

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Acovil 2,5 mg comprimidos

Acovil 5 mg comprimidos

Acovil 10 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- Cada comprimido de Acovil 2,5 mg contiene 2,5 mg de ramipril

- Cada comprimido de Acovil 5 mg contiene 5 mg de ramipril

- Cada comprimido de Acovil 10 mg contiene 10 mg de ramipril

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos 2,5 mg

Comprimidos oblongos con unas dimensiones de 8 x 4 mm, de color amarillento a amarillo, ranurados, marcados con 2.5 y el logo por la cara superior y con HMR y 2,5 por la inferior. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Comprimidos 5 mg

Comprimidos oblongos con unas dimensiones de 8 x 4 mm, de color rojo pálido, ranurados, marcados con 5 y el logo por la cara superior y con HMP y 5 por la inferior. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Comprimidos 10 mg

Comprimidos oblongos con unas dimensiones de 7 x 4,5 mm, de color blanco a blanquecino, ranurados, marcados por la cara superior con HMO/HMO. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión.

- Prevención cardiovascular: reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con:

- o enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (antecedentes de cardiopatía coronaria, ictus o enfermedad vascular periférica), o
- o diabetes con como mínimo un factor de riesgo cardiovascular (ver sección 5.1, Ficha Técnica completa).

- Tratamiento de la enfermedad renal:

- o Nefropatía glomerular diabética incipiente que esta definida por la presencia de microalbuminuria,
- o Nefropatía glomerular diabética manifiesta que esta definida por la macroproteinuria en pacientes con como mínimo un factor de riesgo cardiovascular (ver sección 5.1, Ficha Técnica completa),
- o Nefropatía glomerular no diabética manifiesta que esta definida por la macroproteinuria ≥ 3 g/día (ver sección 5.1, Ficha Técnica completa).

- Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática.

- Prevención secundaria tras un infarto de miocardio agudo: reducción de la mortalidad en la fase aguda del infarto de miocardio en pacientes con signos clínicos de insuficiencia cardiaca cuando su tratamiento se inicia 48 horas después del infarto de miocardio agudo.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Se recomienda tomar Acovil cada día a la misma hora.

Acovil puede tomarse antes, con o después de las comidas, ya que la ingesta de alimentos no modifica su biodisponibilidad (ver sección 5.2, Ficha Técnica completa).

Acovil debe ingerirse con líquido. No debe masticarse o machacarse.

Adultos

Pacientes en tratamiento con diuréticos

Tras el inicio del tratamiento con Acovil puede producirse hipotensión, que es más probable en los pacientes que estén recibiendo diuréticos de manera concomitante. Por tanto, se recomienda precaución, ya que estos pacientes podrían presentar una depleción de volumen y/o sales.

Si es posible, debe suspenderse el tratamiento con diuréticos entre dos y tres días antes del comienzo del tratamiento con Acovil (ver sección 4.4).

En los pacientes hipertensos en los que el diurético no se ha suspendido, el tratamiento con Acovil debe iniciarse a una dosis de 1,25 mg. Deben vigilarse la función renal y el potasio sérico. Las dosis posteriores de Acovil se ajustarán en función de la presión arterial deseada.

Hipertensión

Debe individualizarse la dosis según el perfil del paciente (ver la sección 4.4) y los valores de presión arterial.

Acovil puede emplearse en monoterapia o en combinación con otros tipos de medicamentos antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1, Ficha Técnica completa).

Dosis inicial

Acovil debe comenzarse gradualmente, con una dosis inicial recomendada de 2,5 mg al día.

Los pacientes con el sistema renina-angiotensina-aldosterona altamente activado pueden experimentar una reducción excesiva de la presión arterial tras la dosis inicial. En dichos pacientes se recomienda una dosis inicial de 1,25 mg así como la supervisión médica al comienzo de su tratamiento (ver sección 4.4).

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento

Puede duplicarse la dosis a intervalos de dos a cuatro semanas hasta alcanzar progresivamente la presión arterial deseada; la dosis permitida máxima de Acovil es de 10 mg al día. Normalmente, la dosis se administra una vez al día

Prevención cardiovascular

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg de Acovil una vez al día.

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento

Dependiendo de la tolerabilidad del paciente al principio activo, debe aumentarse gradualmente la dosis. Se recomienda duplicar la dosis una vez transcurridas una o dos semanas de tratamiento y, transcurridas otras dos a tres semanas, aumentarla hasta la dosis de mantenimiento deseada de 10 mg de Acovil una vez al día.

Ver también, anteriormente, la posología en los pacientes en tratamiento con diuréticos.

Tratamiento de la enfermedad renal

En los pacientes con diabetes y microalbuminuria:

Dosis inicial:

La dosis inicial recomendada es de 1,25 mg de Acovil una vez al día.

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento

Dependiendo de la tolerabilidad del paciente al principio activo, se irá aumentando posteriormente la dosis. Se recomienda duplicar la dosis única diaria a 2,5 mg a las dos semanas y, después, a 5 mg tras otras dos semanas.

En pacientes con diabetes y como mínimo un factor de riesgo cardiovascular

Dosis inicial:

La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg de Acovil una vez al día.

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento

Dependiendo de la tolerabilidad del paciente al principio activo, se irá aumentando posteriormente la dosis. Se recomienda duplicar la dosis diaria de Acovil a 5 mg tras una o dos semanas y, después, a 10 mg tras otras dos o tres semanas. La dosis diaria deseada es de 10 mg.

En pacientes con nefropatía no diabética definida por macroproteinuria ≥ 3 g/día.

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada es de 1,25 mg de Acovil una vez al día.

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento

Dependiendo de la tolerabilidad del paciente al principio activo, se irá aumentando posteriormente la dosis. Se recomienda duplicar la dosis única diaria a 2,5 mg a las dos semanas y, después, a 5 mg tras otras dos semanas.

Insuficiencia cardíaca sintomática

Dosis inicial

En pacientes estabilizados con tratamiento diurético, la dosis inicial recomendada es de 1,25 mg de Acovil al día.

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento

Acovil debe ajustarse duplicando su dosis cada una a dos semanas hasta una dosis diaria máxima de 10 mg. Se recomiendan dos tomas al día.

Prevención secundaria tras un infarto de miocardio agudo y con insuficiencia cardíaca

Dosis inicial

Transcurridas 48 horas del infarto de miocardio en un paciente clínica y hemodinámicamente estable, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg dos veces al día durante tres días. Si no se tolera la dosis inicial de 2,5 mg, se administrará una dosis de 1,25 mg dos veces al día durante dos días, con aumento después a 2,5 mg y 5 mg dos veces al día. Si no puede elevarse la dosis a 2,5 mg dos veces al día, deberá abandonarse el tratamiento.

Ver también, anteriormente, la posología en los pacientes tratados con diuréticos.

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento

La dosis diaria se aumentará posteriormente duplicándola a intervalos de uno a tres días hasta la dosis de mantenimiento deseada de 5 mg dos veces al día.

Si es posible, la dosis de mantenimiento se dividirá en dos tomas al día.

Si no puede elevarse la dosis a 2,5 mg dos veces al día, deberá abandonarse el tratamiento. Por el momento, no se dispone de experiencia suficiente en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca severa (clase IV de la NYHA) inmediatamente después del infarto de miocardio. Si se decidiera tratar a estos pacientes, se recomienda el comienzo del tratamiento a una dosis de 1,25 mg una vez al día y con especial precaución en todo aumento de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal, su dosis diaria se basará en el aclaramiento de creatinina (ver la sección 5.2):

- si el aclaramiento de creatinina es ≥ 60 ml/min, no es necesario ajustar la dosis inicial (2,5 mg/día); la dosis diaria máxima es de 10 mg;
- si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 30 y 60 ml/min, no es necesario ajustar la dosis inicial (2,5 mg/día); la dosis diaria máxima es de 5 mg;
- si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 10 y 30 ml/min, la dosis inicial será de 1,25 mg/día y la dosis diaria máxima de 5 mg;
- en los pacientes hipertensos en hemodiálisis: el ramipril es escasamente dializable; la dosis inicial será de 1,25 mg/día y la dosis diaria máxima de 5 mg; el medicamento se administrará unas horas después de la hemodiálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2, Ficha Técnica completa).

En pacientes con insuficiencia hepática, sólo deberá iniciarse el tratamiento con Acovil bajo estrecha supervisión médica y con una dosis diaria máxima de 2,5 mg de Acovil.

Pacientes de edad avanzada

Las dosis iniciales deben ser más bajas y su ajuste posterior más gradual, dada la mayor probabilidad de efectos secundarios, en especial en los pacientes de edad muy avanzada y de estado delicado. Deberá considerarse una dosis inicial reducida, de 1,25 mg de ramipril.

Población pediátrica No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ramipril en niños. Los datos actualmente disponibles se incluyen en la sección 4.8, 5.1, 5.2 y 5.3, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Método de administración Vía oral

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de sus excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina).
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o debido a un angioedema previo con inhibidores de la ECA o ARAS II).
- Uso concomitante con el tratamiento con sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Tratamientos extracorpóreos que lleven al contacto de la sangre con superficies de carga negativa (ver sección 4.5).
- Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de arteria renal en caso de que funcione un solo riñón.
- segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Ramipril no debe emplearse en pacientes en situaciones de hipotensión o de inestabilidad hemodinámica.
- El uso concomitante de Acovil con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1, Ficha Técnica completa).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Poblaciones especiales

- *Embarazo*: No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA como ramipril o Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI), durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los inhibidores de la ECA/ARAI, 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 inhibidores de la ECA/ARAI y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).
- *Pacientes con un riesgo particular de hipotensión*

- *Pacientes con alta activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona*

Los pacientes con alta activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona corren el riesgo de sufrir una disminución aguda pronunciada de la presión arterial y el deterioro de la función renal como consecuencia de la inhibición de la ECA, en especial en la administración por primera vez de un inhibidor de la ECA o de un diurético concomitante o en su primer aumento de la dosis.

Cabe esperar una importante activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, por lo que se precisa supervisión médica, que deberá incluir la vigilancia de la presión arterial, por ejemplo, en:

- pacientes con hipertensión severa
- pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada
- pacientes con impedimento al flujo de llenado o vaciado ventricular izquierdo hemodinámicamente relevante (por ejemplo, estenosis aórtica o mitral)
- pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal con un segundo riñón funcional
- pacientes con depleción de líquidos o sales, real o posible (incluidos los pacientes con diuréticos)
- pacientes con cirrosis hepática y/o ascitis
- pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión.

Por lo general, se recomienda corregir la deshidratación, la hipovolemia o la depleción salina antes de iniciar el tratamiento (no obstante, en los pacientes con insuficiencia cardíaca se recomienda sopesar cuidadosamente dicha medida correctora frente al riesgo de sobrecarga de volumen).

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 aliskirén 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 aliskirén (ver 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 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.

- Insuficiencia cardíaca pasajera o persistente después de un infarto de miocardio

- *Pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda*

La fase inicial de su tratamiento requiere una supervisión médica especial.

- *Pacientes de edad avanzada*

Ver la sección 4.2.

Cirugía

Se recomienda la suspensión del tratamiento con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como ramipril en cuanto sea posible un día antes de la cirugía.

Control de la función renal

Debe vigilarse la función renal antes y durante el tratamiento, con ajuste de la dosis, en especial en las primeras semanas de tratamiento. Se precisa un control especialmente cuidadoso en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Hay un riesgo de insuficiencia renal, en especial en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o después de un trasplante renal.

Angioedema

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el ramipril (ver sección 4.8). Este riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) puede incrementarse en pacientes con tratamientos concomitantes que pueden causar angioedema, como inhibidores de mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero) (tales como temsirolimus, everolimus, sirolimus); vildagliptina o inhibidores de neprilisina (NEP) (como racecadotril).

La combinación de ramipril con sacubitrilo/valsartán está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.5). En caso de angioedema, se debe suspender el tratamiento con Acovil.

Se debe instaurar rápidamente el tratamiento de urgencia. Debe mantenerse al paciente bajo observación durante 12-24 horas como mínimo, siendo dado de alta una vez resueltos completamente los síntomas.

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido Acovil (ver sección 4.8). Estos pacientes aquejaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos).

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

La probabilidad y la gravedad de reacciones anafilácticas y anafilactoides al veneno de insectos y a otros alérgenos son mayores bajo inhibición de la ECA. Antes de la desensibilización, deberá considerarse la suspensión temporal de Acovil.

Control de electrolitos: Hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido Acovil. Entre los pacientes con riesgo de hiperpotasemia se encuentran: pacientes con insuficiencia renal, pacientes mayores de 70 años, pacientes con diabetes mellitus no controlada o en tratamiento con sales de potasio, diuréticos que retienen potasio y otros principios activos que elevan el potasio plasmático, o en condiciones tales como deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica. Si se considera apropiado el uso concomitante de cualquiera de los agentes mencionados, se recomienda la determinación periódica del potasio sérico (ver sección 4.5).

Control de electrolitos: Hiponatremia

En algunos pacientes en tratamiento con ramipril se ha observado Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y consecuentemente hiponatremia. Se recomienda que los niveles de sodio en suero sean controlados regularmente en pacientes de edad avanzada y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia.

Neutropenia/agranulocitosis

En raros casos, se han notificado casos raros de neutropenia/agranulocitosis, así como trombocitopenia y anemia, y también se ha notificado depresión de médula ósea. Se recomienda la determinación con frecuencia del recuento leucocitario, a fin de poder detectar una posible leucopenia. Se recomienda un control más repetido en la fase inicial del tratamiento y en los pacientes con afectación de la función renal, en aquellos otros con enfermedad del colágeno

concomitante (por ejemplo, lupus eritematoso o esclerodermia) y en los tratados con medicamentos que pueden alterar el cuadro hemático (ver secciones 4.5 y 4.8).

Diferencias étnicas

Los inhibidores de la ECA pueden provocar angioedema con mayor frecuencia en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Al igual que con otros inhibidores de la ECA, la eficacia hipotensora del ramipril puede ser menor en las personas de raza negra que en las de otras razas, posiblemente por la mayor prevalencia de hipertensión con un bajo nivel de renina en la población negra hipertensa.

Tos

Se ha notificado la aparición de tos con el uso de inhibidores de la ECA. La tos es característicamente no productiva, persistente y se resuelve espontáneamente al interrumpir el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 aliskirén 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 secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Combinaciones contraindicadas

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4). El tratamiento con ramipril no debe iniciarse hasta 36 horas después de tomar la última dosis de sacubitrilo/valsartán. Sacubitrilo/valsartán no se debe comenzar hasta 36 horas después de la última dosis de Acovil.

Tratamientos de extracorpórea que resultan en el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como la hemodiálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, dado el aumento del riesgo de reacciones anafilactoides severas (ver sección 4.3). Si se precisara un tratamiento de esta clase, deberá considerarse la posibilidad de utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una familia diferente de agentes antihipertensivos.

Precauciones de empleo

Sales de potasio, heparina, diuréticos que retienen potasio y otros principios activos que elevan el potasio plasmático (por ejemplo, antagonistas de la angiotensina II, trimetoprim y en combinación de dosis fijas de sulfametoxazol, tacrolimus, ciclosporina): Puede producirse una hiperpotasemia, por lo que se precisa una estrecha vigilancia del potasio sérico.

Agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos) y otros medicamentos que puedan reducir la presión arterial (por ejemplo, nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, ingesta aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): Cabe esperar un mayor riesgo de hipotensión (en cuanto a los diuréticos, ver sección 4.2)

Vasopresores simpaticomiméticos y otras sustancias (por ejemplo, isoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), que pueden reducir el efecto antihipertensivo de Acovil: Se recomienda la medición periódica de la presión arterial.

Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma: Aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas (ver sección 4.4).

Sales de litio: Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este. Deben vigilarse los niveles de litio.

Agentes antidiabéticos, incluida la insulina: Pueden producirse reacciones de hipoglucemia. Se recomienda la determinación periódica de la glucemia.

Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico: Cabe esperar una disminución del efecto antihipertensivo de Acovil. Además, el tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y AINES puede resultar en un aumento del riesgo de deterioro de la función renal y en elevación del potasio en sangre.

Inhibidores de mTOR o vildagliptina: Es posible que se produzca un aumento del riesgo de angioedema en pacientes que toman medicamentos concomitantes como inhibidores de mTOR (p. ej. temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptina. Se debe actuar con precaución al iniciar el tratamiento (ver sección 4.4).

Inhibidores de neprilisina (NEP): se ha notificado un aumento del riesgo de angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la ECA e inhibidores NEP (como racecadotril) (ver sección 4.4).

Sacubitrilo/valsartán

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado ya que aumenta el riesgo de angioedema.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de Acovil durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4) y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver sección 4.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; no obstante no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Por ello, salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, 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, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA, y, si procede, iniciarse un tratamiento alternativo.

La exposición a tratamientos con inhibidores de la ECA/Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, induce fetotoxicidad humana (disminución en la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad, Ficha Técnica completa). Si se produce una exposición al inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los recién nacidos cuyas madres han sido tratadas con inhibidores de la ECA deben ser cuidadosamente monitorizados por si padecen hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (ver también secciones 4.3 y 4.4)

Lactancia

Dado que la información acerca del uso del Acovil durante el periodo de lactancia no es suficiente (ver sección 5.2, Ficha Técnica completa), no se recomienda este medicamento en esa situación, siendo preferibles tratamientos alternativos con unos perfiles de seguridad mejor demostrados durante el periodo de lactancia, en especial si se trata de un recién nacido o un prematuro.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos efectos adversos (por ejemplo, síntomas derivados de la disminución de la presión arterial, como mareo) pueden reducir la capacidad de concentración y reacción de los pacientes y, en consecuencia, suponer un riesgo en situaciones en las que dichas capacidades son especialmente importantes (por ejemplo, conduciendo un vehículo o utilizando máquinas). Este efecto adverso puede tener lugar especialmente al comienzo del tratamiento o al cambiar desde otro medicamento. Después de la primera dosis o de aumentos posteriores de la dosis no se recomienda conducir o utilizar máquinas durante unas horas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el perfil de seguridad del ramipril se han observado tos seca persistente y reacciones derivadas de la hipotensión. Como reacciones adversas graves se han descrito angioedema, hiperpotasemia, insuficiencia renal o hepática, pancreatitis, reacciones cutáneas severas y neutropenia/agranulocitosis.

Lista tabulada de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención:

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 ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

A continuación, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Eosinofilia	Disminución del recuento leucocitario (incluyendo neutropenia o agranulocitosis), disminución del recuento eritrocitario, disminución de hemoglobina, disminución del recuento de plaquetas		Insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica
<i>Trastornos del sistema</i>					Reacciones anafilácticas o

<i>inmunológico</i>					anafilactoides, elevación de anticuerpos antinucleares
<i>Trastornos endocrinos</i>					Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Elevación del potasio en sangre	Anorexia, disminución del apetito			Disminución del sodio en sangre
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión, ansiedad, nerviosismo, intranquilidad, trastorno del sueño, incluida somnolencia	Estado confusional		Trastorno de la atención
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, mareo	Vértigo, parestesias, ageusia, disgeusia	Temblor, trastorno del equilibrio		Isquemia cerebral, incluidos ictus isquémico y ataque isquémico transitorio, dificultad en la destreza psicomotora, sensación de quemazón, parosmia
<i>Trastornos oculares</i>		Trastorno de la visión, incluida visión borrosa	Conjuntivitis		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			Disminución de la audición, acúfenos		
<i>Trastornos cardíacos</i>		Isquemia miocárdica, incluidos angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico			
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipotensión, hipotensión ortostática, síncope	Rubor facial	Estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis		Fenómeno de Raynaud
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos irritativa no productiva, bronquitis, sinusitis, disnea	Broncoespasmo, incluyendo agravamiento del asma, congestión nasal			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Inflamación gastrointestinal, trastornos digestivos, molestias abdominales, dispepsia,	Pancreatitis (en casos muy excepcionales se ha descrito pancreatitis fatal con inhibidores de la ECA), elevación de	Glositis		Estomatitis aftosa

	diarrea, náuseas, vómitos	enzimas pancreáticas, angioedema de intestino delgado, dolor abdominal superior, incluida gastritis, estreñimiento, sequedad de boca			
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Elevación de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina conjugada	Ictericia colestásica, lesión hepatocelular		Fallo hepático agudo, hepatitis colestásica o citólítica (en casos muy excepcionales, de desenlace fatal)
<i>Trastornos de piel y del tejido subcutáneo</i>	Exantema, en particular maculo-papular	Angioedema; muy excepcionalmente, la obstrucción de la vía aérea como consecuencia del angioedema podría tener un desenlace fatal; prurito; hiperhidrosis	Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicolisis	Reacción de fotosensibilización	Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, empeora- miento de la psoriasis, dermatitis psoriasiforme, exantema o enatema penfigoide o liquenoide, alopecia
<i>Trastornos musculoesquelé- ticos y del tejido conjuntivo</i>	Espasmos musculares, mialgias	Artralgias			
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Alteración renal, incluidos fallo renal agudo, aumento de la diuresis, agravamiento de proteinuria preexistente, elevación de urea en sangre, elevación de creatinina en sangre			
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Impotencia eréctil pasajera, disminución de la libido			Ginecomasia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Dolor torácico, fatiga	Fiebre	Astenia		

Población pediátrica

Se ha monitorizado la seguridad del ramipril en 325 niños y adolescentes, en edades comprendidas entre 2 y 16 años, en dos ensayos clínicos. Mientras la naturaleza y la gravedad de los efectos adversos era igual que para los adultos, la frecuencia de los siguientes efectos adversos era mayor en niños:

Taquicardia, congestión nasal y rinitis, son frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en población pediátrica y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en población adulta.

Conjuntivitis es frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en población pediátrica mientras que es rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) en población adulta.

Temblor y urticaria son poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en población pediátrica, mientras que en población adulta son raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

En general, el perfil de seguridad para el ramipril en población pediátrica no tiene una diferencia significativa con el perfil de seguridad en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los síntomas derivados de la sobredosis con inhibidores de la ECA pueden consistir en vasodilatación periférica excesiva (con hipotensión marcada, shock), bradicardia, trastornos electrolíticos e insuficiencia renal.

Manejo

Deberá vigilarse estrechamente al paciente y administrársele tratamiento sintomático y de mantenimiento. Como medidas se sugieren en primer lugar la desintoxicación (lavado gástrico, administración de adsorbentes) y la restauración de la estabilidad hemodinámica, lo que podría incluir la administración de agonistas alfa 1 adrenérgicos o de angiotensina II (angiotensinamida). El ramiprilato, metabolito activo del ramipril se elimina con dificultad de la circulación general por hemodiálisis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos 2,5 mg

Hipromellosa

Almidón de maíz pregelatinizado

Celulosa microcristalina

Estearil fumarato sódico

Óxido férrico amarillo (E 172)

Comprimidos 5 mg

Hipromellosa

Almidón de maíz pregelatinizado

Celulosa microcristalina

Estearil fumarato sódico

Óxido férrico rojo (E 172)

Comprimidos 10 mg

Hipromellosa

Almidón de maíz pregelatinizado

Celulosa microcristalina

Estearil fumarato sódico

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.

C/ Josep Pla, 2

08019 Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Acovil 2,5 mg comprimidos N° Reg.: 59.564

Acovil 5 mg comprimidos N° Reg.: 59.562

Acovil 10 mg comprimidos N° Reg.: 65.104

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

Acovil 2,5 mg y 5 mg comprimidos: Septiembre de 1992

Acovil 10 mg comprimidos: Diciembre de 2002

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019

11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN Acovil 2,5 mg, 28 comprimidos: (C.N. 772681) P.V.P. 2,40 €, P.V.P.IVA. 2,50 €; Acovil 5 mg, 28 comprimidos (772665): P.V.P. 4,65 €, P.V.P. IVA. 4,84 €. Acovil 10 mg 28 comprimidos (934570) P.V.P. 9,31 € P.V.P. IVA 9,68 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de Larga Duración. Financiados por SNS. Aportacion reducida. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**

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 (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, 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 anafilático

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 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 creatinina), 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 creatinina-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 creatinina-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-aventis groupe, 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

Noviembre 2019. 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.**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Seguril 40 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 40 mg de furosemida.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 53 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Son comprimidos redondos, de color casi blanco, ranurados en una de las caras y con “DLI” grabado, y en la otra cara grabado “HOECHST”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Edema asociado a insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática (ascitis), y enfermedad renal, incluyendo síndrome nefrótico (tiene prioridad el tratamiento de la enfermedad básica).
- Edemas subsiguientes a quemaduras.
- Hipertensión arterial leve y moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis utilizada debe ser la dosis más baja que sea suficiente para producir el efecto deseado.

Salvo expresa indicación facultativa se recomienda el siguiente esquema de dosificación:

- *Adultos*: iniciar el tratamiento con medio, uno o dos comprimidos diarios. La dosis de mantenimiento es de medio a un comprimido al día y la dosis máxima estará en función de la respuesta diurética del paciente.
- *Lactantes y niños*: en niños la posología se reducirá en función del peso corporal. Se recomienda la administración diaria de 2 mg/kg de peso corporal, hasta un máximo de 40 mg por día de furosemida por vía oral.

Forma de administración

Se recomienda administrar los comprimidos con el estómago vacío. Los comprimidos se deben tragar sin masticar y con cantidades suficientes de líquido.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Los pacientes alérgicos a sulfonamidas (p. ej. sulfonilureas o antibióticos del grupo de las sulfonamidas) pueden mostrar sensibilidad cruzada a furosemida.
- En pacientes con hipovolemia o deshidratación.
- En pacientes con insuficiencia renal anúrica que no responda a furosemida.
- En pacientes con hipopotasemia grave (ver sección 4.8).
- En pacientes con hiponatremia grave.
- En pacientes en estado precomatoso y comatoso asociado a encefalopatía hepática.
- En mujeres en periodo de lactancia.

Respecto al uso durante el embarazo, ver sección 4.6.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe asegurarse que la micción es posible.

En los pacientes con obstrucción parcial de la micción (p. ej. en pacientes con problemas en el vaciamiento de vejiga, hiperplasia prostática o estrechamiento de la uretra), un aumento en la producción de orina puede provocar o agravar la enfermedad. Por ello, estos pacientes requieren un seguimiento cuidadoso, especialmente durante los estadios iniciales del tratamiento.

El tratamiento con este medicamento necesita de supervisión médica regular. Es especialmente necesaria una monitorización cuidadosa en los siguientes casos:

- pacientes con hipotensión,
- pacientes que presenten un riesgo especial de sufrir un descenso pronunciado de la tensión arterial, p. ej. pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan al cerebro,
- pacientes con diabetes mellitus latente o manifiesta,
- pacientes con gota,
- pacientes con síndrome hepatorenal, p. ej. insuficiencia renal asociada a enfermedad hepática grave,
- pacientes con hipoproteinemia, p. ej. asociada a síndrome nefrótico (el efecto de furosemida se podría debilitar y se podría potenciar su ototoxicidad). Se requiere un ajuste cuidadoso de la dosis,
- en niños prematuros (posible desarrollo de nefrocalcinosis/nefrolitiasis; la función renal debe ser monitorizada y se debe realizar una ultrasonografía renal).

Generalmente se recomienda un control periódico de los niveles séricos de sodio, potasio y creatinina durante el tratamiento con furosemida; se requiere particularmente, un control exhaustivo de los pacientes que presenten un alto riesgo de desarrollar desequilibrio electrolítico o en casos de pérdida adicional de fluidos significativa (p. ej.

debida a vómitos, diarrea o sudoración intensa). Deben corregirse la deshidratación o la hipovolemia así como cualquier alteración significativa electrolítica y del equilibrio ácido-base. Esto podría requerir la interrupción temporal del tratamiento con furosemida.

Se requiere particular precaución v/o reducción de la dosis

Se puede producir hipotensión sintomática que dé lugar a mareo, desvanecimientos o pérdida de consciencia en pacientes tratados con furosemida, especialmente en pacientes de edad avanzada, que estén siendo tratados con otros medicamentos que puedan causar hipotensión y pacientes con otras patologías asociadas a riesgo de hipotensión.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene furosemida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Uso concomitante con risperidona

En ensayos con risperidona controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con demencia, se observó una incidencia más alta de mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona (7,3%; edad media: 89 años, intervalo 75-97 años) cuando se comparaba con los pacientes tratados solo con risperidona (3,1%; edad media: 84 años, intervalo: 70-96 años) o furosemida sola (4,1%; edad media 80 años, intervalo 67-90 años). El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (principalmente tiazidas utilizadas a dosis bajas) no se asoció con resultados similares.

No se ha identificado ningún mecanismo fisiopatológico para explicar estos resultados y no se observó ningún patrón consistente para la causa de muerte. Sin embargo, debe tenerse precaución y, antes de tomar la decisión de uso, deben considerarse los riesgos y beneficios de esta combinación o del tratamiento concomitante de risperidona con otros diuréticos potentes. No hubo ningún aumento en la incidencia de mortalidad entre pacientes que utilizaron otros diuréticos como tratamiento concomitante con risperidona. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue un factor de riesgo global de mortalidad y debe por lo tanto evitarse en pacientes de edad avanzada con demencia (ver sección 4.3 “Contraindicaciones”).

Existe la posibilidad de una exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con alimentos

El modo y la proporción en la que está afectada la absorción de furosemida por la ingesta de alimentos parece depender de la forma farmacéutica. Se recomienda que las formas orales de Seguril sean administradas con el estómago vacío.

Interacción con otros medicamentos

Asociaciones no recomendadas

Aminoglucósidos y otros fármacos ototóxicos

Furosemida puede potenciar la ototoxicidad de los aminoglucósidos y la de otros medicamentos ototóxicos. Dado que esto puede conducir a daños irreversibles, estos medicamentos solo deberían utilizarse junto con furosemida si existen razones médicas que lo requieran.

Precauciones por uso concomitante

Cisplatino

La administración concomitante de furosemida y cisplatino comporta un riesgo de aparición de efectos ototóxicos. Además, la nefrotoxicidad de cisplatino podría aumentar si furosemida no se administra a dosis bajas (p. ej. 40 mg en pacientes con función renal normal) y con equilibrio positivo de fluidos cuando se emplee para conseguir la diuresis forzada durante el tratamiento con cisplatino.

Sucralfato

Furosemida oral y sucralfato no deben ser administrados en un intervalo menor de 2 horas entre ambos porque sucralfato disminuye la absorción de furosemida del intestino y reduce su efecto.

Sales de litio

La furosemida disminuye la excreción de las sales de litio y puede incrementar los niveles séricos de litio, aumentando el riesgo de la toxicidad del litio, incluyendo aumento del riesgo de los efectos cardiotoxicos y neurotóxicos del litio. Por lo tanto, se recomienda que los niveles de litio se monitoricen cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben esta combinación.

Antihipertensores / medicamentos con potencial hipotensor

Los pacientes tratados con diuréticos pueden sufrir hipotensión grave y deterioro de la función renal, incluyendo casos de insuficiencia renal, especialmente cuando se les administran por primera vez, o por primera vez a dosis elevadas, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina II. Por tanto, debe considerarse la interrupción de la administración de furosemida temporalmente o al menos la reducción de la dosis de furosemida durante tres días antes de aumentar la dosis o comenzar el tratamiento con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II.

Risperidona

Debe tenerse precaución y antes de tomar la decisión de uso, se deben considerar los riesgos y beneficios de la combinación o tratamiento concomitante con furosemida o con otros diuréticos potentes. Ver sección 4.4, respecto al aumento en la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia que están recibiendo risperidona de forma concomitante.

Levotiroxina

Altas dosis de furosemida pueden inhibir la unión de las hormonas tiroideas con las proteínas transportadoras y de este modo llevar a un aumento inicial transitorio de las hormonas tiroideas libres, seguido de un descenso general de los niveles totales de hormona tiroidea. Se deben monitorizar los niveles de hormona tiroidea.

Asociaciones a tener en cuenta

Antiinflamatorios no esteroideos

La administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos incluyendo ácido acetilsalicílico podría reducir el efecto de furosemida. En pacientes con deshidratación o hipovolemia, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos podrían causar insuficiencia renal aguda. La toxicidad de los salicilatos podría ser incrementada por furosemida.

Fenitoína

Se podría producir una atenuación del efecto de furosemida tras la administración concomitante de fenitoína.

Fármacos nefrotóxicos

Puede aumentar el efecto nocivo sobre los riñones de los fármacos nefrotóxicos.

Corticosteroides, carbenoxolona, cantidades importantes de regaliz y el uso prolongado de laxantes

Pueden incrementar el riesgo de desarrollar una hipopotasemia.

Digitálicos / inductores del síndrome de prolongación del intervalo QT

Algunas alteraciones electrolíticas (p. ej. hipopotasemia, hipomagnesemia) podrían incrementar la toxicidad de algunos medicamentos (p. ej. digitálicos y medicamentos inductores del síndrome de prolongación del intervalo QT).

Agentes antihipertensivos / diuréticos

Si se administran fármacos antihipertensivos, diuréticos u otros fármacos con potencial hipotensor conjuntamente con furosemida, se debe prever un descenso más pronunciado en la presión arterial.

Probenecid / metotrexato

Probenecid, metotrexato y otros medicamentos que, al igual que furosemida, sufren secreción tubular renal significativa, pueden reducir el efecto de furosemida. Por otro lado, furosemida puede reducir la eliminación renal de estos medicamentos. En caso de tratamiento concomitante a altas dosis (en particular furosemida con alguno de los otros fármacos), se podría llegar a un incremento de los niveles séricos y por tanto a un incremento del riesgo de aparición de efectos adversos debidos a furosemida o a la medicación concomitante.

Antidiabéticos / simpaticomiméticos con efecto hipertensor

Los efectos de los medicamentos antidiabéticos y de los simpaticomiméticos con efecto hipertensor (p. ej. epinefrina y norepinefrina) se pueden reducir.

Relajantes musculares / teofilina

Los efectos de los relajantes musculares tipo curare o de teofilina pueden incrementarse.

Cefalosporinas

Los pacientes que reciben altas dosis de algunas cefalosporinas de forma concomitante con furosemida pueden sufrir deterioro de la función renal.

Ciclosporina A

El uso de concomitante de ciclosporina A y furosemida está asociado a un riesgo elevado de artritis gotosa secundaria a hiperuricemia inducida por furosemida y deterioro de la excreción renal de uratos por ciclosporina.

Radiocontraste

Pacientes con alto riesgo de sufrir nefropatía por radiocontraste, tratados con furosemida, experimentaron una incidencia mayor de deterioro de la función renal después de recibir radiocontraste en comparación con pacientes de alto riesgo que recibieron únicamente hidratación intravenosa previamente a recibir el radiocontraste.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Furosemida atraviesa la barrera placentaria. Furosemida no debe administrarse durante el embarazo a menos que existan razones médicas que lo requieran. El tratamiento durante el embarazo requiere monitorización del crecimiento fetal.

Furosemida pasa a la leche materna y puede inhibir la lactancia. Las mujeres no deben amamantar mientras estén en tratamiento con furosemida.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que otros fármacos que modifican la tensión arterial, se debe advertir a los pacientes que reciben este medicamento de que no deben conducir ni manejar máquinas si presentan mareos o síntomas relacionados. Este hecho es especialmente importante al comienzo del tratamiento, cuando se aumente la dosis, se cambie el tratamiento o cuando se ingiera alcohol de forma concomitante.

Algunos efectos adversos (p. ej. una caída pronunciada no deseable de la tensión arterial) puede perjudicar la capacidad para concentrarse y de reacción, y, por lo tanto, constituye un riesgo en situaciones en las que estas habilidades son de especial importancia (p. ej. operar con vehículos o maquinaria).

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias derivan de los datos procedentes de los estudios realizados en un total de 1387 pacientes en tratamiento con furosemida, a cualquier dosis, y para cualquier indicación. Cuando la categoría de frecuencia para la misma reacción adversa era diferente, se ha seleccionado la frecuencia más alta.

Las frecuencias utilizadas son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: alteraciones electrolíticas (incluyendo las sintomáticas), deshidratación, hipovolemia, en particular en pacientes de edad avanzada, nivel de creatinina en sangre elevada y nivel de triglicéridos en sangre elevado.

Frecuentes: hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia, nivel de colesterol en sangre elevado, nivel elevado de ácido úrico en sangre y ataques de gota.

Poco frecuentes: alteración de la tolerancia a la glucosa. Puede manifestarse una diabetes mellitus latente (ver sección 4.4 “*Advertencias y precauciones especiales de empleo*”).

Frecuencia no conocida: hipocalcemia, hipomagnesemia, urea en sangre elevada, alcalosis metabólica, síndrome de pseudo Bartter en el caso de uso indebido y/o uso prolongado de furosemida.

Trastornos vasculares

Raras: vasculitis.

Frecuencia no conocida: trombosis.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: aumento del volumen de orina.

Raras: nefritis tubulointersticial.

Frecuencia no conocida:

- aumento del sodio en orina, aumento del cloro en orina, retención de orina (en pacientes con obstrucción parcial del flujo de orina, ver sección 4.4 “*Advertencias y precauciones especiales de empleo*”),
- nefrocalcinosis/nefrolitiasis en niños prematuros (ver sección 4.4 “*Advertencias y precauciones especiales de empleo*”),
- insuficiencia renal (ver sección 4.5 “*Interacción con otros medicamentos*”).

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: náuseas.

Raras: vómitos, diarrea.

Muy raras: pancreatitis aguda.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: colestasis, incremento de las transaminasas.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: trastornos auditivos, aunque normalmente de carácter transitorio, en especial en pacientes con insuficiencia renal, hipoproteinemia (p. ej. en síndrome nefrótico) y/o tras una administración intravenosa demasiado rápida de furosemida. Sordera (en ocasiones, irreversible).

Raras: tinnitus.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: prurito, urticaria, erupciones, dermatitis bullosa, eritema multiforme, penfigoide, dermatitis exfoliativa, púrpura, reacción de fotosensibilidad.

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacciones liquenoides.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones anafilácticas o anafilactoides graves (p. ej. con shock).

Frecuencia no conocida: exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular (ver sección 4.3 “*Contraindicaciones*”).

Raras: parestesias.

Frecuencia no conocida: mareo, desvanecimientos y pérdida de consciencia, dolor de cabeza.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes: hemoconcentración.

Poco frecuentes: trombocitopenia.

Raras: leucopenia, eosinofilia.

Muy raras: agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: se han notificado casos de rabdomiólisis, frecuentemente en el contexto de hipopotasemia grave (ver sección 4.3 “*Contraindicaciones*”).

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Frecuencia no conocida: aumento del riesgo de persistencia de un ductus arterioso permeable cuando se administra furosemida a niños prematuros durante las primeras semanas de vida.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: fiebre.

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

Signos y síntomas

El cuadro clínico en la sobredosis aguda o crónica depende principalmente del alcance y consecuencias de la pérdida de líquidos y electrolitos, p. ej. hipovolemia, deshidratación, hemoconcentración, arritmias cardíacas (incluyendo bloqueo A-V y fibrilación ventricular). Los síntomas de dichas alteraciones incluyen la hipotensión grave (progresando a shock), la insuficiencia renal aguda, trombosis, delirio, parálisis flácida, apatía y confusión.

Tratamiento

No se conoce ningún antídoto específico de la furosemida. En caso de ingestión reciente, se puede intentar limitar la ulterior absorción sistémica del principio activo, mediante medidas tales como el lavado gástrico u otras destinadas a reducir la absorción (p. ej. carbón activo).

Se deben corregir las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico clínicamente relevantes. Esta corrección puede precisar una monitorización médica intensiva general y específica y medidas terapéuticas, junto con la prevención y tratamiento de las complicaciones graves resultantes de tales alteraciones y otros efectos sobre el organismo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, talco, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de 10 comprimidos, presentados en blíster. Envase de 30 comprimidos, presentados en blíster.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A. C/Josep Pla, 2 08019 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: 39969

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

Fecha de la primera autorización: 29/07/1964

Fecha de la renovación de la autorización: 01/11/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: 05/2018. La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN Seguril 40 mg comprimidos: Envase de 10 comprimidos (CN 691212.6): PVP: 1,32 € , PVP IVA: 1,37 €. Envase de 30 comprimidos (CN 691220.1): PVP: 2,16 €, PVP IVA: 2,25 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por SNS. Aportación reducida. Tratamiento de larga duración. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**