

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprovel 75 mg comprimidos recubiertos con película.

Aprovel 150 mg comprimidos recubiertos con película.

Aprovel 300 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Aprovel 75 mg comprimidos recubiertos con película.

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.

Aprovel 150 mg comprimidos recubiertos con película.

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.

Aprovel 300 mg comprimidos recubiertos con película.

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

Aprovel 75 mg comprimidos recubiertos con película

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.

Aprovel 150 mg comprimidos recubiertos con película.

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.

Aprovel 300 mg comprimidos recubiertos con película.

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.

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. En concreto, la administración concomitante de un diurético como hidroclorotiazida ha demostrado tener un efecto aditivo con Aprovel.

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.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Debe valorarse la utilización de una dosis inicial más baja (75 mg) en pacientes en hemodiálisis.

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 debe considerarse 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 la sección 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.

El uso concomitante de Aprovel con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).

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, puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la administración de la primera dosis. Estas situaciones deben corregirse 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 funcional 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, puede presentarse 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.

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. 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 cardíaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico.

Litio: no se recomienda la combinación de litio y Aprovel.

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. 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 hiporreninémicos.

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.

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.

Lactosa: Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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.

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.

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).

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. 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. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

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 (ARAII) 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, deberá interrumpirse 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).

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 deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

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.

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.

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: 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

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

No conocida: disgeusia

Trastornos hepato biliarios

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

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa de sodio

Hipromelosa

Sílice coloidal

Estearato 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 28 comprimidos recubiertos con película en blísteres de Aluminio/PVC/PVDC.

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 Clir SNC, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris - Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aprovel 75 mg comprimidos recubiertos con película (EU/1/97/046/017)

Aprovel 150 mg comprimidos recubiertos con película (EU/1/97/046/022)

Aprovel 300 mg comprimidos recubiertos con película (EU/1/97/046/027)

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

Julio 2018. Representante local: sanofi -aventis, S.A. C/Josep Pla, 2 - 08019 Barcelona - España.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos

<http://www.ema.europa.eu>.

11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN Aprovel 75 mg comprimidos recubiertos con película - 28 comprimidos CN 753541.6, PVP 3,72 € , PVP IVA 3,87 €;

Aprovel 150 mg comprimidos recubiertos con película - 28 comprimidos CN 753616.6, PVP 7,45 € , PVP IVA 7,74 €; Aprovel 300 mg comprimidos recubiertos con película CN 753657.4, PVP 14,89 € , PVP IVA 15,49 €.

Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiados por SNS. Aportacion reducida. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**