

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irbesartán Aristo 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Irbesartán Aristo 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Irbesartán Aristo 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Irbesartán Aristo 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene:
Irbesartán: 75 mg
Irbesartán Aristo 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene:
Irbesartán: 150 mg
Irbesartán Aristo 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene:
Irbesartán: 300 mg

Excipiente(s) con efecto conocido

Irbesartán Aristo 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene:
Lactosa monohidrato: 50 mg

Irbesartán Aristo 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene:
Lactosa monohidrato: 100 mg

Irbesartán Aristo 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene:
Lactosa monohidrato: 200 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Irbesartán Aristo 75 mg: Los comprimidos recubiertos con película son oblongos, biconvexos, de color blanco.

Irbesartán Aristo 150 mg: Los comprimidos recubiertos con película son oblongos, biconvexos, de color blanco.

Irbesartán Aristo 300 mg: Los comprimidos recubiertos con película son oblongos, biconvexos, de color blanco y tienen una ranura en cada cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Irbesartan Aristo 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 mellitus tipo 2 e hipertensión como parte de su tratamiento antihipertensivo (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Irbesartán Aristo 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 pacientes de edad avanzada de más de 75 años.

En pacientes no adecuadamente controlados con 150 mg una vez al día, la dosis de Irbesartán Aristo puede incrementarse a 300 mg, o añadir otros agentes antihipertensivos (ver 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 Aristo en estos pacientes se demostró en ensayos clínicos en los que irbesartán se administró junto con otros fármacos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver 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 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 la eficacia en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos 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 trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

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

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal 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 Irbesartán Aristo, 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 Aristo 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 aliskireno 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 aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo 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.

Hiperkalemia: como con otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con Irbesartán Aristo, 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 (ver sección 4.5).

Litio: no se recomienda la combinación de litio con Irbesartán Aristo (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.

Aldosteronismo primario: los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden al tratamiento con los fármacos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda la utilización de Irbesartán Aristo.

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 angiotensina-II que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda (ver sección 4.5).

Como sucede con otros 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 (ver sección 5.1).

Embarazo: no debe iniciarse 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 ARA II, 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 ARA II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Lactosa: 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.

Población pediátrica

Aunque irbesartán se ha estudiado en poblaciones pediátricas de edades comprendidas entre los 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).

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 aliskireno 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 aliskireno, 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 4.5).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: basado en la experiencia con el uso de otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (ej: heparina) puede producir hiperkalemia y, por lo tanto, no se recomienda (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.

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

Como con los inhibidores de la 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 estudios clínicos, la hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética de irbesartán. Irbesartán se metaboliza principalmente por 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 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 ARA II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de ARA II durante el segundo y 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 del 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 (ARA II) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, 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 ARA II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARA II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo 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 ARA II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonido de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres hayan sido tratadas con ARA II 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 este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar Irbesartán Aristo 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 o 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

No se han realizado estudios de los efectos de irbesartán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartán altere esta capacidad.

Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento pueden aparecer mareos o fatiga.

4.8. Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados frente a placebo realizados en pacientes hipertensos, la incidencia global de efectos adversos no fue diferente entre el grupo de irbesartán (56,2%) y los grupos placebo (56,5%). La discontinuación 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 de placebo.

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas que se notificaron en los ensayos controlados frente al placebo en los que 1.965 pacientes recibieron irbesartán. Los términos marcados con un (*) se refieren a las reacciones adversas que fueron adicionalmente notificadas en >2% de los pacientes diabéticos hipertensos son insuficiencia renal crónica y proteinuria franca, y que fueron superiores al grupo de 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

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, erupción y urticaria.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

No conocida: hiperkalemia

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Mareo, mareo ortostático*

No conocida: vértigo, cefalea

Trastornos del oído y del laberinto:

No conocida: tinnitus

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: taquicardia

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipotensión ortostática*

Poco frecuentes: rubor

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Tos

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas/vómitos

Poco frecuentes: diarrea, dispepsia/pirosis

No conocida: disgeusia

Trastornos hepato biliares:

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 creatin-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 punto 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 de placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con microalbúmina 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 de 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. Se ha observado un descenso de los niveles de hemoglobina*, que no fue clínicamente significativo, en el 1,7% (frecuentes) de los pacientes hipertensos con neuropatía diabética tratados con irbesartán.

Población pediátrica

En un ensayo randomizado 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 creatinina (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 sobredosis con irbesartán. El paciente debe ser estrechamente vigilado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

Las medidas sugeridas incluyen inducción al vómito y/o lavado gástrico. El carbón vegetal activado puede ser útil para el tratamiento de la sobredosis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de angiotensina II, monofármacos.

Código ATC: C09C A04.

Mecanismo de acción:

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

Eficacia clínica:

Hipertensión

Irbesartán reduce la presión arterial con un cambio mínimo de frecuencia cardíaca. 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 vital 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) a la del placebo.

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

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) fue evaluada en 318 niños y adolescentes hipertensos o en riesgo (diabetes, historia familiar de hipertensión) de edades comprendidas entre los 6 y 16 años durante un periodo de 3 semanas. 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 de 13,2 mmHg (dosis alta). No hubo diferencias significativas aparentes entre las distintas dosis. El cambio principal ajustado para la presión arterial diastólica, sentado, en valle (PADSe) fue el siguiente: 3,8 mmHg (dosis baja), 3,2 mmHg (dosis media), 5,6 mmHg (dosis alta). Tras el consiguiente período de 2 semanas en el que los pacientes fueron re-aleatorizados, bien al fármaco 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 estudio IDNT (Irbesartán Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartán reduce la progresión de la neuropatía en los pacientes con insuficiencia renal crónica y proteinuria evidente. El IDNT es un ensayo de morbi-mortalidad, doble ciego y controlado, en el que se compararon irbesartán, amlodipino y placebo. Se 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 1715 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.e. diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes) para conseguir el objetivo de presión arterial predefinido $\leq 135/85$ mmHg o una reducción de 10 mmHg en la presión arterial sistólica, en el caso de que la basal fuera > 160 mmHg. El porcentaje de pacientes que alcanzó este objetivo fue de un 60% en el grupo de 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 el 33% de los pacientes tratados con irbesartán presentó alguno de los eventos de la variable principal combinada frente a un 39% y un 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 causa de la mortalidad, 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 de 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 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 de 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 cardíaca 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 $\leq 1,5$ mg/dl en hombres y $< 1,1$ mg/dl en mujeres). El ensayo evaluó 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 $\leq 135/85$ mmHg. Para alcanzarlo, se asociaron otros fármacos antihipertensivos (excluyendo inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, calcioantagonistas dihidropidínicos) 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 ($p=0,004$). No se observó un incremento de la tasa de filtración glomerular (TFG) durante los tres primeros meses de tratamiento. El entretimiento 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 de placebo (21%).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA)

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

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

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

En consecuencia, no se deben utilizar de forma 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 aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno 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 aliskireno que en el de placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, irbesartán se absorbe bien: los estudios de biodisponibilidad absoluta demostraron valores aproximadamente un 60-80%. La ingesta concomitante de alimentos no modifica significativamente la biodisponibilidad de irbesartán. La fijación a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de 96%, con fijación despreciable a los componentes celulares sanguíneos. El volumen de distribución es de 53-93 litros. Tras la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con ^{14}C , el 80-85% de la radioactividad plasmática circulante se atribuye a irbesartán inalterado. Irbesartán se metaboliza en el hígado por la vía de la conjugación glucurónica y oxidación. El principal metabolito circulante es el irbesartán glucuronido (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.

Irbesartán presenta una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis en el rango de dosis de 10 a 600 mg. A dosis superiores a 600 mg (doble de la dosis máxima recomendada), se observó un incremento proporcional de la absorción oral inferior al esperado; se desconoce por qué mecanismo.

La concentración plasmática máxima se alcanza transcurridas 1,5-2 horas de la administración oral. El aclaramiento corporal total y renal es de 157-176 y 3-3,5 ml/min respectivamente. La vida media de eliminación terminal de irbesartán es de 11-15 horas. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza a los 3 días de iniciar la pauta de dosificación de dosis única diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartán algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la vida media 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 de edad avanzada (≥ 65 años) respecto a los pacientes jóvenes (18-40 años). Sin embargo, la vida media de eliminación no se modificó significativamente. No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Irbesartán y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartán marcado con ^{14}C , aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en la orina, 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 dosis diarias únicas y múltiples de irbesartán (2 mg/kg) hasta una dosis máxima diaria de 150 mg, por cuatro semanas. De estos 23 niños, 21 fueron evaluados para comparar su farmacocinética con la de los adultos (12 niños mayores de 12 años, 9 niños de entre 6 y 12 años). Los resultados mostraron que los niveles de aclaramiento de los valores de AUC y Cmax eran comparables a los observados en pacientes adultos que recibieron 150 mg diarios de irbesartán. Se observó una acumulación limitada de irbesartán (18%) en el plasma después de dosis repetidas una vez al día.

Insuficiencia renal: los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con alteración renal o 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 anormal ni toxicidad en órganos diana a dosis clínicamente significativas. En estudios preclínicos de seguridad, dosis elevadas de irbesartán (≥ 250 mg/kg/día en ratas y ≥ 100 mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores (≥ 500 mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartán indujo cambios degenerativos en el riñón (como nefritis intersticial, distensión tubular, túmulos basofílicos, concentraciones plasmáticas elevadas de urea y creatinina) considerados como secundarios a los efectos hipotensores del fármaco que origina una disminución de la perfusión renal. Además, irbesartán induce hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con ≥ 90 mg/kg/día, en macacos con ≥ 10 mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideran 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 parenteral (de 50 a 650 mg/kg/día), incluyendo mortalidad a la dosis más altas. 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.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Celulosa microcristalina 101
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Almidón de maíz pregelatinizado 1500
Povidona K29-32
Sílice coloidal anhidra
Talco
Estearato magnésico

Recubrimiento:

Opadry blanco Y1 7000:
Hipromelosa (E 464)
Macrogol 4000
Dióxido de titanio (E 171)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No necesita condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se envasan en blisters de PVC/PVdC/Aluminio, en envases de 14, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos, en cajas de cartón.

Puede que solamente están comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76257 - Irbesartán Aristo 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG
76258 - Irbesartán Aristo 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG
76259 - Irbesartán Aristo 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

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

Julio de 2012/Abril 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2019