oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).

El uso concomitante de Aprovel con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver las secciones 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depleción de volumen intravascular: en pacientes con depleción de sodio y/o volumen por tratamientos prolongados con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos, se puede producir hipotensión sintomática, especialmente tras la administración de la primera dosis. Estas situaciones se deben corregir antes de la administración de Aprovel.

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcionante se tratan con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. Aunque este aspecto no se ha observado con Aprovel, se puede presentar un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II.

Insuficiencia renal y trasplante renal: se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina cuando Aprovel se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de Aprovel en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía: en un análisis realizado en un ensayo que incluyó pacientes con nefropatía avanzada, se observó que el efecto de irbesartán sobre los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme entre los subgrupos analizados. En particular, fue menos favorable en mujeres y en sujetos que no eran de raza blanca (ver sección 5.1).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver las secciones 4.5 y 5.1). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperkalemia: como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con Aprovel, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardiaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico (ver sección 4.5).

Hipoglucemias: Aprovel puede inducir hipoglucemias, especialmente en pacientes diabéticos. En pacientes tratados con insulina o antidiabéticos, se debe considerar una monitorización adecuada de la glucosa en sangre; cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o antidiabéticos (ver sección 4.5).

Angioedema intestinal:

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo Aprovel (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con Aprovel e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Litio: no se recomienda la combinación de litio y Aprovel (ver sección 4.5).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiompatía hipertrófica obstrutiva: como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con cardiompatía hipertrófica obstrutiva.

Hiperaldosteronismo primario: los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden al tratamiento con los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda la utilización de Aprovel.

Generales: en pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, uremia, oliguria o, en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda (ver sección 4.5).

Como sucede con todos los antihipertensivos, el descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tanto irbesartán como los otros antagonistas de la angiotensina son aparentemente menos efectivos en la reducción de la presión arterial en los sujetos de raza negra, debido posiblemente a que en la población de raza negra existe una mayor prevalencia de estados hiporeninénicos (ver sección 5.1).

Embarazo: no se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el

tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver las secciones 4.3 y 4.6).

Población pediátrica: aunque irbesartán se ha estudiado en poblaciones pediátricas de edades comprendidas entre 6 y 16 años, hay que esperar a disponer de más datos para avalar la extensión de su uso en niños (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Excipientes:

Aprovel 300 mg comprimidos recubiertos con película contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Aprovel 300 mg comprimidos recubiertos con película contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos y otros agentes antihipertensivos: otros agentes antihipertensivos pueden potenciar los efectos hipotensores de irbesartán; sin embargo no se han observado interacciones al administrar Aprovel con otros medicamentos antihipertensivos, tales como betabloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio de acción prolongada y diuréticos tiazídicos. El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con Aprovel (ver sección 4.4).

Productos que contienen aliskiren o inhibidores de la ECA: los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: dado que los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden producir hiperkalemia, no se recomienda el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de suplementos de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (ej: heparina) (ver sección 4.4).

Litio: durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se han descrito incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y efectos tóxicos. Muy raramente se han descrito efectos similares con irbesartán. Por lo tanto, esta combinación no está recomendada (ver sección 4.4). Si la combinación fuera necesaria, se recomienda realizar un control riguroso de los niveles séricos de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos: cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, inhibidores COX-2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la administración concomitante de los antagonistas de la angiotensina II y AINEs podría provocar un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de potasio sérico especialmente en pacientes con una pobre función renal previa. La

combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

Repaglinida: irbesartan tiene el potencial de inhibir el OATP1B1. En un estudio clínico, se informó que irbesartan aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de repaglinida (sustrato de OATP1B1) en 1,8 y 1,3 veces, respectivamente, cuando se administró 1 hora antes de repaglinida. En otro estudio, no se informó ninguna interacción farmacocinética relevante cuando los dos fármacos se administraron conjuntamente. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de un tratamiento antidiabético como repaglinida (ver sección 4.4).

Información adicional sobre las interacciones con irbesartán: en ensayos clínicos, la hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética de irbesartán. Irbesartán se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartán junto con warfarina, un medicamento metabolizado por CYP2C9. No se han evaluado los efectos de los inductores del CYP2C9 como rifampicina en la farmacocinética de irbesartán. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver las secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestres induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deben ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar Aprovel durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos y prematuros.

Se desconoce si irbesartan o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado que irbesartan o sus metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

Fertilidad

Irbesartan no tiene efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas o sobre su descendencia incluso hasta niveles de dosis que inducen las primeras señales de toxicidad parental (ver sección 5.3.).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartán altere la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento pueden aparecer mareo o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados frente a placebo realizados en pacientes hipertensos, la frecuencia global de efectos adversos no fue diferente entre el grupo irbesartán (56,2%) y el grupo placebo (56,5%). La interrupción debida a efectos adversos clínicos o de laboratorio fue menos frecuente en el grupo tratado con irbesartán (3,3%) que en el grupo placebo (4,5%). La incidencia de efectos adversos no se relacionó con la dosis (en el rango de dosis recomendado), el sexo, edad, raza o la duración del tratamiento.

En los pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se observó hipotensión ortostática y mareo ortostático en el 0,5% (poco frecuentes) de los pacientes siendo superior al grupo placebo.

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas que se notificaron en los ensayos controlados frente a placebo en los que 1.965 pacientes recibieron irbesartán. Los términos marcados con un asterisco (*) se refieren a las reacciones adversas que fueron adicionalmente notificadas en > 2% de los pacientes diabéticos hipertensos con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca, y que fueron superiores al grupo placebo.

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

También se enumeran las reacciones adversas notificadas adicionalmente durante la experiencia post-comercialización. Estas reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

No conocida: anemia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

No conocida: reacciones de hipersensibilidad como angioedema, rash y urticaria, reacción anafiláctica, shock anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

No conocida: hiperkalemia, hipoglucemias

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, mareo ortostático*

No conocida: vértigo, cefalea

Trastornos del oído y del laberinto

No conocida: tinnitus

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: taquicardia

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática*

Poco frecuentes: rubor

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas/vómitos

Poco frecuentes: diarrea, dispepsia/pirosis

Raras: angioedema intestinal

No conocida: disgeusia

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: ictericia

No conocida: hepatitis, anomalías en la función hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No conocida: vasculitis leucocitoclástica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor musculoesquelético*

No conocida: artralgia, mialgia (en algunos casos se han asociado con niveles plasmáticos elevados de creatina-cinasa), calambres musculares

Trastornos renales y urinarios

No conocida: insuficiencia renal incluyendo casos de fallo renal en pacientes de riesgo (ver sección 4.4)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: disfunción sexual

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: dolor torácico

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: se observó hiperkalemia* más frecuentemente en los pacientes diabéticos tratados con irbesartán que en el grupo placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se observó hiperkalemia ($\geq 5,5$ mEq/l) en el 29,4% de los pacientes tratados con 300 mg de irbesartán y en el 22% de los pacientes del grupo placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con proteinuria franca e insuficiencia renal crónica, se observó hiperkalemia ($\geq 5,5$ mEq/l) en el 46,3% de los pacientes tratados con irbesartán y en el 26,3% de los pacientes del grupo placebo.

Frecuentes: en los pacientes tratados con irbesartán se observaron incrementos significativos (1,7%) de creatina-cinasa plasmática. Ninguno de estos incrementos fue asociado con alteraciones musculoesqueléticas clínicas. En el 1,7% de los pacientes hipertensos con nefropatía diabética avanzada tratados con irbesartán se ha observado un descenso de los niveles de hemoglobina*, que no fue clínicamente significativo.

Población pediátrica

En un ensayo aleatorizado que se llevó a cabo en 318 niños y adolescentes hipertensos de edades comprendidas entre 6 y 16 años, aparecieron las siguientes reacciones adversas durante la fase doble ciego de 3 semanas de duración: dolor de cabeza (7,9%), hipotensión (2,2%), mareo (1,9%), tos (0,9%). Durante la fase abierta del ensayo, de 26 semanas de duración, las anomalías de laboratorio observadas con mayor frecuencia fueron incremento de los niveles de creatinina (6,5%) y valores elevados de creatina-cinasa (CK) en un 2% de los niños tratados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia en adultos expuestos a dosis de hasta 900 mg/día durante 8 semanas no reveló toxicidad. Los signos más probables de sobredosis son hipotensión y taquicardia; también tras una sobredosis podría presentarse bradicardia. No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis con Aprovel. El paciente debe ser estrechamente vigilado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavado gástrico. El carbón vegetal activado puede ser útil para el tratamiento de la sobredosis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de angiotensina-II, monofármacos.

Código ATC: C09C A04.

Mecanismo de acción: irbesartán es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT₁), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT₁, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT₁) produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y disminución en la concentración plasmática de aldosterona. Los niveles séricos de potasio no se modifican significativamente a las dosis recomendadas de irbesartán en monoterapia. Irbesartán no inhibe la ECA (quininasa-II), una enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartán no requiere activación metabólica para ser activo.

Eficacia clínica:

Hipertensión

Irbesartán reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardiaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta a dosis por encima de 300 mg. Dosis únicas diarias de 150-300 mg disminuyen la presión arterial en bipedestación o sedestación en el valle (es decir, 24 horas tras la dosificación) en un promedio de 8-13/5-8 mm Hg (sistólica /diastólica) superior al observado con placebo.

La reducción máxima de la presión arterial se alcanza transcurridas 3-6 horas tras la administración y el efecto reductor de la presión arterial se mantiene durante al menos 24 horas. A las 24 horas, la reducción de la presión arterial fue del 60-70% del correspondiente pico diastólico y sistólico obtenido

a las dosis recomendadas. Con una dosis única diaria de 150 mg se obtiene el mismo valle y la misma respuesta media durante 24 horas que con esta dosis total dividida en dos tomas.

El efecto reductor de la presión arterial con Aprovel es evidente en 1-2 semanas, alcanzándose el efecto máximo transcurridas 4-6 semanas desde el inicio del tratamiento. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Tras la interrupción de la terapia, la presión arterial retorna gradualmente a sus valores basales. No se ha observado hipertensión de rebote.

El efecto reductor sobre la presión arterial de irbesartán y los diuréticos tipo tiazida es aditivo. En pacientes que no se controlan adecuadamente con irbesartán en monoterapia, la combinación con una dosis baja de hidroclorotiazida (12,5 mg) una vez al día produce una mayor reducción de la presión arterial en el valle de 7-10/3-6 mm Hg (sistólica/diastólica).

La eficacia de Aprovel no se modifica por la edad o el sexo. Como sucede con otros medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, los pacientes hipertensos de raza negra tienen una respuesta a la monoterapia con irbesartán notablemente inferior. Cuando irbesartán se administra concomitantemente con una dosis baja de hidroclorotiazida (ej: 12,5 mg al día), la respuesta antihipertensiva de los pacientes de raza negra se aproxima a los de raza blanca.

No se han observado efectos clínicamente significativos por el ácido úrico sérico o la secreción urinaria de ácido úrico.

Población pediátrica

Durante un periodo de 3 semanas se evaluó en 318 niños y adolescentes hipertensos o en riesgo (diabéticos, historial familiar de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años la reducción de la presión arterial con ajustes de dosis de irbesartán de 0,5 mg/kg (baja), 1,5 mg/kg (media) y 4,5 mg/kg (alta). Al cabo de las 3 semanas, la reducción en la variable principal de eficacia, la presión arterial sistólica, sentado, en valle (PASSe), en comparación con los valores basales fue de 11,7 mmHg (dosis baja), de 9,3 mmHg (dosis media) y 13,2 mmHg (dosis alta). No hubo diferencias significativas aparentes entre las distintas dosis. El cambio principal ajustado para la presión arterial diastólica, sentado, en valle (PADSe) fue el siguiente: 3,8 mmHg (dosis baja), 3,2 mmHg (dosis media) y 5,6 mmHg (dosis alta). Tras el consiguiente período de 2 semanas en el que los pacientes fueron re-aleatorizados, bien al medicamento o al placebo, la PASSe aumentó en 2,4 mmHg y la PADSe en 2,0 mmHg en pacientes que tomaban placebo, mientras que en los que tomaban irbesartán, la variación fue de +0,1 mmHg y -0,3 mmHg, respectivamente (ver sección 4.2).

Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartán reduce la progresión de la nefropatía en los pacientes con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca. El IDNT es un ensayo de morbi-mortalidad, doble ciego y controlado, en el que se compararon Aprovel, amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de Aprovel sobre la progresión de la nefropatía y todas las causas de mortalidad en 1.715 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, proteinuria \geq 900 mg/día y creatinina sérica comprendida entre 1,0-3,0 mg/dl. A los pacientes se les ajustó la dosis desde 75 mg hasta la dosis de mantenimiento de 300 mg de Aprovel, desde 2,5 mg hasta 10 mg de amlodipino o placebo, según su tolerabilidad. En todos los grupos de tratamiento, los pacientes recibieron entre 2 y 4 fármacos antihipertensivos (p.e. diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes) para conseguir el objetivo de presión arterial predefinido \leq 135/85 mm Hg o una reducción de 10 mm Hg en la presión arterial sistólica, en el caso de que la basal fuera $>$ 160 mm Hg. El porcentaje de pacientes que alcanzó este objetivo fue de un 60% en el grupo placebo frente a un 76% y 78% en los grupos tratados con irbesartán y amlodipino, respectivamente. Irbesartán redujo significativamente el riesgo relativo en la variable principal combinada que incluye duplicación de los niveles de creatinina sérica, enfermedad renal terminal (ERT) o mortalidad por cualquier causa. Aproximadamente un 33% de los pacientes tratados con irbesartán presentó alguno de los eventos de la variable principal combinada frente a un 39% y 41% en el grupo placebo y en el tratado con amlodipino, respectivamente, [20% de reducción relativa del riesgo frente a placebo ($p = 0,024$) y 23%

de reducción relativa del riesgo comparado con amlodipino ($p = 0,006$]). Cuando se analizaron los componentes individuales de la variable principal combinada, no se observó efecto alguno sobre la mortalidad por cualquier causa, mientras que se encontró una tendencia positiva en la reducción del ERT y una reducción significativa en la duplicación de los niveles de creatinina sérica.

Para valorar el efecto del tratamiento se analizaron subgrupos de población por sexo, raza, edad, duración de la diabetes, presión arterial basal, niveles de creatinina sérica y porcentaje de excreción de albúmina. Aunque los intervalos de confianza no lo excluyan, no hubo evidencia de beneficio renal ni en el subgrupo de mujeres ni en el de pacientes de raza negra, los cuales representaban un 32% y un 26% del total de la población en estudio, respectivamente. En la población total, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento para la variable secundaria de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Sin embargo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en mujeres y un descenso de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en varones en el grupo tratado con irbesartán frente al grupo placebo. Asimismo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal y de ictus en mujeres tratadas con irbesartán frente a las tratadas con amlodipino, mientras que la hospitalización debida a insuficiencia cardiaca en la población total se redujo. No se ha encontrado una explicación adecuada para estos hallazgos en mujeres.

El ensayo IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) demostró que la dosis de 300 mg de irbesartán retrasa la progresión a proteinuria franca en pacientes con microalbuminuria. El IRMA 2 es un ensayo de morbilidad, doble ciego, controlado frente a placebo que incluyó 590 pacientes con diabetes tipo 2, microalbuminuria (30-300 mg/día) y función renal normal (creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl en hombres y $< 1,1$ mg/dl en mujeres). El ensayo evaluó los efectos a largo plazo (2 años) de Aprovel sobre la progresión a proteinuria franca (tasa de excreción de albúmina en orina > 300 mg/día, y un incremento de la tasa de excreción de albúmina en orina de, al menos, un 30% sobre el nivel basal). El objetivo de presión arterial predefinido fue $\leq 135/85$ mm Hg. Para alcanzarlo, se asociaron otros fármacos antihipertensivos (excluyendo inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina-II, calcioantagonistas dihidropiridínicos) si era necesario. Todos los grupos de tratamiento alcanzaron una presión arterial similar, mientras que un porcentaje menor de sujetos en el grupo tratado con irbesartán 300 mg (5,2%) respecto al grupo placebo (14,9%) o al grupo de 150 mg de irbesartán (9,7%) presentó proteinuria franca, demostrando, para la dosis más elevada, una reducción relativa del riesgo del 70% frente a placebo ($p = 0,0004$). No se observó un incremento en la tasa de filtración glomerular (TFG) durante los tres primeros meses de tratamiento. El enlentecimiento en la progresión a proteinuria franca fue evidente a los tres meses del inicio del tratamiento y continuó durante el seguimiento de 2 años. La regresión a normoalbuminuria (< 30 mg/día) fue más frecuente en el grupo de 300 mg de Aprovel (34%) que en el grupo placebo (21%).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II. ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, irbesartán se absorbe bien: los estudios de biodisponibilidad absoluta demostraron valores de aproximadamente un 60-80%. La ingesta concomitante de alimentos no modifica significativamente la biodisponibilidad de irbesartán.

Distribución

La fijación a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 96%, con fijación despreciable a los componentes celulares sanguíneos. El volumen de distribución es de 53-93 litros.

Biotransformación

Tras la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con ¹⁴C, el 80-85% de la radioactividad plasmática circulante se atribuye a irbesartán inalterado. Irbesartán se metaboliza en el hígado por la vía de la conjugación glucurónica y oxidación. El principal metabolito circulante es el irbesartán glucurónido (aproximadamente el 6%). Los estudios *in vitro* indican que irbesartán se oxida principalmente por el enzima del citocromo P450 CYP2C9; el isoenzima CYP3A4 tiene un efecto despreciable.

Linealidad/no linealidad

Irbesartán presenta una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis en el rango de dosis de 10 a 600 mg. A dosis superiores a 600 mg (doble de la dosis máxima recomendada), se observó un incremento proporcional de la absorción oral inferior al esperado; se desconoce por qué mecanismo. La concentración plasmática máxima se alcanza transcurridas 1,5-2 horas de la administración oral. El aclaramiento corporal total y renal es de 157-176 y 3-3,5 ml/min, respectivamente. La semivida de eliminación terminal de irbesartán es de 11-15 horas. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza a los 3 días de iniciar la pauta de dosificación de dosis única diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartán algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la semivida y en la acumulación de irbesartán. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y C_{max} de irbesartán fueron también algo más elevados en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) respecto a los pacientes jóvenes (18-40 años). Sin embargo, la semivida de eliminación no se modificó significativamente. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en pacientes de edad avanzada.

Eliminación

Irbesartán y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartán marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartán inalterado.

Población pediátrica

La farmacocinética de irbesartán ha sido evaluada en 23 niños hipertensos tras la administración de una dosis única diaria y de dosis múltiples diarias de irbesartán (2 mg/kg) hasta un máximo de 150 mg al día durante 4 semanas. De estos 23 niños, 21 fueron evaluados para comparar su farmacocinética con la de adultos (doce niños eran mayores de 12 años, nueve niños tenían entre 6 y 12 años). Los resultados mostraron que los valores de C_{max} , AUC y los niveles de aclaramiento eran comparables a los observados en pacientes adultos que recibieron 150 mg diarios de irbesartán. Con la administración repetida de una sola dosis diaria, se observó una acumulación plasmática limitada de irbesartán (18%).

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con alteración renal o en pacientes en hemodiálisis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con cirrosis de leve a moderada.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hubo evidencia de toxicidad sistémica ni toxicidad en órganos diana a dosis clínicamente significativas. En estudios preclínicos de seguridad, dosis elevadas de irbesartán (≥ 250 mg/kg/día en ratas y ≥ 100 mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores (≥ 500 mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartán indujo cambios degenerativos en el riñón (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basofílicos, concentraciones plasmáticas elevadas de urea y creatinina) considerados como secundarios a los efectos hipotensores del medicamento que originan una disminución de la perfusión renal. Además, irbesartán induce hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con ≥ 90 mg/kg/día, en macacos con ≥ 10 mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartán. A dosis terapéuticas de irbesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

En estudios con ratas macho y hembra, la fertilidad y la capacidad reproductiva de éstas no se vieron afectadas incluso a aquellas dosis orales de irbesartan que causan toxicidad parental (de 50 a 650 mg/kg/día), incluyendo mortalidad a la dosis más alta. No se observaron efectos significativos en el número de cuerpos lúteos, implantes o fetos vivos. Irbesartan no afectó a la supervivencia, desarrollo o reproducción de la descendencia. Estudios en animales indican que el irbesartan radiomarcado se detecta en fetos de ratas y conejos. El irbesartan se excreta en la leche materna de las ratas.

Los estudios realizados en animales con irbesartán han mostrado efectos tóxicos transitorios (aumento de la cavitación pélvica renal, uterohidronefrosis o edema subcutáneo) en fetos de rata, que se resolvieron tras el nacimiento. En conejos, se han descrito abortos o resorción temprana a dosis que producen toxicidad materna significativa, incluyendo mortalidad. No se han observado efectos teratogénicos en rata o conejo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa de sodio
Hipromelosa
Sílice coloidal
Esterato de magnesio

Recubrimiento:
Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 3000
Cera carnauba

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de 14 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 28 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 30 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 56 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 84 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 90 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 98 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.
Caja de 56 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados unidos de Aluminio/PVC/PVDC.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

EU/1/97/046/036
EU/1/97/046/039

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 Agosto 1997

Fecha de la última renovación: 27 Agosto 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

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

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63,09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
España

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 75 mg comprimidos
irbesartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene: irbesartán 75 mg

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: también contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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 DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Aprovel 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Aprovel 75 mg comprimidos
irbesartán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

14 - 28 - 56 - 98 comprimidos:

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

56 x 1 comprimidos:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 150 mg comprimidos
irbesartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene: irbesartán 150 mg

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: también contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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 DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Aprovel 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Aprovel 150 mg comprimidos
irbesartán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

14 - 28 - 56 - 98 comprimidos:

Lun

Mar

Mie

Jue

Vie

Sab

Dom

56 x 1 comprimidos:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 300 mg comprimidos
irbesartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene: irbesartán 300 mg

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: también contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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 DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Aprovel 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 300 mg comprimidos
irbesartán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

14 - 28 - 56 - 98 comprimidos:

Lun

Mar

Mie

Jue

Vie

Sab

Dom

56 x 1 comprimidos:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 75 mg comprimidos recubiertos con película
irbesartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene: irbesartán 75 mg

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: también contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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 DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Aprovel 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 75 mg comprimidos
irbesartán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimidos:

Lun

Mar

Mie

Jue

Vie

Sab

Dom

30 - 56 x 1 - 90 comprimidos:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 150 mg comprimidos recubiertos con película
irbesartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene: irbesartán 150 mg

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: también contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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 DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Aprovel 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 150 mg comprimidos
irbesartán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimidos:

Lun

Mar

Mie

Jue

Vie

Sab

Dom

30 - 56 x 1 - 90 comprimidos:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 300 mg comprimidos recubiertos con película
irbesartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene: irbesartán 300 mg

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: también contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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 DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Aprovel 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 300 mg comprimidos
irbesartán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimidos:

Lun

Mar

Mie

Jue

Vie

Sab

Dom

30 - 56 x 1 - 90 comprimidos:

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario
Aprovel 75 mg comprimidos
Irbesartán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Aprovel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aprovel
3. Cómo tomar Aprovel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Aprovel
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Aprovel y para qué se utiliza

Aprovel pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. La angiotensina-II es una sustancia producida en el organismo que se fija a los receptores contrayendo los vasos sanguíneos. Esto origina un incremento de la presión arterial. Aprovel impide la fijación de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial. Aprovel enlentece el deterioro de la función renal en pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2.

Aprovel se utiliza en pacientes adultos

- para tratar la presión arterial elevada (*hipertensión esencial*)
- para proteger el riñón en pacientes con la presión arterial elevada, diabetes tipo 2 y con evidencia clínica de función del riñón alterada.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aprovel

No tome Aprovel

- si es **alérgico** a irbesartán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está **embarazada de más de 3 meses**. (En cualquier caso es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo – ver sección “Embarazo”)
- si tiene **diabetes o insuficiencia renal** y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Aprovel y **si cualquiera de los siguientes aspectos le afecta:**

- si tiene **vómitos o diarrea excesivos**
- si padece **problemas renales**
- si padece **problemas cardíacos**
- si está tomando Aprovel para la **enfermedad diabética del riñón**. En este caso, su médico puede realizar de forma regular análisis de sangre, especialmente para medir los niveles de potasio en caso de función renal deteriorada

- si presenta **niveles bajos de azúcar en sangre** (los síntomas pueden incluir sudoración, debilidad, hambre, mareos, temblores, dolor de cabeza, rubor o palidez, entumecimiento, latidos cardíacos rápidos y fuertes), especialmente si está siendo tratado para la diabetes
- **si va a ser operado** (intervención quirúrgica) o **si le van a administrar anestésicos**
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
 - aliskiren.

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Consulte a su médico si presenta dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea después de tomar Aprovel. Su médico decidirá si continuar con el tratamiento. No deje de tomar Aprovel en monoterapia.

Ver también la información bajo el encabezado “No tome Aprovel”.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Aprovel al inicio del embarazo (3 primeros meses), y en ningún caso se debe administrar a partir del tercer mes de embarazo, porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección “Embarazo”).

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe usarse en niños y adolescentes ya que todavía no se ha establecido completamente la seguridad y eficacia.

Toma de Aprovel con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No tome Aprovel” y “Advertencias y precauciones”).

Usted puede necesitar hacerse análisis de sangre en caso de estar tomando:

- suplementos de potasio
- sustitutos de la sal que contengan potasio
- medicamentos ahorradores de potasio (como ciertos diuréticos)
- medicamentos que contengan litio
- repaglinida (medicamento utilizado para reducir los niveles de azúcar en sangre).

Si está usando un tipo de analgésicos, conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el efecto de irbesartán puede reducirse.

Toma de Aprovel con alimentos y bebidas

Aprovel se puede tomar con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Aprovel antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Aprovel al inicio del embarazo y en ningún

caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

Lactancia

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Aprovel a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Aprovel modifique la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión, ocasionalmente, pueden aparecer mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas, coméntelo con su médico antes de conducir o utilizar máquinas.

Aprovel contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (por ejemplo lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

Aprovel contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Aprovel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Método de administración

Aprovel se administra **vía oral**. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p.ej. un vaso de agua). Aprovel se puede tomar con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria todos los días a la misma hora. Es importante que continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

▪ Pacientes con presión arterial elevada

La dosis normal es 150 mg una vez al día (dos comprimidos al día). Posteriormente, y dependiendo de la respuesta de la presión arterial, esta dosis puede aumentarse a 300 mg una vez al día (cuatro comprimidos al día).

▪ Pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón

En pacientes con presión arterial alta y diabetes tipo 2, la dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la alteración renal asociada es de 300 mg una vez al día (cuatro comprimidos al día).

El médico puede aconsejar una dosis inferior, especialmente al inicio del tratamiento, en determinados pacientes, como los **hemodializados** o los **mayores de 75 años**.

El efecto máximo reductor de la presión arterial debe alcanzarse a las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento.

Uso en niños y adolescentes

Aprovel no debe administrarse a niños menores de 18 años. Si un niño traga varios comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si toma más Aprovel del que debe

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Aprovel

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

No obstante, algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención médica.

Al igual que sucede con medicamentos similares, en raras ocasiones se han comunicado, para pacientes tratados con irbesartán, casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria), así como inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. Si cree que puede tener una reacción de este tipo o presenta respiración entrecortada, **deje de tomar Aprovel y acuda inmediatamente a un centro médico.**

Los efectos adversos mencionados a continuación se encuentran agrupados según su frecuencia en:

Muy frecuentes: podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas

Frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas

Poco frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas

Los efectos adversos comunicados en los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con Aprovel fueron:

- Muy frecuentes (podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas): si padece presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de potasio.
- Frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas): mareo, náuseas/vómitos, fatiga y los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de una enzima que mide la función del músculo y del corazón (enzima creatina-cinasa). En pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, mareos (especialmente al ponerse de pie), tensión baja (especialmente al ponerse de pie), dolor muscular o de las articulaciones y disminución de los niveles de una proteína presente en las células rojas de la sangre (hemoglobina).
- Poco frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas): taquicardia, enrojecimiento de la piel, tos, diarrea, indigestión/acidez, disfunción sexual (alteraciones de la función sexual) y dolor en el pecho.
- Raros (podrían afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): angioedema intestinal: hinchazón en el intestino que presenta síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

Desde la comercialización de Aprovel se han comunicado algunos efectos adversos. Los efectos adversos observados con frecuencia no conocida son: sensación de dar vueltas, dolor de cabeza, alteración del gusto, zumbido en los oídos, calambres musculares, dolor muscular y en las articulaciones, disminución del número de glóbulos rojos (anemia - los síntomas pueden incluir cansancio, dolores de cabeza, dificultad para respirar al hacer ejercicio, mareos y palidez), reducción en el número de plaquetas, función hepática anormal, aumento de niveles de potasio en sangre, insuficiencia de la función del riñón, inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, principalmente en la zona de la piel (condición conocida como vasculitis leucocitoclástica), reacciones alérgicas graves (shock anafiláctico) y niveles bajos de azúcar en sangre. También se han observado casos poco frecuentes de ictericia (coloración amarillenta de la piel y/o blanco de los ojos).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos

directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Aprovel

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Aprovel

- El principio activo es irbesartán. Cada comprimido de Aprovel 75 mg contiene 75 mg de irbesartán.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, sílice coloidal hidratada, almidón de maíz pregelatinizado y poloxamer 188. Ver sección 2 “Aprovel contiene lactosa”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Aprovel 75 mg son de color blanco o blanquecino, biconvexos y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2771 grabado en la otra cara.

Los comprimidos de Aprovel 75 mg se presentan en envases tipo blister de 14, 28, 56, ó 98 comprimidos. También se encuentran disponibles en envases de 56 x 1 comprimidos que contienen blisters unidosis para su suministro en hospitales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Responsable de la fabricación:

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

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

България
Swixx Biopharma EOOD
Tel.: +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
Zentiva Pharma 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.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

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
Tel: +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

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

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Prospecto: información para el usuario
Aprovel 150 mg comprimidos
Irbesartán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Aprovel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aprovel
3. Cómo tomar Aprovel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Aprovel
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Aprovel y para qué se utiliza

Aprovel pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. La angiotensina-II es una sustancia producida en el organismo que se fija a los receptores contrayendo los vasos sanguíneos. Esto origina un incremento de la presión arterial. Aprovel impide la fijación de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial. Aprovel enlentece el deterioro de la función renal en pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2.

Aprovel se utiliza en pacientes adultos

- para tratar la presión arterial elevada (*hipertensión esencial*)
- para proteger el riñón en pacientes con la presión arterial elevada, diabetes tipo 2 y con evidencia clínica de función del riñón alterada.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aprovel

No tome Aprovel

- si es **alérgico** a irbesartán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está **embarazada de más de 3 meses**. (En cualquier caso es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo – ver sección “Embarazo”)
- si tiene **diabetes o insuficiencia renal** y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Aprovel y **si cualquiera de los siguientes aspectos le afecta:**

- si tiene **vómitos o diarrea excesivos**
- si padece **problemas renales**
- si padece **problemas cardíacos**
- si está tomando Aprovel para la **enfermedad diabética del riñón**. En este caso, su médico puede realizar de forma regular análisis de sangre, especialmente para medir los niveles de potasio en caso de función renal deteriorada

- si presenta **niveles bajos de azúcar en sangre** (los síntomas pueden incluir sudoración, debilidad, hambre, mareos, temblores, dolor de cabeza, rubor o palidez, entumecimiento, latidos cardíacos rápidos y fuertes), especialmente si está siendo tratado para la diabetes
- si **va a ser operado** (intervención quirúrgica) o **si le van a administrar anestésicos**.
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
 - aliskiren.

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Consulte a su médico si presenta dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea después de tomar Aprovel. Su médico decidirá si continuar con el tratamiento. No deje de tomar Aprovel en monoterapia.

Ver también la información bajo el encabezado “No tome Aprovel”.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Aprovel al inicio del embarazo (3 primeros meses), y en ningún caso se debe administrar a partir del tercer mes de embarazo, porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección “Embarazo”).

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe usarse en niños y adolescentes ya que todavía no se ha establecido completamente la seguridad y eficacia.

Toma de Aprovel con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No tome Aprovel” y “Advertencias y precauciones”).

Usted puede necesitar hacerse análisis de sangre en caso de estar tomando:

- suplementos de potasio
- sustitutos de la sal que contengan potasio
- medicamentos ahorradores de potasio (como ciertos diuréticos)
- medicamentos que contengan litio
- repaglinida (medicamento utilizado para reducir los niveles de azúcar en sangre).

Si está usando un tipo de analgésicos, conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el efecto de irbesartán puede reducirse.

Toma de Aprovel con alimentos y bebidas

Aprovel se puede tomar con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Aprovel antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Aprovel al inicio del embarazo y en ningún

caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

Lactancia

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Aprovel a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Aprovel modifique la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión, ocasionalmente, pueden aparecer mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas, coméntelo con su médico antes de conducir o utilizar máquinas.

Aprovel contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (por ejemplo lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

Aprovel contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Aprovel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Método de administración

Aprovel se administra **vía oral**. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p.ej. un vaso de agua). Aprovel se puede tomar con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria todos los días a la misma hora. Es importante que continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

▪ Pacientes con presión arterial elevada

La dosis normal es 150 mg una vez al día. Posteriormente, y dependiendo de la respuesta de la presión arterial, esta dosis puede aumentarse a 300 mg una vez al día (dos comprimidos al día).

▪ Pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón

En pacientes con presión arterial alta y diabetes tipo 2, la dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la alteración renal asociada es de 300 mg una vez al día (dos comprimidos al día).

El médico puede aconsejar una dosis inferior, especialmente al inicio del tratamiento, en determinados pacientes, como los **hemodializados** o los **mayores de 75 años**.

El efecto máximo reductor de la presión arterial debe alcanzarse a las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento.

Uso en niños y adolescentes

Aprovel no debe administrarse a niños menores de 18 años. Si un niño traga varios comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si toma más Aprovel del que debe

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Aprovel

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

No obstante, algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención médica.

Al igual que sucede con medicamentos similares, en raras ocasiones se han comunicado, para pacientes tratados con irbesartán, casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria), así como inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. Si cree que puede tener una reacción de este tipo o presenta respiración entrecortada, **deje de tomar Aprovel y acuda inmediatamente a un centro médico.**

Los efectos adversos mencionados a continuación se encuentran agrupados según su frecuencia en:

Muy frecuentes: podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas

Frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas

Poco frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas

Los efectos adversos comunicados en los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con Aprovel fueron:

- Muy frecuentes (podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas): si padece presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de potasio.
- Frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas): mareo, náuseas/vómitos, fatiga y los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de una enzima que mide la función del músculo y del corazón (enzima creatina-cinasa). En pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, mareos (especialmente al ponerse de pie), tensión baja (especialmente al ponerse de pie), dolor muscular o de las articulaciones y disminución de los niveles de una proteína presente en las células rojas de la sangre (hemoglobina).
- Poco frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas): taquicardia, enrojecimiento de la piel, tos, diarrea, indigestión/acidez, disfunción sexual (alteraciones de la función sexual) y dolor en el pecho.
- Raros (podrían afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): angioedema intestinal: hinchazón en el intestino que presenta síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

Desde la comercialización de Aprovel se han comunicado algunos efectos adversos. Los efectos adversos observados con frecuencia no conocida son: sensación de dar vueltas, dolor de cabeza, alteración del gusto, zumbido en los oídos, calambres musculares, dolor muscular y en las articulaciones, disminución del número de glóbulos rojos (anemia - los síntomas pueden incluir cansancio, dolores de cabeza, dificultad para respirar al hacer ejercicio, mareos y palidez), reducción en el número de plaquetas, función hepática anormal, aumento de niveles de potasio en sangre, insuficiencia de la función del riñón, inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, principalmente en la zona de la piel (condición conocida como vasculitis leucocitoclástica), reacciones alérgicas graves (shock anafiláctico) y niveles bajos de azúcar en sangre. También se han observado casos poco frecuentes de ictericia (coloración amarillenta de la piel y/o blanco de los ojos).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Aprovel

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Aprovel

- El principio activo es irbesartán. Cada comprimido de Aprovel 150 mg contiene 150 mg de irbesartán.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, sílice coloidal hidratada, almidón de maíz pregelatinizado y poloxamer 188. Ver sección 2 “Aprovel contiene lactosa”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Aprovel 150 mg son de color blanco o blanquecino, biconvexos y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2772 grabado en la otra cara.

Los comprimidos de Aprovel 150 mg se presentan en envases tipo blister de 14, 28, 56, ó 98 comprimidos. También se encuentran disponibles en envases de 56 x 1 comprimidos que contienen blisters unidosis para su suministro en hospitales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francia

Responsable de la fabricación:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francia

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166

F-37071 Tours Cedex 2 - Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

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
Zentiva Pharma 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.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

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

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

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Prospecto: información para el usuario
Aprovel 300 mg comprimidos
Irbesartán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Aprovel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aprovel
3. Cómo tomar Aprovel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Aprovel
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Aprovel y para qué se utiliza

Aprovel pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. La angiotensina-II es una sustancia producida en el organismo que se fija a los receptores contrayendo los vasos sanguíneos. Esto origina un incremento de la presión arterial. Aprovel impide la fijación de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial. Aprovel enlentece el deterioro de la función renal en pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2.

Aprovel se utiliza en pacientes adultos

- para tratar la presión arterial elevada (*hipertensión esencial*)
- para proteger el riñón en pacientes con la presión arterial elevada, diabetes tipo 2 y con evidencia clínica de función del riñón alterada.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aprovel

No tome Aprovel

- si es **alérgico** a irbesartán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está **embarazada de más de 3 meses**. (En cualquier caso es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo – ver sección “Embarazo”)
- si tiene **diabetes o insuficiencia renal** y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Aprovel y **si cualquiera de los siguientes aspectos le afecta:**

- si tiene **vómitos o diarrea excesivos**
- si padece **problemas renales**
- si padece **problemas cardíacos**
- si está tomando Aprovel para la **enfermedad diabética del riñón**. En este caso, su médico puede realizar de forma regular análisis de sangre, especialmente para medir los niveles de potasio en caso de función renal deteriorada

- si presenta **niveles bajos de azúcar en sangre** (los síntomas pueden incluir sudoración, debilidad, hambre, mareos, temblores, dolor de cabeza, rubor o palidez, entumecimiento, latidos cardíacos rápidos y fuertes), especialmente si está siendo tratado para la diabetes
- **si va a ser operado** (intervención quirúrgica) o **si le van a administrar anestésicos**
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
 - aliskiren.

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Consulte a su médico si presenta dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea después de tomar Aprovel. Su médico decidirá si continuar con el tratamiento. No deje de tomar Aprovel en monoterapia.

Ver también la información bajo el encabezado “No tome Aprovel”.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Aprovel al inicio del embarazo (3 primeros meses), y en ningún caso se debe administrar a partir del tercer mes de embarazo, porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección “Embarazo”).

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe usarse en niños y adolescentes ya que todavía no se ha establecido completamente la seguridad y eficacia.

Toma de Aprovel con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No tome Aprovel” y “Advertencias y precauciones”).

Usted puede necesitar hacerse análisis de sangre en caso de estar tomando:

- suplementos de potasio
- sustitutos de la sal que contengan potasio
- medicamentos ahorradores de potasio (como ciertos diuréticos)
- medicamentos que contengan litio
- repaglinida (medicamento utilizado para reducir los niveles de azúcar en sangre).

Si está usando un tipo de analgésicos, conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el efecto de irbesartán puede reducirse.

Toma de Aprovel con alimentos y bebidas

Aprovel se puede tomar con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Aprovel antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Aprovel al inicio del embarazo y en ningún

caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

Lactancia

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Aprovel a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Aprovel modifique la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión, ocasionalmente, pueden aparecer mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas, coméntelo con su médico antes de conducir o utilizar máquinas.

Aprovel contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (por ejemplo lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

Aprovel contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Aprovel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Método de administración

Aprovel se administra **vía oral**. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p.ej. un vaso de agua). Aprovel se puede tomar con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria todos los días a la misma hora. Es importante que continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

▪ Pacientes con presión arterial elevada

La dosis normal es 150 mg una vez al día. Posteriormente, y dependiendo de la respuesta de la presión arterial, esta dosis puede aumentarse a 300 mg una vez al día.

▪ Pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón

En pacientes con presión arterial alta y diabetes tipo 2, la dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la alteración renal asociada es de 300 mg una vez al día.

El médico puede aconsejar una dosis inferior, especialmente al inicio del tratamiento, en determinados pacientes, como los **hemodializados** o los **mayores de 75 años**.

El efecto máximo reductor de la presión arterial debe alcanzarse a las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento.

Uso en niños y adolescentes

Aprovel no debe administrarse a niños menores de 18 años. Si un niño traga varios comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si toma más Aprovel del que debe

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Aprovel

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

No obstante, algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención médica.

Al igual que sucede con medicamentos similares, en raras ocasiones se han comunicado, para pacientes tratados con irbesartán, casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria), así como inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. Si cree que puede tener una reacción de este tipo o presenta respiración entrecortada, **deje de tomar Aprovel y acuda inmediatamente a un centro médico.**

Los efectos adversos mencionados a continuación se encuentran agrupados según su frecuencia en:

Muy frecuentes: podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas

Frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas

Poco frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas

Los efectos adversos comunicados en los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con Aprovel fueron:

- Muy frecuentes (podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas): si padece presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de potasio.
- Frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas): mareo, náuseas/vómitos, fatiga y los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de una enzima que mide la función del músculo y del corazón (enzima creatina-cinasa). En pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, mareos (especialmente al ponerse de pie), tensión baja (especialmente al ponerse de pie), dolor muscular o de las articulaciones y disminución de los niveles de una proteína presente en las células rojas de la sangre (hemoglobina).
- Poco frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas): taquicardia, enrojecimiento de la piel, tos, diarrea, indigestión/acidez, disfunción sexual (alteraciones de la función sexual) y dolor en el pecho.
- Raros (podrían afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): angioedema intestinal: hinchazón en el intestino que presenta síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

Desde la comercialización de Aprovel se han comunicado algunos efectos adversos. Los efectos adversos observados con frecuencia no conocida son: sensación de dar vueltas, dolor de cabeza, alteración del gusto, zumbido en los oídos, calambres musculares, dolor muscular y en las articulaciones, disminución del número de glóbulos rojos (anemia - los síntomas pueden incluir cansancio, dolores de cabeza, dificultad para respirar al hacer ejercicio, mareos y palidez), reducción en el número de plaquetas, función hepática anormal, aumento de niveles de potasio en sangre, insuficiencia de la función del riñón, inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, principalmente en la zona de la piel (condición conocida como vasculitis leucocitoclástica), reacciones alérgicas graves (shock anafiláctico) y niveles bajos de azúcar en sangre. También se han observado casos poco frecuentes de ictericia (coloración amarillenta de la piel y/o blanco de los ojos).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Aprovel

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Aprovel

- El principio activo es irbesartán. Cada comprimido de Aprovel 300 mg contiene 300 mg de irbesartán.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, sílice coloidal hidratada, almidón de maíz pregelatinizado y poloxamer 188. Ver sección 2 “Aprovel contiene lactosa”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Aprovel 300 mg son de color blanco o blanquecino, biconvexos y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2773 grabado en la otra cara.

Los comprimidos de Aprovel 300 mg se presentan en envases tipo blister de 14, 28, 56, ó 98 comprimidos. También se encuentran disponibles en envases de 56 x 1 comprimidos que contienen blisters unidosis para su suministro en hospitales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Responsable de la fabricación:

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

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
Zentiva Pharma 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.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

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

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

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Prospecto: información para el usuario
Aprovel 75 mg comprimidos recubiertos con película
Irbesartán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Aprovel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aprovel
3. Cómo tomar Aprovel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Aprovel
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Aprovel y para qué se utiliza

Aprovel pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. La angiotensina-II es una sustancia producida en el organismo que se fija a los receptores contrayendo los vasos sanguíneos. Esto origina un incremento de la presión arterial. Aprovel impide la fijación de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial. Aprovel enlentece el deterioro de la función renal en pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2.

Aprovel se utiliza en pacientes adultos:

- para tratar la presión arterial elevada (*hipertensión esencial*)
- para proteger el riñón en pacientes con la presión arterial elevada, diabetes tipo 2 y con evidencia clínica de función del riñón alterada.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aprovel

No tome Aprovel

- si es **alérgico** a irbesartán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está **embarazada de más de 3 meses**. (En cualquier caso es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo – ver sección “Embarazo”)
- si tiene **diabetes o insuficiencia renal** y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Aprovel y **si cualquiera de los siguientes aspectos le afecta:**

- si tiene **vómitos o diarrea excesivos**
- si padece **problemas renales**
- si padece **problemas cardíacos**
- si está tomando Aprovel para la **enfermedad diabética del riñón**. En este caso, su médico puede realizar de forma regular análisis de sangre, especialmente para medir los niveles de potasio en caso de función renal deteriorada

- si presenta **niveles bajos de azúcar en sangre** (los síntomas pueden incluir sudoración, debilidad, hambre, mareos, temblores, dolor de cabeza, rubor o palidez, entumecimiento, latidos cardíacos rápidos y fuertes), especialmente si está siendo tratado para la diabetes
- **si va a ser operado** (intervención quirúrgica) o **si le van a administrar anestésicos**
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
 - aliskiren.

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Consulte a su médico si presenta dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea después de tomar Aprovel. Su médico decidirá si continuar con el tratamiento. No deje de tomar Aprovel en monoterapia.

Ver también la información bajo el encabezado “No tome Aprovel”.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Aprovel al inicio del embarazo (3 primeros meses), y en ningún caso se debe administrar a partir del tercer mes de embarazo, porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección “Embarazo”).

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe usarse en niños y adolescentes ya que todavía no se ha establecido completamente la seguridad y eficacia.

Toma de Aprovel con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No tome Aprovel” y “Advertencias y precauciones”).

Usted puede necesitar hacerse análisis de sangre en caso de estar tomando:

- suplementos de potasio
- sustitutos de la sal que contengan potasio
- medicamentos ahorradores de potasio (como ciertos diuréticos)
- medicamentos que contengan litio
- repaglinida (medicamento utilizado para reducir los niveles de azúcar en sangre).

Si está usando un tipo de analgésicos, conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el efecto de irbesartán puede reducirse.

Toma de Aprovel con alimentos y bebidas

Aprovel se puede tomar con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Aprovel antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Aprovel al inicio del embarazo y en ningún

caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

Lactancia

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Aprovel a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Aprovel modifique la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión, ocasionalmente, pueden aparecer mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas, coméntelo con su médico antes de conducir o utilizar máquinas.

Aprovel contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (por ejemplo lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

Aprovel contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Aprovel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Método de administración

Aprovel se administra **vía oral**. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p.ej. un vaso de agua). Aprovel se puede tomar con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria todos los días a la misma hora. Es importante que continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

▪ Pacientes con presión arterial elevada

La dosis normal es 150 mg una vez al día (dos comprimidos al día). Posteriormente, y dependiendo de la respuesta de la presión arterial, esta dosis puede aumentarse a 300 mg una vez al día (cuatro comprimidos al día).

▪ Pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón

En pacientes con presión arterial alta y diabetes tipo 2, la dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la alteración renal asociada es de 300 mg una vez al día (cuatro comprimidos al día).

El médico puede aconsejar una dosis inferior, especialmente al inicio del tratamiento, en determinados pacientes, como los **hemodializados** o los **mayores de 75 años**.

El efecto máximo reductor de la presión arterial debe alcanzarse a las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento.

Uso en niños y adolescentes

Aprovel no debe administrarse a niños menores de 18 años. Si un niño traga varios comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si toma más Aprovel del que debe

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Aprovel

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

No obstante, algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención médica.

Al igual que sucede con medicamentos similares, en raras ocasiones se han comunicado, para pacientes tratados con irbesartán, casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria), así como inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. Si cree que puede tener una reacción de este tipo o presenta respiración entrecortada, **deje de tomar Aprovel y acuda inmediatamente a un centro médico.**

Los efectos adversos mencionados a continuación se encuentran agrupados según su frecuencia en:

Muy frecuentes: podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas

Frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas

Poco frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas

Los efectos adversos comunicados en los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con Aprovel fueron:

- Muy frecuentes (podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas): si padece presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de potasio.
- Frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas): mareo, náuseas/vómitos, fatiga y los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de una enzima que mide la función del músculo y del corazón (enzima creatina-cinasa). En pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, mareos (especialmente al ponerse de pie), tensión baja (especialmente al ponerse de pie), dolor muscular o de las articulaciones y disminución de los niveles de una proteína presente en las células rojas de la sangre (hemoglobina).
- Poco frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas): taquicardia, enrojecimiento de la piel, tos, diarrea, indigestión/acidez, disfunción sexual (alteraciones de la función sexual) y dolor en el pecho.
- Raros (podrían afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): angioedema intestinal: hinchazón en el intestino que presenta síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

Desde la comercialización de Aprovel se han comunicado algunos efectos adversos. Los efectos adversos observados con frecuencia no conocida son: sensación de dar vueltas, dolor de cabeza, alteración del gusto, zumbido en los oídos, calambres musculares, dolor muscular y en las articulaciones, disminución del número de glóbulos rojos (anemia - los síntomas pueden incluir cansancio, dolores de cabeza, dificultad para respirar al hacer ejercicio, mareos y palidez), reducción en el número de plaquetas, función hepática anormal, aumento de niveles de potasio en sangre, insuficiencia de la función del riñón, inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, principalmente en la zona de la piel (condición conocida como vasculitis leucocitoclástica), reacciones alérgicas graves (shock anafiláctico) y niveles bajos de azúcar en sangre. También se han observado casos poco frecuentes de ictericia (coloración amarillenta de la piel y/o blanco de los ojos).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Aprovel

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Aprovel

- El principio activo es irbesartán. Cada comprimido de Aprovel 75 mg contiene 75 mg de irbesartán.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, sílice coloidal, estearato de magnesio, dióxido de titanio, macrogol 3000, cera carnauba. Ver sección 2 “Aprovel contiene lactosa”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Aprovel 75 mg son de color blanco o blanquecino, biconvexos y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2871 grabado en la otra cara.

Los comprimidos de Aprovel 75 mg se presentan en envases tipo blister de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ó 98 comprimidos recubiertos con película. También se encuentran disponibles en envases de 56 x 1 comprimido recubierto con película que contienen blisters unidosis para su suministro en hospitales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francia

Responsable de la fabricación:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francia

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166

F-37071 Tours Cedex 2 - Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

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

България
Swixx Biopharma EOOD
Tel.: +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
Zentiva Pharma 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.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

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
Tel: +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 33 100 100

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

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 6616 47 50

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Prospecto: información para el usuario
Aprovel 150 mg comprimidos recubiertos con película
Irbesartán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Aprovel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aprovel
3. Cómo tomar Aprovel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Aprovel
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Aprovel y para qué se utiliza

Aprovel pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. La angiotensina-II es una sustancia producida en el organismo que se fija a los receptores contrayendo los vasos sanguíneos. Esto origina un incremento de la presión arterial. Aprovel impide la fijación de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial. Aprovel enlentece el deterioro de la función renal en pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2.

Aprovel se utiliza en pacientes adultos:

- para tratar la presión arterial elevada (*hipertensión esencial*)
- para proteger el riñón en pacientes con la presión arterial elevada, diabetes tipo 2 y con evidencia clínica de función del riñón alterada.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aprovel

No tome Aprovel

- si es **alérgico** a irbesartán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está **embarazada de más de 3 meses**. (En cualquier caso es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo – ver sección “Embarazo”)
- si tiene **diabetes o insuficiencia renal** y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Aprovel y **si cualquiera de los siguientes aspectos le afecta:**

- si tiene **vómitos o diarrea excesivos**
- si padece **problemas renales**
- si padece **problemas cardíacos**
- si está tomando Aprovel para la **enfermedad diabética del riñón**. En este caso, su médico puede realizar de forma regular análisis de sangre, especialmente para medir los niveles de potasio en caso de función renal deteriorada

- si presenta **niveles bajos de azúcar en sangre** (los síntomas pueden incluir sudoración, debilidad, hambre, mareos, temblores, dolor de cabeza, rubor o palidez, entumecimiento, latidos cardíacos rápidos y fuertes), especialmente si está siendo tratado para la diabetes
- **si va a ser operado** (intervención quirúrgica) o **si le van a administrar anestésicos**
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
 - aliskiren.

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Consulte a su médico si presenta dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea después de tomar Aprovel. Su médico decidirá si continuar con el tratamiento. No deje de tomar Aprovel en monoterapia.

Ver también la información bajo el encabezado “No tome Aprovel”.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Aprovel al inicio del embarazo (3 primeros meses), y en ningún caso se debe administrar a partir del tercer mes de embarazo, porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección “Embarazo”).

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe usarse en niños y adolescentes ya que todavía no se ha establecido completamente la seguridad y eficacia.

Toma de Aprovel con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No tome Aprovel” y “Advertencias y precauciones”).

Usted puede necesitar hacerse análisis de sangre en caso de estar tomando:

- suplementos de potasio
- sustitutos de la sal que contengan potasio
- medicamentos ahorradores de potasio (como ciertos diuréticos)
- medicamentos que contengan litio
- repaglinida (medicamento utilizado para reducir los niveles de azúcar en sangre).

Si está usando un tipo de analgésicos, conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el efecto de irbesartán puede reducirse.

Toma de Aprovel con alimentos y bebidas

Aprovel se puede tomar con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Aprovel antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Aprovel al inicio del embarazo y en ningún

caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

Lactancia

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Aprovel a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Aprovel modifique la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión, ocasionalmente, pueden aparecer mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas, coméntelo con su médico antes de conducir o utilizar máquinas.

Aprovel contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (por ejemplo lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

Aprovel contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Aprovel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En su caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Método de administración

Aprovel se administra **vía oral**. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p.ej. un vaso de agua). Aprovel se puede tomar con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria todos los días a la misma hora. Es importante que continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

▪ Pacientes con presión arterial elevada

La dosis normal es 150 mg una vez al día. Posteriormente, y dependiendo de la respuesta de la presión arterial, esta dosis puede aumentarse a 300 mg una vez al día (dos comprimidos al día).

▪ Pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón

En pacientes con presión arterial alta y diabetes tipo 2, la dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la alteración renal asociada es de 300 mg una vez al día (dos comprimidos al día).

El médico puede aconsejar una dosis inferior, especialmente al inicio del tratamiento, en determinados pacientes, como los **hemodializados** o los **mayores de 75 años**.

El efecto máximo reductor de la presión arterial debe alcanzarse a las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento.

Uso en niños y adolescentes

Aprovel no debe administrarse a niños menores de 18 años. Si un niño traga varios comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si toma más Aprovel del que debe

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Aprovel

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

No obstante, algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención médica.

Al igual que sucede con medicamentos similares, en raras ocasiones se han comunicado, para pacientes tratados con irbesartán, casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria), así como inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. Si cree que puede tener una reacción de este tipo o presenta respiración entrecortada, **deje de tomar Aprovel y acuda inmediatamente a un centro médico.**

Los efectos adversos mencionados a continuación se encuentran agrupados según su frecuencia en:

Muy frecuentes: podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas

Frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas

Poco frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas

Los efectos adversos comunicados en los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con Aprovel fueron:

- Muy frecuentes (podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas): si padece presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de potasio.
- Frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas): mareo, náuseas/vómitos, fatiga y los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de una enzima que mide la función del músculo y del corazón (enzima creatina-cinasa). En pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, mareos (especialmente al ponerse de pie), tensión baja (especialmente al ponerse de pie), dolor muscular o de las articulaciones y disminución de los niveles de una proteína presente en las células rojas de la sangre (hemoglobina).
- Poco frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas): taquicardia, enrojecimiento de la piel, tos, diarrea, indigestión/acidez, disfunción sexual (alteraciones de la función sexual) y dolor en el pecho.
- Raros (podrían afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): angioedema intestinal: hinchazón en el intestino que presenta síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

Desde la comercialización de Aprovel se han comunicado algunos efectos adversos. Los efectos adversos observados con frecuencia no conocida son: sensación de dar vueltas, dolor de cabeza, alteración del gusto, zumbido en los oídos, calambres musculares, dolor muscular y en las articulaciones, disminución del número de glóbulos rojos (anemia - los síntomas pueden incluir cansancio, dolores de cabeza, dificultad para respirar al hacer ejercicio, mareos y palidez), reducción en el número de plaquetas, función hepática anormal, aumento de niveles de potasio en sangre, insuficiencia de la función del riñón, inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, principalmente en la zona de la piel (condición conocida como vasculitis leucocitoclástica), reacciones alérgicas graves (shock anafiláctico) y niveles bajos de azúcar en sangre. También se han observado casos poco frecuentes de ictericia (coloración amarillenta de la piel y/o blanco de los ojos).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Aprovel

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Aprovel

- El principio activo es irbesartán. Cada comprimido de Aprovel 150 mg contiene 150 mg de irbesartán.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, sílice coloidal, estearato de magnesio, dióxido de titanio, macrogol 3000, cera carnauba. Ver sección 2 “Aprovel contiene lactosa”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Aprovel 150 mg son de color blanco o blanquecino, biconvexos y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2872 grabado en la otra cara.

Los comprimidos de Aprovel 150 mg se presentan en envases tipo blister de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ó 98 comprimidos recubiertos con película. También se encuentran disponibles en envases de 56 x 1 comprimido recubierto con película que contienen blisters unidosis para su suministro en hospitales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Responsable de la fabricación:

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

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

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

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
Zentiva Pharma 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.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

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

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

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Prospecto: información para el usuario
Aprovel 300 mg comprimidos recubiertos con película
Irbesartán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Aprovel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aprovel
3. Cómo tomar Aprovel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Aprovel
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Aprovel y para qué se utiliza

Aprovel pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. La angiotensina-II es una sustancia producida en el organismo que se fija a los receptores contrayendo los vasos sanguíneos. Esto origina un incremento de la presión arterial. Aprovel impide la fijación de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial. Aprovel enlentece el deterioro de la función renal en pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2.

Aprovel se utiliza en pacientes adultos:

- para tratar la presión arterial elevada (*hipertensión esencial*)
- para proteger el riñón en pacientes con la presión arterial elevada, diabetes tipo 2 y con evidencia clínica de función del riñón alterada.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aprovel

No tome Aprovel

- si es **alérgico** a irbesartán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está **embarazada de más de 3 meses**. (En cualquier caso es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo – ver sección “Embarazo”)
- si tiene **diabetes o insuficiencia renal** y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Aprovel y **si cualquiera de los siguientes aspectos le afecta:**

- si tiene **vómitos o diarrea excesivos**
- si padece **problemas renales**
- si padece **problemas cardíacos**
- si está tomando Aprovel para la **enfermedad diabética del riñón**. En este caso, su médico puede realizar de forma regular análisis de sangre, especialmente para medir los niveles de potasio en caso de función renal deteriorada

- si presenta **niveles bajos de azúcar en sangre** (los síntomas pueden incluir sudoración, debilidad, hambre, mareos, temblores, dolor de cabeza, rubor o palidez, entumecimiento, latidos cardíacos rápidos y fuertes), especialmente si está siendo tratado para la diabetes
- **si va a ser operado** (intervención quirúrgica) o **si le van a administrar anestésicos**
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
 - aliskiren.

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Consulte a su médico si presenta dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea después de tomar Aprovel. Su médico decidirá si continuar con el tratamiento. No deje de tomar Aprovel en monoterapia.

Ver también la información bajo el encabezado “No tome Aprovel”.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Aprovel al inicio del embarazo (3 primeros meses), y en ningún caso se debe administrar a partir del tercer mes de embarazo, porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección “Embarazo”).

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe usarse en niños y adolescentes ya que todavía no se ha establecido completamente la seguridad y eficacia.

Toma de Aprovel con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No tome Aprovel” y “Advertencias y precauciones”).

Usted puede necesitar hacerse análisis de sangre en caso de estar tomando:

- suplementos de potasio
- sustitutos de la sal que contengan potasio
- medicamentos ahorradores de potasio (como ciertos diuréticos)
- medicamentos que contengan litio
- repaglinida (medicamento utilizado para reducir los niveles de azúcar en sangre).

Si está usando un tipo de analgésicos, conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el efecto de irbesartán puede reducirse.

Toma de Aprovel con alimentos y bebidas

Aprovel se puede tomar con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Aprovel antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Aprovel al inicio del embarazo y en ningún

caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

Lactancia

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Aprovel a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Aprovel modifique la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión, ocasionalmente, pueden aparecer mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas, coméntelo con su médico antes de conducir o utilizar máquinas.

Aprovel contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (por ejemplo lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

Aprovel contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Aprovel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Método de administración

Aprovel se administra **vía oral**. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p.ej. un vaso de agua). Aprovel se puede tomar con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria todos los días a la misma hora. Es importante que continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

▪ Pacientes con presión arterial elevada

La dosis normal es 150 mg una vez al día. Posteriormente, y dependiendo de la respuesta de la presión arterial, esta dosis puede aumentarse a 300 mg una vez al día.

▪ Pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón

En pacientes con presión arterial alta y diabetes tipo 2, la dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la alteración renal asociada es de 300 mg una vez al día.

El médico puede aconsejar una dosis inferior, especialmente al inicio del tratamiento, en determinados pacientes, como los **hemodializados** o los **mayores de 75 años**.

El efecto máximo reductor de la presión arterial debe alcanzarse a las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento.

Uso en niños y adolescentes

Aprovel no debe administrarse a niños menores de 18 años. Si un niño traga varios comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si toma más Aprovel del que debe

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Aprovel

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

No obstante, algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención médica.

Al igual que sucede con medicamentos similares, en raras ocasiones se han comunicado, para pacientes tratados con irbesartán, casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria), así como inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. Si cree que puede tener una reacción de este tipo o presenta respiración entrecortada, **deje de tomar Aprovel y acuda inmediatamente a un centro médico.**

Los efectos adversos mencionados a continuación se encuentran agrupados según su frecuencia en:

Muy frecuentes: podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas

Frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas

Poco frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas

Los efectos adversos comunicados en los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con Aprovel fueron:

- Muy frecuentes (podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas): si padece presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de potasio.
- Frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas): mareo, náuseas/vómitos, fatiga y los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de una enzima que mide la función del músculo y del corazón (enzima creatina-cinasa). En pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, mareos (especialmente al ponerse de pie), tensión baja (especialmente al ponerse de pie), dolor muscular o de las articulaciones y disminución de los niveles de una proteína presente en las células rojas de la sangre (hemoglobina).
- Poco frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas): taquicardia, enrojecimiento de la piel, tos, diarrea, indigestión/acidez, disfunción sexual (alteraciones de la función sexual) y dolor en el pecho.
- Raros (podrían afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): angioedema intestinal: hinchazón en el intestino que presenta síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

Desde la comercialización de Aprovel se han comunicado algunos efectos adversos. Los efectos adversos observados con frecuencia no conocida son: sensación de dar vueltas, dolor de cabeza, alteración del gusto, zumbido en los oídos, calambres musculares, dolor muscular y en las articulaciones, disminución del número de glóbulos rojos (anemia - los síntomas pueden incluir cansancio, dolores de cabeza, dificultad para respirar al hacer ejercicio, mareos y palidez), reducción en el número de plaquetas, función hepática anormal, aumento de niveles de potasio en sangre, insuficiencia de la función del riñón, inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, principalmente en la zona de la piel (condición conocida como vasculitis leucocitoclástica), reacciones alérgicas graves (shock anafiláctico) y niveles bajos de azúcar en sangre. También se han observado casos poco frecuentes de ictericia (coloración amarillenta de la piel y/o blanco de los ojos).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Aprovel

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Aprovel

- El principio activo es irbesartán. Cada comprimido de Aprovel 300 mg contiene 300 mg de irbesartán.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, sílice coloidal, estearato de magnesio, dióxido de titanio, macrogol 3000, cera carnauba. Ver sección 2 “Aprovel contiene lactosa”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Aprovel 300 mg son de color blanco o blanquecino, biconvexos y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2873 grabado en la otra cara.

Los comprimidos de Aprovel 300 mg se presentan en envases tipo blister de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ó 98 comprimidos recubiertos con película. También se encuentran disponibles en envases de 56 x 1 comprimido recubierto con película que contienen blisters unidosis para su suministro en hospitales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francia

Responsable de la fabricación:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francia

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166

F-37071 Tours Cedex 2 - Francia

Sanofi-Aventis, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09

17404 Riells i Viabrea (Girona)

España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

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
Zentiva Pharma 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.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

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

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

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>