



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2637-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 19 de Marzo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-014585-17-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014585-17-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada APROVEL / IRBESARTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IRBESARTAN 75 mg – 150 mg – 300 mg, aprobada por Certificado N° 46.696.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada APROVEL / IRBESARTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IRBESARTAN 75 mg – 150 mg – 300 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-30674569-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-30675553-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.696, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014585-17-4

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.19 09:35:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.19 09:35:06 -0300



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

APROVEL®
IRBESARTÁN
Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

Industria Francesa

FORMULA

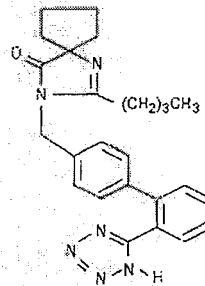
	75 mg	150 mg	300 mg
Cada comprimido contiene:	75 mg	150 mg	300 mg
Irbesartán	75 mg	150 mg	300 mg

Excipientes:

Lactosa monohidrato; Hipromelosa; Croscarmelosa sódica; Dióxido de Silicio; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Color blanco Opadry II 32F38977 (Opadry® II White 32F38977 contiene: Lactosa monohidrato, hipromelosa, Dióxido de titanio, y Macrogol 3000); Cera carnauba; Agua purificada c.s.

DESCRIPCION

APROVEL® (irbesartán) es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Sub-tipo AT₁). El irbesartán es un compuesto no péptido. Su fórmula química es 2-butil-3-[2'-(1-H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il]metil-1,3-diazaspiro [4,4]non-1-en-4-ona. Su fórmula empírica es C₂₅H₂₈N₆O y su fórmula estructural es la siguiente:



El irbesartán es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino. Su peso molecular es 428,5. Es un compuesto no polar con un coeficiente de partición (octanol/agua) de 10,1 a un pH de 7,4. El irbesartán es levemente soluble en alcohol y en cloruro de metileno y prácticamente insoluble en agua.

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo.
Código ATC: C09CA04

INDICACIONES

Hipertensión

APROVEL® está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Puede utilizárselo solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2

APROVEL® está indicado para el tratamiento de la nefropatía diabética con altos niveles de creatinina sérica y proteinuria (>300 mg/día) en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor formado a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por medio de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA, quininasa II). La angiotensina II es el principal agente presor del sistema renina-angiotensina (SRA) y estimula

Última Revisión: CCDS V15 Aproveel_PI_sav011/Oct17 – Aprobado por Disposición N°

IF-2017-30674569-AR-DEMA#ANMAT

Argentina S.A.
Natalia M. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Directora Técnica



asimismo la síntesis de aldosterona y la secreción de la corteza adrenal, la contracción cardíaca, la reabsorción renal de sodio, la actividad del sistema nervioso simpático y el crecimiento de las células del músculo liso. El irbesartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretores de la aldosterona que produce la angiotensina II, mediante la fijación selectiva a los receptores AT₁ de la angiotensina II. También hay un receptor AT₂ en muchos tejidos pero carece de intervención en la homeostasis cardiovascular.

El irbesartán es un antagonista específico y competitivo de los receptores AT₁, con mayor afinidad (superior a 8.500 veces) para el receptor AT₁ que para el receptor AT₂ y sin actividad agonista. El bloqueo del receptor AT₁ elimina el *feedback* negativo de la angiotensina II sobre la secreción de renina pero el incremento resultante en la actividad de la renina plasmática y de la angiotensina II circulante no son suficientes para superar los efectos de irbesartán sobre la presión arterial.

El irbesartán no inhibe a la ECA ni a la renina, como así tampoco afecta otros receptores de hormonas o canales de iones que participan en la regulación cardiovascular de la presión arterial y de la homeostasis del sodio. Como el irbesartán no inhibe a la ECA tampoco afecta la respuesta a la bradiquinina, aunque se desconoce si este hecho posee relevancia clínica.

Farmacocinética

El irbesartán es una droga activa para administración oral que no requiere la-biotransformación para lograr actividad. La absorción oral de irbesartán es rápida y completa con una biodisponibilidad absoluta promedio del 60% al 80%. Después de la administración oral de APROVEL®, la concentración plasmática pico del irbesartán se alcanza entre 1,5 a 2 horas. La ingesta de alimentos no afecta la biodisponibilidad de APROVEL®.

EL irbesartán presenta una farmacocinética lineal a lo largo de todo el rango de dosis terapéuticas. La vida media de eliminación terminal del irbesartán alcanzó un promedio de 11 a 15 horas. Las concentraciones de estado estable se alcanzan dentro de 3 días. Después de la administración reiterada de dosis una vez al día se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (<20%).

Metabolismo y eliminación

El irbesartán es metabolizado a través de la oxidación y conjugación de glucurónido. Después de la administración por vía oral o intravenosa de irbesartán marcado con C¹⁴, más del 80% de la radiactividad plasmática circulante es atribuible al irbesartán sin modificar. El principal metabolito circulante es el conjugado de glucurónido de irbesartán inactivo (aproximadamente 6%). Los metabolitos oxidativos restantes no se suman de manera apreciable a la actividad farmacológica de irbesartán.

El irbesartán y sus metabolitos se excretan tanto por la vía biliar como renal. Después de la administración por vía oral o intravenosa de irbesartán marcado con C¹⁴, cerca del 20% de la radiactividad se recupera en la orina y el resto en las heces en forma de irbesartán o glucurónido de irbesartán. Los estudios *in vitro* sobre la oxidación de irbesartán por parte de las isoenzimas del citocromo P450 indicaron que la oxidación de irbesartán se debió principalmente a la 2C9; el metabolismo de la 3A4 fue insignificante. El irbesartán no fue metabolizado por las isoenzimas comúnmente asociadas al metabolismo de las drogas como así tampoco produjo una inducción o inhibición sustancial de las mismas (1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1). No se observó inducción ni inhibición de la isoenzima 3A4.

Distribución

El irbesartán se fija en un 90% a las proteínas séricas (principalmente a la albúmina y a la glicoproteína ácida α_1) con una fijación despreciable a los componentes celulares de la sangre. El volumen de distribución promedio es de 53 litros a 93 litros. El clearance plasmático y renal total es del orden de 157 ml/min a 176 ml/min y 3,0 ml/min a 3,5 ml/min, respectivamente. No se observó acumulación de irbesartán de significación clínica con la administración de dosis reiteradas. Los estudios realizados con animales indican que irbesartán marcado radiactivamente atraviesa débilmente la barrera hematoencefálica y la placenta. El irbesartán se excreta en la leche de ratas en período de lactancia.

Farmacodinamia

En personas sanas, dosis únicas de irbesartán de hasta 300 mg administradas por vía oral produjeron una inhibición dosis-dependiente del efecto presor de las infusiones de angiotensina II. La inhibición fue completa (100%) 4 horas después de la administración de dosis orales de 150 mg o 300 mg y se mantuvo una inhibición parcial durante 24 horas (60% y 40% a dosis de 300 mg y 150 mg, respectivamente).

Última Revisión: CCDS V15 Aprovel_PI_sav011/Oct17 – Aprobado por Disposición N°

IF-2017-30674569-APN-DERM#ANMAT

SANOFI ARGENTINA S.A. Página 2 de 10

Natalia R. Donati

Coordinadora - M.N. 18.046

Coordinadora Técnica



SANOFI



En pacientes hipertensos, la inhibición del receptor de la angiotensina II después de la administración crónica de irbesartán produce un incremento 1,5-2 veces mayor de la concentración plasmática de angiotensina II y un incremento 2-3 veces mayor en los niveles plasmáticos de renina. La concentración plasmática de aldosterona generalmente decae después de la administración de irbesartán aunque los niveles de potasio en suero no se ven significativamente afectados a las dosis recomendadas. En pacientes hipertensos, dosis de irbesartán administradas por vía oral en forma crónica (hasta 300 mg) no tuvieron efecto alguno sobre la velocidad de filtración glomerular, sobre el flujo plasmático renal o la fracción de filtración. En estudios de dosis múltiples realizados en pacientes hipertensos, no se observaron efectos clínicos significativos sobre la concentración de triglicéridos en ayunas, el colesterol total, el colesterol HDL o las concentraciones de glucosa en ayunas. No se observaron efectos sobre el ácido úrico en suero durante la administración crónica por vía oral como así tampoco efectos uricosúricos.

Poblaciones especiales

Género: No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el género en voluntarios sanos de edad avanzada (edad 65-80 años) o en jóvenes (edad 18-40 años). En los estudios realizados en pacientes hipertensos no se registraron diferencias en la vida media o en la acumulación atribuibles al género, aunque se detectaron concentraciones plasmáticas de irbesartán levemente mayores en pacientes de género femenino (11-44%). No se requiere ajustar la dosis en función del género.

Pacientes geriátricos: En pacientes de edad avanzada (edad 65-80 años), la vida media de eliminación de irbesartán no sufrió modificaciones de significación, pero los valores de AUC y C_{\max} fueron aproximadamente un 20% a 50% mayores que los que se observaron en pacientes más jóvenes (edad 18-40 años). No se requiere ajustar la dosis en función de la edad del paciente.

Raza: En voluntarios sanos de raza negra, los valores de AUC correspondientes a irbesartán fueron aproximadamente un 25% mayores que los que se observaron en la población de raza blanca aunque no se registraron diferencias en los valores de C_{\max} .

Insuficiencia renal: La farmacocinética de irbesartán no sufrió alteraciones en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes sometidos a hemodiálisis. El irbesartán no se elimina por medio de la hemodiálisis. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de grado leve a severo a menos que el paciente también presente depleción de volumen. (Ver ADVERTENCIAS. *Hipotensión -Pacientes con depleción de volumen y de sodio -* y POSOLOGIA Y ADMINISTRACION)

Insuficiencia hepática: La farmacocinética de irbesartán después de la administración reiterada por vía oral no se vio significativamente modificada en los pacientes con cirrosis hepática de grado leve a moderado. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Estudios clínicos

Hipertensión

Se analizaron los efectos antihipertensivos de APROVEL® en 7 importantes estudios con control con placebo de 8 a 12 semanas de duración en pacientes con presiones diastólicas basales de 95 mmHg a 110 mmHg. En estos ensayos se incluyeron dosis entre 1 mg a 900 mg a fin de explorar la totalidad del rango de dosis de irbesartán. Estos estudios permitieron comparar regímenes de 150 mg/día administrados una o dos veces al día, analizar comparativamente los efectos pico/valle y la respuesta en función del género, la edad y la raza. En dos de los 7 ensayos antes descriptos se examinaron los efectos antihipertensivos de una combinación de irbesartán e hidroclorotiazida.

En los 7 estudios con irbesartán como monoterapia se incluyó un total de 1915 pacientes que recibieron irbesartán (1-900 mg) y 611 pacientes que recibieron placebo. Dosis de 150 mg y 300 mg de irbesartán administradas una vez al día permitieron obtener reducciones de la presión sanguínea sistólica y diastólica con efectos en la zona del valle (o sea 24 horas después de la administración de la dosis) al cabo de 6 a 12 semanas de tratamiento, en comparación con el placebo, de 8-10/5-6 mmHg y 8-12/5-8 mmHg, respectivamente. No se observó un incremento de los efectos con dosis superiores a 300 mg.

En las Figuras 1 y 2 se observa la relación dosis-respuesta respecto de los efectos sobre la presión sistólica y diastólica

IF-2017-30674569-APN-DERM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V15 Aprovel_PI_sav011/Oct17 - Aprobado por Disposición N°

Sanofi-aventis Argentina S.A. página 3 de 10
Natalia R. Donati
Gerente de Negocios - M.N. 10.040
Directora Técnica



SANOFI

ORIGINAL

123
ENTRADAS

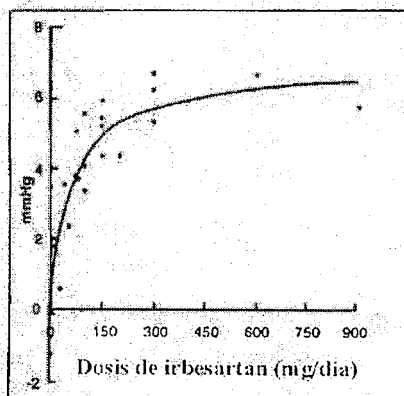


Fig. 1 Reducción sustraída del placebo en la PASse más baja, análisis integrado

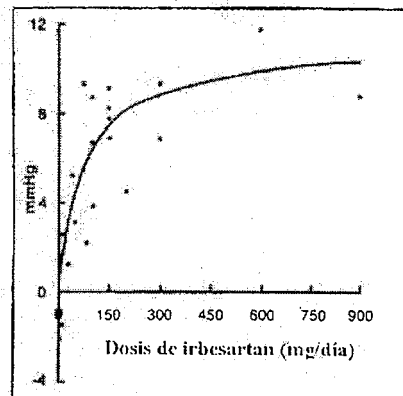


Fig. 2. Reducción sustraída del placebo en la PADse más baja, análisis integrado

La administración de dosis terapéuticas de irbesartán 1 vez al día provocó efectos pico a las 3 a 6 horas y, en un estudio de monitoreo ambulatorio de la presión arterial, aproximadamente a las 14 horas. Este efecto se observó con dosis administradas tanto una como dos veces al día. La relación valle-a-pico correspondiente a la respuesta sistólica y diastólica generalmente fue del 60% al 70%. En un estudio de monitoreo ambulatorio continuo de la presión arterial, dosis de 150 mg administradas una vez al día brindaron respuestas de valle y medias en 24 horas similares a las que se observaron en los pacientes que recibieron la misma dosis total diaria administrada 2 veces al día.

En estudios controlados, al administrar irbesartán junto con dosis de hidroclorotiazida (HCT) de 6,25 mg, 12,5 mg ó 25 mg se obtuvo una mayor reducción de la presión arterial relacionada con la dosis, similar a la que se obtuvo con la misma dosis de irbesartán como monoterapia. La HCT también tuvo un efecto aproximadamente aditivo.

Entre los subgrupos de pacientes analizados (agrupados según edad, género y raza) se observó que los pacientes de género femenino y masculino como así también pacientes mayores y menores de 65 años tuvieron en general una respuesta similar. El irbesartán resultó efectivo para reducir la presión sanguínea independientemente de la raza, aunque el efecto fue levemente menor en pacientes de raza negra (en general se trata de una población con bajo nivel de renina).

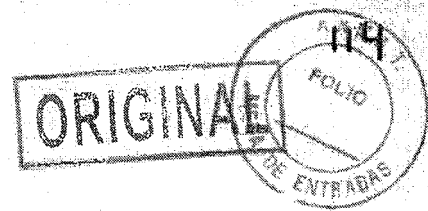
El efecto de irbesartán se comienza a observar después de administrar la primera dosis y se acerca al máximo efecto observado al cabo de 2 semanas. Al término de una exposición a la droga de 8 semanas de duración, aproximadamente 2/3 del efecto antihipertensivo aún podía observarse una semana después de la última dosis. No se observaron casos de efecto rebote de la hipertensión. Esencialmente no se registraron cambios en la frecuencia cardíaca promedio en los pacientes tratados con irbesartán en los estudios controlados.

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2

El Estudio de irbesartán en nefropatía diabética [Irbesartán Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)] fue un estudio randomizado, con control de placebo y control activo, doble ciego, multicéntrico, que se llevó a cabo en todo el mundo con 1715 pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión (PASse >135 mmHg o PADse >85 mmHg) y nefropatía (creatinina sérica 1,0 a 3,0 mg/dl en las mujeres o 1,2 a 3,0 mg/dl en los hombres y proteinuria ≥900 mg/día). Se randomizó a los pacientes a los grupos de *APROVEL*® 75 mg, amlodipina 2,5 mg ó el correspondiente placebo, administrados una vez al día. Se ajustaron las dosis de mantenimiento de la siguiente manera: *APROVEL*® 300 mg, amlodipina 10 mg, según la tolerancia del paciente. Se agregaron otros agentes antihipertensivos (excluyendo inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y bloqueantes de los canales del calcio) según fue necesario para alcanzar la presión arterial ideal (≤ 135/85 o una



SANOFI



reducción de 10 mmHg de la presión arterial sistólica si era superior a 160 mmHg) en los pacientes de todos los grupos.

La distribución de la población de estudio fue la siguiente: hombres: 66,5%; menores de 65 años: 72,9% y raza blanca: 72% (asiáticos/de las islas del Pacífico: 5,0%; raza negra: 13,3%; hispanos: 4,8%). La presión arterial sistólica y diastólica medida en posición sentada al inicio fue de 159 mmHg y 87 mmHg, respectivamente. Los pacientes ingresaron al estudio con un nivel medio de creatinina sérica de 1,7 mg/dl y un nivel medio de proteinuria de 4144 mg/día.

La presión arterial media que se alcanzó fue de 142/77 mmHg con **APROVEL®**, 142/76 mmHg con amlodipina y 145/79 mmHg con el placebo. En general, el 83,0% de los pacientes recibió la dosis ideal de irbesartán más del 50% del tiempo. El seguimiento medio de los pacientes fue de 2,6 años. El criterio de valoración primario fue la combinación del tiempo transcurrido hasta que se produjera uno de los siguientes eventos: duplicación de la creatinina sérica basal; nefropatía terminal (NT, definida como un nivel de creatinina sérica ≥ 6 mg/dl, diálisis o trasplante renal) o la muerte del paciente. El tratamiento con **APROVEL®** produjo una reducción del riesgo del 20% en comparación con el placebo ($p=0,0234$). El tratamiento con **APROVEL®** también redujo la ocurrencia de una duplicación sostenida de la creatinina sérica como criterio de valoración independiente (33%), pero no tuvo un efecto significativo sobre la NT solamente, ni efecto alguno sobre la mortalidad general.

POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

APROVEL® puede administrarse con otros agentes antihipertensivos.

APROVEL® puede administrarse habiendo ingerido alimentos o no.

Hipertensión

La dosis inicial recomendada de **APROVEL®** es de 150 mg una vez al día. Los pacientes que requieran una mayor reducción de la presión arterial deberán recibir dosis de 300 mg una vez al día. Se puede agregar una dosis reducida de algún diurético si no se logra controlar la presión arterial únicamente con la administración de **APROVEL®**. También pueden agregarse otras drogas antihipertensivas como β -bloqueantes adrenérgicos o bloqueantes de los canales de calcio. Los pacientes en los cuales el tratamiento con la dosis máxima de 300 mg una vez al día no brinde los resultados esperados probablemente no tendrán mejores resultados si se les administran dosis más elevadas o un régimen de dos dosis diarias.

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada o en aquellos con trastornos hepáticos o trastornos renales de grado leve a moderado.

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2

La dosis de mantenimiento recomendada es de 300 mg una vez al día. No se cuenta con datos sobre los efectos clínicos de dosis más bajas de **APROVEL®** en la nefropatía diabética (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Estudios clínicos).

Pacientes con depleción de volumen o de sodio

Se recomienda corregir la depleción de volumen antes de iniciar el tratamiento con **APROVEL®** o administrar una dosis inicial menor de **APROVEL®** (75mg) en los pacientes con depleción del volumen intravascular o de sodio (por ej. en los pacientes tratados intensivamente con diuréticos o sometidos a hemodiálisis). (Ver ADVERTENCIAS, *Hipotensión en pacientes con depleción de volumen o de sodio*)

CONTRAINDICACIONES

APROVEL® está contraindicado en los siguientes casos: en pacientes hipersensibles al irbesartán o acualquiera de los componentes del producto, segundo y tercer trimestre del embarazo y durante la lactancia (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

No coadministrar aliskiren con **APROVEL®** a pacientes con diabetes o con insuficiencia renal moderada a severa (Índice de filtración glomerular < 60 ml/min/1,73m² (Ver ADVERTENCIAS e Interacciones Medicamentosas).

No coadministrar **APROVEL®** con IECAs (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) en pacientes con nefropatía diabética.

IF-2017-30674569-APN-DERM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V15 Aproveil_PI_sav011/Oct17 - Aprobado por Disposición N°

Sanofi Argentina S.A.
R. Donati
página 5 de 10
Farmacéutica - M.N. 16.040
Gerencia Técnica

Página 5 de 10



ORIGINAL
V15
CONTRADAS

ADVERTENCIAS

Hipotensión en los pacientes con depleción de volumen o de sodio

El inicio de la terapia antihipertensiva puede provocar hipotensión sintomática en pacientes con depleción intravascular de volumen o de sodio, por ej.: pacientes tratados intensivamente con diuréticos o sometidos a diálisis. Dicha depleción de volumen debe corregirse antes de la administración de APROVEL® o deberán administrarse dosis iniciales bajas (Ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION).

Toxicidad fetal

TOXICIDAD FETAL:

- Una vez detectado el embarazo, se debe suspender el uso de APROVEL® lo antes posible.
- Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesión y muerte del feto en desarrollo. Ver ADVERTENCIAS: Toxicidad fetal.

Aunque no hay experiencia con Aprovel® en mujeres embarazadas, la exposición in útero a inhibidores de la ECA ocurridas durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, ha sido reportada como causa de daño y muerte al feto. Por lo tanto, como para cualquier medicamento que también actúa directamente en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, Aprovel® no debe ser utilizado durante el embarazo. Si se detecta embarazo durante la terapia, Aprovel® debe discontinuarse lo antes posible.

General

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona en ciertos pacientes susceptibles pueden preverse alteraciones en la función renal. En aquellos pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones) el tratamiento con drogas que afectan a este sistema se ha asociado a oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La posibilidad que ocurra un efecto similar con el uso de un antagonista de los receptores de angiotensina II, incluyendo irbesartán, no puede excluirse.

En pacientes hipertensos diabéticos tipo II con proteinuria (≥ 900 mg/día), una población con alto riesgo de estenosis de la arteria renal, ningún paciente tratado con Aprovel® en el estudio IDNT (Ver Estudios Clínicos) tuvo un aumento agudo y temprano de la creatinina sérica atribuible a estenosis renal arterial.

PRECAUCIONES

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

El bloqueo dual del SRAA combinando Aprovel® con un Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con aliskiren no está recomendada ya que existe riesgo incrementado de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia.

El uso de aliskiren con APROVEL® a pacientes con diabetes mellitus o con deterioro de la función renal (IFG < 60 ml/min/1,73m²) está contraindicado.

El uso de Aprovel® en combinación con IECAs está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética (Ver Contraindicaciones).

El uso de Aprovel® en pacientes con psoriasis o antecedentes de psoriasis debe evaluarse cuidadosamente ya que puede agravar la psoriasis.

Interacciones medicamentosas

No se han detectado interacciones medicamentosas farmacocinéticas (o farmacodinámicas) significativas entre las drogas en los estudios de interacción realizados con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, simvastatina y nifedipina.

IF-2017-30674569-APN-DERM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V15 Aprovel_PI_sav011/Oct17 – Aprobado por Disposición N°

Sanofi Aventis Argentina S.A. Página 6 de 10
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica



SANOFI



Los estudios *in vitro* indican una significativa inhibición de la formación de metabolitos oxidados de irbesartán con los sustratos/inhibidores del citocromo CYP 2C9 conocidos como sulfenazol, tolbutamida y nifedipina. Sin embargo, en los estudios clínicos las consecuencias de la administración de irbesartán en forma concomitante sobre la farmacodinamia de la warfarina son despreciables. En base a los datos obtenidos *in vitro* no es de esperar una interacción con las drogas cuyo metabolismo depende de las isoenzimas del citocromo P450 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1 ó 3A4.

En otros estudios independientes realizados en pacientes que recibían dosis de mantenimiento de warfarina, hidroclorotiazida o digoxina, la administración de irbesartán durante 7 días no tuvo efectos sobre la farmacodinamia de la warfarina (tiempo de protrombina) o sobre la farmacocinética de la digoxina. La farmacocinética de irbesartán no se vio afectada por la administración concomitante de nifedipina o hidroclorotiazida.

La combinación de APROVEL® con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a severa (IFG < 60 ml/min/1,73m²) y no está recomendada en otros pacientes.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs): el uso de APROVEL® con IECAs está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética y no está recomendado en otros pacientes (*Ver Contraindicaciones*).

Basado en la experiencia de uso de otras drogas que afectan el Sistema Renina Angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sales sustitutas que contienen potasio u otros medicamentos que puedan incrementar la potasemia con irbesartán, puede producir aumento sérico de potasio, pudiendo ser severo, y requiere un estrecho seguimiento del potasio sérico.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2 (inhibidores de COX-2)

En pacientes de edad avanzada, pacientes con depleción de volumen (incluidos aquellos bajo tratamiento diurético) o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2, con antagonistas del receptor de angiotensina II, incluido irbesartán, puede causar un deterioro de la función renal, lo cual incluye una posible falla renal aguda. Estos efectos generalmente son reversibles. Se debe monitorear la función renal periódicamente en los pacientes que reciben irbesartán y terapia con AINEs.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de angiotensina II, incluido irbesartán, puede verse atenuado por los AINEs, entre los que se incluyen los inhibidores selectivos de COX-2.

Litio

Han sido reportados aumentos en las concentraciones séricas de litio y toxicidad debida a litio con el uso concomitante de litio e irbesartán. Se debe monitorear los niveles de litio en pacientes que reciben irbesartán y litio.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se observaron evidencias de carcinogénesis cuando se administró Irbesartán a dosis máximas de 500/1000 mg/kg/día (machos, hembras, respectivamente) en ratas y a dosis de 1000 mg/kg/día en ratones durante un plazo máximo de 2 años. Para las ratas macho y hembra, dosis de 500 mg/kg/día ofrecieron una exposición sistémica promedio a irbesartán (AUC_{0-24 horas} ligado más no ligado) cercana a 3-11 veces, respectivamente, la exposición sistémica promedio en seres humanos que recibieron la dosis máxima recomendada (DMR) de 300 mg de irbesartán/día, mientras que 1000 mg/kg/día (administrados únicamente a las hembras) ofrecieron una exposición sistémica promedio aproximadamente 21 veces mayor que la informada para los seres humanos a la DMR. En ratones macho y hembra, dosis de 1000 mg/kg/día ofrecieron una exposición a irbesartán cercana a 3-5 veces, respectivamente, la exposición de los seres humanos a 300 mg/día.

El irbesartán no demostró ser mutagénico en una serie de análisis *in vitro* (prueba microbiana de Ames, prueba de reparación del ADN de hepatocitos de ratas, ensayo de mutación genética de células de mamíferos V79). El irbesartán tuvo resultados negativos en varios análisis de inducción de aberraciones cromosómicas (*in vitro*: ensayo de linfocitos humanos; *in vivo*: estudio del micronúcleo de ratones).

El irbesartán no produjo efectos adversos sobre la fertilidad o el apareamiento de ratas macho y hembra a dosis orales de ≤650 mg/kg/día, la máxima dosis que ofrece una exposición sistémica a

IF-2017-30674569-APN-DEPM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V15 Aprovel_PI_sav011/Oct17 - Aprobado por Disposición N°

Sanofi Argentina S.A.

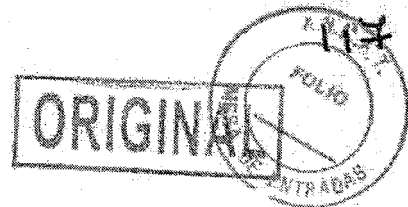
Página 7 de 10

Natalia E. Donati

página 7 de 10

Ciudad - M.N. 16.040

Co-Directora Técnica



irbesartán (AUC_{0-24 horas} ligado más no ligado) aproximadamente 5 veces mayor a la observada en seres humanos que reciben la máxima dosis recomendada de 300 mg/día.

Embarazo

Aprovel® debe discontinuarse tan pronto sea posible cuando se detecte un embarazo (Ver Advertencias)

Lactancia

Se desconoce si irbesartán se excreta en la leche materna, pero irbesartán se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Debido a los potenciales efectos adversos que podría provocar al niño lactante, se deberá decidir suspender la lactancia o bien la droga siempre teniendo como base la importancia de la droga para la madre.

POBLACIONES ESPECIALES

Uso pediátrico

APROVEL® no ha sido estudiado en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Generalmente no es necesario ajustar la dosis. Del número total de pacientes que recibieron APROVEL® durante los estudios clínicos controlados, no se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia o la seguridad de la droga entre este grupo de pacientes (mayores de 65 años) y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia hepática

Generalmente no es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática media a moderada.

Insuficiencia renal

Generalmente no es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal, independientemente del grado.

Pacientes con depleción del volumen intravascular

En pacientes que tienen depleción severa del volumen intravascular o de sodio, como los que son tratados con altas dosis de diuréticos o en hemodiálisis, esta condición debe ser corregida previamente a la administración de APROVEL® o debe considerarse una dosis inicial menor. Si la presión sanguínea no es adecuadamente controlada, la dosis puede ser incrementada.

REACCIONES ADVERSAS:

Hipertensión

Se ha evaluado la seguridad de APROVEL® en más de 4300 pacientes hipertensos y en más de 5000 individuos en general. Esta experiencia incluye 1303 pacientes tratados durante más de 6 meses y 407 pacientes tratados durante 1 año o más. El tratamiento con APROVEL® fue bien tolerado, con una incidencia de efectos adversos similar a la que se registró con placebo. Estos efectos fueron en general leves y transitorios, sin que se lograra establecer una relación con la dosis de APROVEL®. La incidencia de los efectos adversos no estuvo relacionada a la edad, género o raza.

En los ensayos clínicos versus placebo la suspensión del tratamiento como consecuencia de efectos clínicos adversos fue necesaria en el 3,3% de los pacientes tratados con APROVEL® y en el 4,5% de los pacientes tratados con placebo (p=0,029). En los ensayos clínicos versus placebo, entre los efectos adversos que se observaron al menos en el 1% de los pacientes tratados con APROVEL® (n=1965) o placebo (n=641) fueron: fatiga (2,4% vs 2,0%), edema (0,9% vs 1,4%), náusea y/o vómito (1,1% vs 0,3%), mareos (3,8% vs 3,6%) y dolor de cabeza (6,1% vs 7,8%).

Los siguientes efectos adversos se registraron con una frecuencia de 0,5% a <1% y con incidencia similar o ligeramente superior en pacientes tratados con irbesartán que en los pacientes del grupo placebo: dolor de pecho, tos, diarrea, dispepsia/acidez, mareos (ortostáticos), disfunción sexual, y taquicardia. No hubo diferencias estadísticas significativas en ninguno de estos eventos entre ambos grupos.

Estudios clínicos en Hipertensión y Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2: En los estudios clínicos realizados con pacientes con hipertensión y nefropatía diabética tipo 2, las experiencias adversas observadas con el fármaco fueron similares a las registradas en los pacientes con hipertensión, con excepción del aumento de la incidencia de síntomas ortostáticos (mareos, mareo ortostático e hipotensión ortostática) que se observaron en el estudio IDNT

Última Revisión: CCDS V15 Aprovel_PI_sav011/Oct17 - Aprobado por Disposición N°

IF-2017-30674569-APN-DERM#ANMAT

Sanofi Argentina S.A.
página 8 de 10
Liliana R. Donati
Farmacóloga - M.N. 16.040
Co-ordinadora Técnica

Página 8 de 10



(proteinuria ≥ 900 mg/día y niveles de creatinina sérica de 1,0-3,0 mg/dl). En este estudio, los síntomas ortostáticos fueron más frecuentes en el grupo tratado con **APROVEL®** (mareos 10,2%, mareo ortostático 5,4%, hipotensión ortostática 5,4%) que en el grupo de placebo (mareos 6,0%, mareo ortostático 2,7%, hipotensión ortostática 3,2%). Los porcentajes de discontinuación debido a síntomas ortostáticos para **APROVEL®** versus placebo fueron: mareos 0,3 vs 0,5; mareo ortostático 0,2 vs 0,0; e hipotensión ortostática 0,0 vs 0,0.

Experiencia durante la comercialización

Hipertensión: al igual que con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, reacciones de hipersensibilidad (urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico) han sido reportados desde la comercialización de la monoterapia de irbesartán. Los siguientes efectos adversos han sido reportados durante la vigilancia post comercialización: vértigo, astenia, mialgia, aumentos de los niveles de los parámetros de la función hepática, ictericia, hepatitis, tinnitus, hiperpotasemia, trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica), psoriasis (y exacerbación de la psoriasis) (ver Precauciones), fotosensibilidad y disfunción renal incluyendo casos de falla renal en pacientes con riesgo.

Resultados de los análisis de laboratorio

Hipertensión: En los estudios clínicos controlados raramente se detectaron diferencias de significación clínica en los análisis de laboratorio relacionadas con la administración de **APROVEL®**.

Nefropatía en los pacientes con diabetes tipo 2:

Hiperpotasemia: En el estudio IDNT (proteinuria ≥ 900 mg/día y niveles de creatinina sérica de 1,0 a 3,0 mg/dl), el porcentaje de pacientes con hiperpotasemia (>6 mEq/l) fue del 18,6% en el grupo de **APROVEL®** versus 6,0% en el grupo de placebo. En el estudio IRMA2, el porcentaje de pacientes con hiperpotasemia (>6 mEq/l) fue de 1,0% en el grupo de **APROVEL®** versus 0,0% en el grupo placebo. En el estudio IDNT el retiro del tratamiento a causa de la hiperpotasemia fue del 2,1% en el grupo de **APROVEL®** versus 0,36% en el grupo de placebo. En el estudio IRMA2, el retiro del tratamiento a causa de la hiperpotasemia fue del 0,5% en el grupo de **APROVEL®** versus 0,0% en el grupo placebo.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se dispone de datos sobre la sobredosificación en seres humanos. No obstante, dosis diarias de 900 mg durante 8 semanas no revelaron toxicidad. El paciente debe ser estrictamente monitoreado, y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas sugeridas son inducción de la emesis y/o lavado gástrico. El irbesartán no se elimina por medio de la hemodiálisis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCAÑO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNANDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

PRESENTACION

Envases conteniendo: 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. **El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase**

No utilizar si la lámina que protege los comprimidos no está intacta

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

IF-2017-30674569-APN-DERM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V15 Aprovel_PI_sav011/Oct17 - Aprobado por Disposición N°

Sanofi Argentina S.A.

Natalia R. Donati

Página 9 de 10

Reg. Sanitario - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

página 9 de 10



SANOFI

ORIGINAL



Elaborado en Sanofi Winthrop Industrie, 1 rue de la Vierge, Ambares & Lagrave, 33565 Carbon Blanc Cedex, Francia y alternativamente en Sanofi Winthrop Industrie, 30-60 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166 F-37071 Tours Cedex 2, Francia.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: 4732-5000

www.sanofi.com.ar

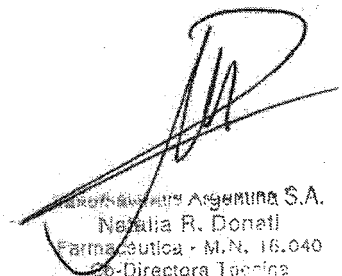
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 46696

Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Última Revisión: CCDS V15 Aproveel_PI_sav011/Oct17 – Aprobado por Disposición N°



sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
26-Directora Técnica

Última Revisión: CCDS V15 Aproveel_PI_sav011/Oct17 – Aprobado por Disposición N°

IF-2017-30674569-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-30674569-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 30 de Noviembre de 2017

Referencia: prospectos 14585-17-4 certif 46.696

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.30 15:14:54 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.30 15:14:54 -03'00'



SANOFI

ORIGINAL

Proyecto de texto para PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

APROVEL®
IRBESARTÁN 75mg – 150 mg – 300 mg
Comprimidos recubiertos – vía oral

VENTA BAJO RECETA

Industria Francesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Utilice siempre Aprovel® como su médico le ha indicado.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es APROVEL® y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar APROVEL®
3. ¿Cómo tomar APROVEL®?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de APROVEL®
6. 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 une a los receptores de los vasos sanguíneos produciendo su contracción. Ello origina un incremento de la presión arterial. Irbesartan impide la unión 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. ¿Antes de usar Aprovel®?

No tome Aprovel®

- si es alérgico a irbesartan, 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 mellitus o dañada la función renal y está en tratamiento con aliskiren (otro medicamento para tratar la presión arterial alta),
- si tiene nefropatía diabética (enfermedad renal por causa de la diabetes) y ya está tomando algún medicamento para disminuir la presión que contenga un Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs).

Tenga especial cuidado con Aprovel®

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Aprovel® y en cualquiera de los siguientes casos:

- si tiene vómitos o diarrea excesivos,
- si padece problemas renales,

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia H. Donati
Farmaceutica M.N. 16.040

IF-2017-30675553-APN-DERM#ANMAT

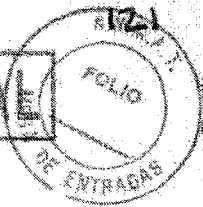
Última Revisión: CCDS V15 Aprovel_PIP_sav011/Oct17 - Aprobado por Disposición N°

Página 1 de 5



SANOFI

ORIGINAL



- si padece alteraciones del corazón.
- 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 va a ser operado (intervención quirúrgica) o si le van a administrar anestésicos.
- si está tomando aliskiren.
- si padece psoriasis o tiene antecedentes de psoriasis

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 debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo porque puede causar daños graves o incluso la muerte a su bebé (ver sección Embarazo).

Niños y adolescentes

Aprovel® no se debe administrar a niños y adolescentes (menores de 18 años) ya que todavía no se ha establecido completamente la seguridad y eficacia.

Uso de Aprovel® con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, especialmente si está medicado con AINEs (Antiinflamatorios No Esteroides) o litio. Su médico podría necesitar cambiar su dosis y/o tomar otras precauciones si está tomando aliskiren. Consulte a su médico antes de tomar Aprovel® si usted ya está medicado para la hipertensión arterial con un IECA (Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina).

Puede que necesite hacerse análisis de sangre si toma:

- suplementos de potasio.
- sustitutos de la sal que contengan potasio.
- medicamentos ahorradores de potasio u otros diuréticos (comprimidos que aumentan la producción de orina).
- medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio en sangre
- medicamentos que contienen litio.

Si está tomando un tipo de analgésicos conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), el efecto de Aprovel® puede estar disminuido.

Toma de Aprovel® con alimentos, bebidas

Aprovel® puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

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® durante el embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves, incluso la muerte, 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

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es poco probable que Aprovel® modifique su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo,

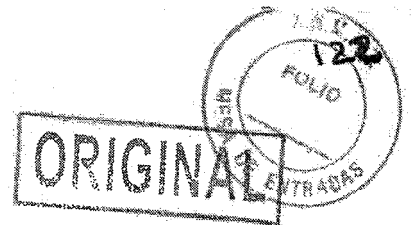
Última Revisión: CCDS V15 Aprovel_PIP_sav011/Oct17 - Aprobado por Disposición Nº

IF-2017-30675553-APN-DERM#ANMAT

Sanofi Argentina S.A. **Página 2 de 5**
María R. Donati
Buenos Aires - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica



SANOFI



durante el tratamiento de la hipertensión pueden aparecer ocasionalmente mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas hable con su médico antes de conducir o usar máquinas.

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

3. ¿Cómo debo utilizar Aprovel®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Aprovel® indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

Forma de administración

Aprovel® se administra por vía oral. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p.e. un vaso de agua). Puede tomar Aprovel® con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria a la misma hora cada día. Es importante que continúe tomando Aprovel® hasta que su médico le aconseje lo contrario.

Dosis

- **Pacientes con presión arterial elevada:** la dosis normal es de 150mg una vez al día. Posteriormente, y dependiendo de la respuesta de la presión arterial, esta dosis puede aumentarse a 300mg una vez al día (dos comprimidos al día).
- **Pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteraciones del riñón:** en pacientes con presión arterial elevada 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 recetar una dosis inferior, especialmente al inicio de 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.

Los niños no deben tomar Aprovel®

Aprovel® no debe darse a niños menores de 18 años de edad. Si un niño traga algunos comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si toma más Aprovel® del que debe

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694/ (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

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.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Aprovel® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos de estos efectos pueden ser graves y pueden requerir atención médica.

Al igual que sucede con medicamentos similares, en raras ocasiones se han comunicado casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria) en pacientes tratados con irbersartán, así como también inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. **Si tiene alguno de los síntomas anteriores o presenta respiración entrecortada,** deje de tomar Aprovel® y póngase en contacto con su médico inmediatamente.

La frecuencia de los efectos adversos que se citan a continuación se definen utilizando la siguiente convención:



SANOFI

ORIGINAL



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 estudios clínicos para los pacientes tratados con Aprovel® fueron:

Efectos adversos 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.

Efectos adversos frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- náuseas/vómitos,
- fatiga,
- mareos
- dolor de cabeza.

Si cualquiera de estos efectos adversos le ocasiona problemas, consulte a su médico.

Efectos adversos poco frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- diarrea,
- aumento de los latidos cardíacos,
- tos,
- indigestión/acidez,
- mareos al incorporarse,
- disfunción sexual.

Si cualquiera de estos efectos adversos le ocasiona problemas, consulte a su médico.

Efectos adversos desde la comercialización de Aprovel®

Desde la comercialización de Aprovel® se han comunicado algunos efectos adversos. Al igual que con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (urticaria y angioedema) han sido reportados. Los efectos adversos observados con frecuencia no conocida son: vértigo (mareos), cansancio (astenia), dolor de cabeza, función hepática anormal, aumento de los niveles de potasio en sangre (hiperpotasemia), zumbido en los oídos (tinnitus), disminución en la cantidad de plaquetas en sangre (trombocitopenia), psoriasis, fotosensibilidad e insuficiencia de la función del riñón. También se han observado casos poco frecuentes de ictericia (coloración amarilla de la piel y/o blanco de los ojos).

Comunicación de efectos adversos

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

5. ¿Cómo debo conservar y mantener Aprovel®?

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

No utilizar si la lámina de aluminio que protege los comprimidos no está intacta.

6. Información adicional

Composición de Aprovel®

El principio activo es irbesartan.

Cada comprimido recubierto de Aprovel® 75 contiene 75 mg de irbesartan.

Cada comprimido recubierto de Aprovel® 150 contiene 150 mg de irbesartan

Cada comprimido recubierto de Aprovel® 300 contiene 300 mg de irbesartán.

Los demás componentes son: lactosa monohidrato, hipromelosa, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, Opadry II blanco 32F38977(*), cera carnauba y agua purificada.

IF-2017-30675563-APN-DERM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V15 Aprovel_PIP_sav011/Oct17 - Aprobado por Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 18.040
Co-Directora Técnica

Página 4 de 5

página 4 de 5



SANOFI

ORIGINAL



(*)Opadry II blanco 32F38977 (lactosa monohidrato; hipromelosa, dióxido de titanio y Macrogol 3000).

PRESENTACIONES

Aprovel® está disponible en envases con 28 comprimidos recubiertos.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en **Sanofi Winthrop Industrie**, 1 rue de la Vierge, Ambares & Lagrave, 33565 Carbon Blanc Cedex, Francia.

sanofi aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel. (011) 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 46.696.

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica. Lic. en Industrias Bioquímico-farmacéuticas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777


HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Última Revisión: CCDS V15 Aprovel_PIP_sav011/Oct17 – Aprobado por Disposición N°


sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

IF-2017-30675553-APN-DERM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V15 Aprovel_PIP_sav011/Oct17 - Aprobado por Disposición N°

Página 5 de 5

página 5 de 5



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-30675553-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 30 de Noviembre de 2017

Referencia: inf pacientes 14585-17-4 certif 46.696

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.30 15:17:31 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.30 15:17:32 -03'00'