FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irbesartán Liconsa 75 mg comprimidos EFG
Irbesartán Liconsa 150 mg comprimidos EFG
Irbesartán Liconsa 300 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Irbesartán Liconsa 75 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 75 mg de irbesartán
Excipiente con efecto conocido: 15,4 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Irbesartán Liconsa 150 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 150 mg de irbesartán
Excipiente con efecto conocido: 30,8 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Irbesartán Liconsa 300 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 300 mg de irbesartán
Excipiente con efecto conocido: 61,5 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Irbesartán Liconsa 75 mg comprimidos EFG son comprimidos de color blanco, cilíndricos y biconvexos.

Irbesartán Liconsa 150 mg comprimidos EFG son comprimidos ranurados de color blanco, cilíndricos y biconvexos. El comprimido puede dividirse en dosis iguales.

Irbesartán Liconsa 300 mg comprimidos EFG son comprimidos ranurados de color blanco, oblongos y biconvexos. El comprimido puede dividirse en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología
La dosis de inicio habitual y de mantenimiento recomendada es de 150 mg administrados una vez al día, con o sin alimentos. Irbesartán 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos, la terapia se debe iniciar con una dosis de 150 mg de irbesartán una vez al día, ajustándola hasta 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la nefropatía.

El beneficio renal del uso de irbesartán en pacientes con diabetes 2 e hipertensos se demostró en ensayos clínicos en los que irbesartán se administró junto con otros medicamentos antihipertensivos para conseguir la presión arterial deseada (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

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

El uso concomitante de irbesartán con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (Tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m^2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depleción de volumen intravascular

En pacientes con depleción de sodio y/o volumen por tratamientos prolongados con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos, puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la administración de la primera dosis. Estas situaciones deben corregirse antes de la administración de irbesartán.

Hipertensión renovascular

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcionante se tratan con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. Aunque este aspecto no se ha observado con irbesartán, 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 irbesartán se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de irbesartán en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía

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

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o 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 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 irbesartán, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardiaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico (ver sección 4.5).

Hipoglucemia

Irbesartán puede inducir hipoglucemia, particularmente en pacientes diabéticos. En pacientes tratados con insulina o antidiabéticos se debe considerar un control adecuado de la glucosa en sangre; puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o antidiabéticos cuando se indique (ver sección 4.5).

Litio

No se recomienda la combinación de irbesartán y litio (ver sección 4.5).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Hiperaldosteronismo primario

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

Generales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, uremia, oliguria o, en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda (ver sección 4.5).
Como sucede con todos los antihipertensivos, el descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.
Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tanto irbesartán como los otros antagonistas de la angiotensia 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 hiporreninénicos (ver sección 5.1).

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

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

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

Irbesartán Aurovitas Pharma contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos y otros agentes antihipertensivos
Otros agentes antihipertensivos pueden potenciar los efectos hipotensores de irbesartán; sin embargo no se han observado interacciones al administrar irbesartán 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 irbesartán (ver sección 4.4).

Productos que contienen aliskirén 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 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 las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio
Dado que los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden producir hiperkalemia, no se recomienda el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de suplementos de potasio, de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (ej.: heparina) (ver sección 4.4).

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

Antinflamatorios no esteroideos
Cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con medicamentos antinflamatorios 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 conversora de 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 ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

Repaglinida: irbesartán tiene el potencial de inhibir OATP1B1. En un estudio clínico, se informó que irbesartán aumentó la Cmax y el AUC de repaglinida (sustrato de OATP1B1) en 1,8 veces y 1,3 veces, respectivamente, cuando se administra 1 hora antes de la repaglinida. En otro estudio, no se informó de ninguna interacción farmacocinética relevante, cuando los dos fármacos fueron copa administrados conjuntamente. Por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosis del tratamiento antidiabético, como la repaglinida (ver sección 4.4).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos.

Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver sección 5.3).
Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

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

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de irbesartán durante la lactancia, se recomienda no administrar irbesartán 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 irbesartán o sus metabolitos se excretan en la leche materna.
Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado que irbesartán o sus metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

En pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se observó hipotensión ortostática y mareo ortostático en el 0,5% de los pacientes (ej.: poco frecuentes) 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100); raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
No conocida: anemia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico:
No conocida: reacciones de hipersensibilidad como angioedema, erupción cutánea, urticaria, reacción anafiláctica, shock anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
No conocida: hiperkalemia, hipoglucemia

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: mareo, mareo ortostático*
No conocida: vértigo, cefalea

Trastornos del oído y del laberinto:
No conocida: tinnitus

Trastornos cardiacos:
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 creatina-cinasa), calambres musculares

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Poco frecuentes: disfunción sexual

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: fatiga
Poco frecuentes: dolor torácico

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (≥ 5,5 mEq/l) en el 29,4% de los pacientes tratados con 300 mg de irbesartán y en el 22% de los pacientes del grupo placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con proteinuria franca e insuficiencia renal crónica, se observó hipercalemia (≥ 5,5 mEq/l) en el 46,3% de los pacientes tratados con irbesartán y en el 26,3% de los pacientes del grupo placebo.

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

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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

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 irbesartán.
El paciente debe ser estrechamente vigilado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavado gástrico.
El carbón vegetal activado puede ser útil para el tratamiento de la sobredosis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de angiotensina-II, monofármacos. Código ATC: C09C A04.

Mecanismo de acción

Irbesartán es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT1), activo por vía oral.

Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediada por el receptor AT1, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT1) produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y disminución en la concentración plasmática de aldosterona. Los niveles séricos de potasio no se modifican

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

significativamente a las dosis recomendadas de irbesartán en monoterapia. Irbesartán no inhibe la ECA (quininasa-II), un enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartán no requiere activación metabólica para ser activo.

Eficacia clínica

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

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

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

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

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

Población pediátrica

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

Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT (Irbesartán Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartán reduce la progresión de la nefropatía en los pacientes con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca. El IDNT es un ensayo de morbi-mortalidad, doble ciego y controlado, en el que se compararon irbesartán, amlodipino y placebo. Se

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de irbesartán sobre la progresión de la nefropatía y todas las causas de mortalidad en 1.715 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, proteinuria ≥ 900 mg/día y creatinina sérica comprendida entre 1,0-3,0 mg/dl. A los pacientes se les ajustó la dosis desde 75 mg hasta la dosis de mantenimiento de 300 mg de irbesartán, desde 2,5 mg hasta 10 mg de amlodipino o placebo, según su tolerabilidad.

En todos los grupos de tratamiento, los pacientes recibieron entre 2 y 4 fármacos antihipertensivos (p.ej.: diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes) para conseguir el objetivo de presión arterial predefinido ≤ 135/85 mm Hg o una reducción de 10 mm Hg en la presión arterial sistólica, en el caso de que la basal fuera > 160 mm Hg. El porcentaje de pacientes que alcanzó este objetivo fue de un 60% en el grupo placebo frente a un 76% y 78% en los grupos tratados con irbesartán y amlodipino, respectivamente. Irbesartán redujo significativamente el riesgo relativo en la variable principal combinada que incluye duplicación de los niveles de creatinina sérica, enfermedad renal terminal (ERT) o mortalidad por cualquier causa. Aproximadamente un 33% de los pacientes tratados con irbesartán presentó alguno de los eventos de la variable principal combinada frente a un 39% y 41% en el grupo placebo y en el tratado con amlodipino, respectivamente, [20% de reducción relativa del riesgo frente a placebo (p = 0,024) y 23% de reducción relativa del riesgo comparado con amlodipino (p = 0,006)]. Cuando se analizaron los componentes individuales de la variable principal combinada, no se observó efecto alguno sobre la mortalidad por cualquier causa, mientras que se encontró una tendencia positiva en la reducción del ERT y una reducción significativa en la duplicación de los niveles de creatinina sérica.

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

Linealidad / no linealidad
Irbesartán presenta una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis en el rango de dosis de 10 a 600 mg. A dosis superiores a 600 mg (doble de la dosis máxima recomendada), se observó un incremento proporcional de la absorción oral inferior al esperado; se desconoce por que mecanismo.
La concentración plasmática máxima se alcanza transcurridas 1,5-2 horas de la administración oral. El aclaramiento corporal total y renal es de 157-176 y 3-3,5 ml/min, respectivamente. La semivida de eliminación terminal de irbesartán es de 11-15 horas. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza a los 3 días de iniciar la pauta de dosificación de dosis única diaria. Después de la administración

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartán algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la semivida y en la acumulación de irbesartán. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y Cmax de irbesartán fueron también algo más elevados en pacientes ancianos (≥ 65 años) respecto a los pacientes jóvenes (18-40 años). Sin embargo, la semivida de eliminación no se modificó significativamente. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en pacientes de edad avanzada.

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

Población pediátrica

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

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

Insuficiencia hepática
Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con cirrosis de leve a moderada. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E460(i))
Croscarmelosa sódica (E468)
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio (E470b)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Almidón de maíz
Povidona K-29/32 (E-1201)
Aceite de ricino hidrogenado

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este producto no requiere condiciones especiales de conservación.
Conservar en el envase original para proteger de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC-PVDA/aluminio: tamaños de envase: 14, 28, 56 y 96 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la autorización de comercialización:
Laboratorios Liconsa, S.A.
C/Dulcinea S/N, Alcalá de Henares, 28805 Madrid - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Irbesartán Liconsa 75 mg comprimidos EFG: 70.702
Irbesartán Liconsa 150 mg comprimidos EFG: 70.703

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Irbesartán Liconsa 300 mg comprimidos EFG: 70.701

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

Marzo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios