

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de irbesartán.
Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de irbesartán.
Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de irbesartán.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Irbesartán Bluefish 75 mg:

Blanco o casi blancos con forma ovalada, biconvexos, comprimidos recubiertos con película con unas dimensiones de 9,00 x 4,50 mm grabados con “158” en una cara y “H” en la otra cara.

Irbesartán Bluefish 150 mg:

Blanco o casi blancos con forma ovalada, biconvexos, comprimidos recubiertos con película con unas dimensiones de 11,50 x 5,50 mm grabados con “159” en una cara y “H” en la otra cara.

Irbesartán Bluefish 300 mg:

Blanco o casi blancos con forma ovalada, biconvexos, comprimidos recubiertos con película con unas dimensiones de 15,00 x 6,50 mm grabados con “160” en una cara y “H” en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Irbesartán Bluefish está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión esencial. También indicado para el tratamiento de nefropatía en pacientes adultos con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2, como parte de un tratamiento antihipertensivo (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis habitual recomendada, tanto inicial como de mantenimiento es de 150 mg una vez al día. La dosis de 150 mg una vez al día de Irbesartán proporciona generalmente un control de 24 horas de la presión arterial más adecuado que la dosis de 75 mg. Sin embargo, se podría considerar el inicio del tratamiento con una dosis de 75 mg, en especial en pacientes en hemodialisis y en pacientes de edad avanzada de más de 75 años.

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

En pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, se recomienda para el tratamiento de la nefropatía, iniciar el tratamiento con una dosis de 150 mg de irbesartán una vez al día, y ajustarla hasta 300 mg una vez al día

como dosis de mantenimiento.. El beneficio renal de irbesartán en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 se basa en estudios en los que se administró irbesartán junto con otros medicamentos antihipertensivos, si era necesario, para alcanzar la presión arterial establecida (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. Se debe valorar la utilización de una dosis inicial más baja (75 mg) en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver sección 4.4)

Insuficiencia hepática: No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática 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 iniciar el tratamiento con la dosis de 75 mg, generalmente no es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de irbesartán en niños de 0 a 18 años no ha sido establecida. Actualmente hay datos disponibles descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 pero no hay recomendaciones sobre la posología.

Forma de administración:

Vía oral.

Tragar el comprimido entero con cantidad suficiente de líquido (por ejemplo un vaso de agua). El comprimido puede tomarse con o sin alimento.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Segundo y tercer trimestres de 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 (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depleción del volumen intravascular: en pacientes con depleción de sodio y/o de volumen debido a tratamientos prolongados con diuréticos, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la administración de la primera dosis. Estas situaciones se deben corregir antes de tomar irbesartán.

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria con funcionamiento de un único riñón, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, hay un mayor riesgo de padecer 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: cuando se administra Irbesartán Bluefish a pacientes con insuficiencia renal, se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina. No se dispone de experiencia con la administración de irbesartán en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a trasplante renal. .

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía: en un análisis realizado en un ensayo con pacientes que padecían nefropatía avanzada, se observó que los efectos de irbesartán sobre los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme entre todos los subgrupos analizados. Particularmente, 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: al igual que ocurre 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 cardíaca. Se recomienda un control exhaustivo del potasio sérico en pacientes de riesgo (ver sección 4.5).

Litio: no se recomienda la combinación de litio e Irbesartán (ver sección 4.5).

Estenosis de las válvulas mitral y aórtica, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: al igual que ocurre con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis de las válvulas aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario: los pacientes con aldosteronismo primario, habitualmente no responden a los medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina.

Por tanto, no se recomienda la utilización de irbesartán.

General: en pacientes cuyo tono vascular y función renal depende fundamentalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. 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 angiotensina o con antagonistas de los receptores de angiotensina II que afectan a este sistema, se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o, raramente, insuficiencia renal aguda. Como sucede con otros medicamentos antihipertensivos, el descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tanto irbesartán como los otros antagonistas de angiotensina son aparentemente menos eficaces como hipotensores en los individuos de raza negra que en los de raza blanca, debido posiblemente a que en la población de raza negra existe una mayor prevalencia de los estados bajos de renina (ver sección 5.1).

Embarazo: No se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar con el tratamiento con los ARA II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas, deben cambiar a otros tratamientos antihipertensivos alternativos con un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA II, y si procede, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Población pediátrica: aunque se ha estudiado irbesartán en poblaciones pediátricas con edades comprendidas entre 6 y 16 años, los datos actuales son insuficientes para avalar la extensión de su uso en niños hasta que se disponga de más datos (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos: otros medicamentos antihipertensivos pueden potenciar los efectos hipotensores de irbesartán; sin embargo, la administración de irbesartán con otros medicamentos antihipertensivos como betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio de acción prolongada y diuréticos tiazídicos, ha resultado ser segura. El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión, al inicio del tratamiento con irbesartán (ver sección 4.4).

Medicamentos que contienen aliskirén o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: 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).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: en base a la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, no se recomienda el uso concomitante de irbesartán con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que pueden aumentar los niveles séricos de potasio (p. ej., heparina) ya que pueden producir un aumento del potasio sérico (ver sección 4.4).

Litio: durante la administración concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y litio se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones plasmáticas de litio y toxicidad. Muy raramente se han descrito efectos similares con irbesartán. Por tanto, no se recomienda esta combinación (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 (p. ej., inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINE no selectivos), puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de los antagonistas de angiotensina II y AINE puede producir un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, sobre todo en pacientes con función renal previa deteriorada. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados, y debe considerarse la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, y posteriormente, de forma periódica.

Información adicional sobre las interacciones de irbesartán: en ensayos clínicos, hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética de irbesartán. Irbesartán se metaboliza principalmente por CYP2C9, y en menor medida por glucuronidación. No se observaron interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartán conjuntamente con warfarina, medicamento metabolizado por CYP2C9. No se han evaluado los efectos de los inductores de CYP2C9, como rifampicina, sobre la farmacocinética de irbesartán. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la administración conjunta de irbesartán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

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

La evidencia epidemiológica en cuanto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; no obstante, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos con un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se detecte un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARA II, y si fuera adecuado, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con ARA II durante el segundo y tercer trimestres de embarazo induce fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia). (Ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a ARA II a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar pruebas de la función renal y del cráneo con ultrasonidos.

Los lactantes cuyas madres hayan tomado ARA II deben ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia:

Debido a la ausencia de información disponible sobre el uso de Irbesartán Bluefish durante la lactancia, no se recomienda su uso, y se recomienda administrar otros tratamientos alternativos con perfiles de seguridad más conocidos para su uso durante la lactancia, especialmente en recién nacidos o en prematuros.

Se desconoce si irbesartán o sus metabolitos se excretan en leche humana.

Hay datos de estudios farmacodinámicos/toxicológicos que demuestran que en ratas hay excreción de irbesartán o sus metabolitos en la leche (para más detalles ver sección 5.3).

Fertilidad:

Irbesartán no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas ni en su descendencia hasta los niveles en los cuales se inducen los primeros signos 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 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En base a sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartán afecte a esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas durante el tratamiento, debe tenerse en cuenta que pueden aparecer mareo o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

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

En pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normales, se notificaron hipotensión ortostática y mareo ortostático en el 0,5% de los pacientes (es decir, poco frecuente) siendo superior al grupo de placebo.

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas notificadas en los ensayos controlados con placebo en 1.965 pacientes hipertensos que recibieron irbesartán. Los términos marcados con un asterisco (*) se refieren a las reacciones adversas que se notificaron adicionalmente en > 2% de los pacientes diabéticos hipertensos con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca, y que fueron superiores al grupo de placebo.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación, se define según la siguiente clasificación: 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, $\geq 1/1.000$) Muy raras ($< 1/10.000$) Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

También se enumeran las reacciones adversas notificadas en la etapa postcomercialización. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas ya que proceden de notificaciones espontáneas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuencia desconocida: Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico:
De frecuencia desconocida: Reacciones de hipersensibilidad como angioedema, rash, urticaria

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
De frecuencia desconocida: Hiperkalemia

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: mareo, mareo ortostático*
De frecuencia desconocida: vértigo, dolor de cabeza

Trastornos del oído y del laberinto:
De frecuencia desconocida: 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/ardor
De frecuencia desconocida: Disgeusia

Trastornos hepatobiliares:
Poco frecuentes: ictericia
Desconocidas: Hepatitis, anomalías en la función hepática

Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo:
De frecuencia desconocida: Vasculitis leucocitoclástica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor musculoesquelético*

De frecuencia desconocida: Artralgia, mialgia (en algunos casos, asociada a incrementos de los niveles plasmáticos de creatinina y de la creatinina), calambres musculares

Trastornos renales y urinarios:

De frecuencia desconocida: Insuficiencia renal, incluyendo casos de insuficiencia 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 de pecho

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Hiperkalemia *, más frecuente en pacientes diabéticos tratados con irbesartán que con 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 frente al 22% de los pacientes del grupo de placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca, se observó hiperkalemia (= 5,5 mEq/L) en el 46,3 % de los pacientes del grupo de irbesartán frente al 26,3 % del grupo de placebo.

Frecuentes: en los pacientes tratados con irbesartán se observaron incrementos significativos (1,7%) de la creatinina plasmática. Ninguno de estos incrementos se asoció con acontecimientos musculoesqueléticos clínicos identificables. 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 realizado 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 de este ensayo, de 26 semanas de duración, las anomalías de laboratorio observadas con más frecuencia fueron: incrementos de creatinina (6,5%) y valores de CK elevados, 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: 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 se espera que sean hipotensión y taquicardia; también podría aparecer bradicardia. No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con irbesartán. Debe vigilarse estrechamente al paciente, y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción: Irbesartán es un potente y selectivo antagonista de los receptores de 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 ruta de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de angiotensina II (AT₁) produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina II, y disminución de la concentración plasmática de aldosterona. Los niveles séricos de potasio no se modifican significativamente con las dosis recomendadas de irbesartán en monoterapia. Irbesartán no inhibe la ECA (quininasa-II), enzima que genera angiotensina II, y 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 en la frecuencia cardíaca. El descenso de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta a dosis superiores a 300 mg. Dosis únicas diarias de 150-300 mg disminuyen la presión arterial en el valle, en posición supina y sentada, (es decir 24 horas tras la administración), 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 a las 3-6 horas posteriores a la administración y el efecto hipotensor 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. Una dosis única diaria de 150 mg produjo el mismo valle y la misma respuesta media durante 24 horas, que esa misma dosis dividida en dos tomas. El efecto hipotensor de Irbesartán Bluefish es evidente a las 1-2 semanas, alcanzándose el efecto máximo transcurridas 4-6 semanas del inicio del tratamiento. Los efectos antihipertensivos se mantienen durante el tratamiento a largo plazo. Tras la interrupción del tratamiento, la presión arterial vuelve gradualmente a su valor basal. No se ha observado hipertensión de rebote. Los efectos hipotensores de irbesartán y de los diuréticos tipo azida son aditivos. En pacientes que no están adecuadamente controlados 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 ajustada a placebo en el valle de 7-10/3-6 mm Hg (sistólica/distólica). La eficacia de Irbesartán Bluefish no se modifica por la edad o el sexo. Como sucede con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, los pacientes hipertensos de raza negra tienen una respuesta considerablemente inferior a irbesartán en monoterapia. Cuando se administra irbesartán en combinación con una dosis baja de hidroclorotiazida (p. ej., 12,5 mg al día), la respuesta antihipertensiva en pacientes de raza negra se aproxima a la de pacientes de raza blanca. No se ha observado un efecto clínicamente significativo en el ácido úrico plasmático o en la secreción urinaria de ácido úrico.

Pacientes pediátricos

Se evaluó a 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) en 318 niños y adolescentes hipertensos o de riesgo (diabéticos, antecedentes familiares de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años, durante un periodo de tres semanas. Al cabo de las tres semanas, la reducción promedio de la variable principal de eficacia, la presión arterial sistólica (PASSe) en valle, sentado, en comparación con los valores basales fue de 11,7 mm Hg (dosis baja), 9,3 mm Hg (dosis media) y 13,2 mm Hg (dosis alta). No hubo diferencias significativas

aparentes entre estas dosis. El cambio promedio ajustado para la presión arterial sistólica sentado en valle (PADSe) fue el siguiente: 3,8 mm Hg (dosis baja), 3,2 mm Hg (dosis media) y 5,6 (dosis alta). Tras el consiguiente periodo de dos semanas en el que los pacientes fueron re-aleatorizados, bien al medicamento o a placebo, la PASse aumentó en 2,4 mm Hg y la PADSe en 2,0 mm Hg, en comparación a los cambios observados en los pacientes que tomaron cualquier dosis de irbesartán, que fueron de +0,1 y -0,3 mm Hg, respectivamente (ver sección 4.2).

Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo “Ibersartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” demuestra que irbesartán reduce la progresión de la nefropatía en pacientes con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca. IDNT fue un ensayo de morbi-mortalidad, doble ciego, 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 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 para irbesartán, desde 2,5 mg hasta 10 mg para amlodipino o placebo, según la tolerancia. En todos los grupos de tratamiento los pacientes recibieron entre 2 y 4 medicamentos antihipertensivos (p. ej., diuréticos, betabloqueantes, alfa-bloqueantes) para conseguir el objetivo de presión arterial establecido de = 135/85 mm Hg o una reducción de la presión sistólica de 10 mmHg si el valor basal era >160 mmHg. El 60 % de los pacientes del grupo de placebo alcanzaron este valor establecido, frente al 76% y 78% de los grupos de 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 del grupo de irbesartán presentó alguno de los acontecimientos de la variable principal combinada frente al 39% y 41% en el grupo de placebo y en el de amlodipino, respectivamente [20 % de reducción del riesgo relativo frente a placebo (p= 0,024), y 23% de reducción del riesgo relativo comparado con amlodipino (p= 0,006)]. Cuando se analizaron los componentes individuales de la variable principal, no se observó ningún efecto 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 la creatinina sérica.

Para valorar el efecto del tratamiento se analizaron subgrupos de población por sexo, raza, edad, duración de la diabetes, presión arterial basal, creatinina sérica y porcentaje de excreción de albúmina. No se observó un beneficio renal evidente en los subgrupos de mujeres y de individuos raza negra, que representaban el 32% y 26%, respectivamente, del total de la población del estudio, aunque los intervalos de confianza no lo excluyen. En la población total, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos para la variable secundaria de acontecimientos cardiovasculares mortales y no mortales, aunque en mujeres se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no mortal, y en los hombres un descenso en la incidencia de infarto de miocardio no mortal en el grupo tratado con irbesartán frente al grupo placebo. Se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no mortal 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. Sin embargo, no se ha encontrado una explicación adecuada para estos hallazgos en mujeres.

El estudio “Effects of Irbesartán on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” demostró que 300 mg de irbesartán retrasan la progresión a proteinuria franca en pacientes con microalbuminuria. IRMA 2 fue un ensayo de morbilidad doble ciego, controlado con placebo, que se realizó en 590 pacientes con diabetes tipo 2, microalbuminuria (30-300 mg/día) y función renal normal (creatinina plasmática = 1,5 mg/dl en hombres y <1,1 mg/dl en mujeres). El estudio evaluó los efectos a largo plazo (2 años) de irbesartán en la progresión a proteinuria clínica (franca) (índice de excreción urinaria de albúmina –IEUA- >300 mg/día, y un incremento de IEUA de al menos un 30% sobre

el nivel basal). El valor predefinido de presión arterial fue de = 135/85 mm Hg. Con el fin de alcanzar el valor predefinido, en caso necesario, se añadieron otros medicamentos antihipertensivos (excluyendo inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II y bloqueantes del calcio derivados de dihidropiridina). Todos los grupos de tratamiento alcanzaron una presión arterial similar, mientras que un porcentaje menor de sujetos en el grupo tratado con 300 mg de irbesartán (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 del riesgo relativo del 70% frente a placebo ($p= 0,0004$). No se observó una mejoría con respecto al índice de filtración glomerular (IFG) durante los tres primeros meses de tratamiento. El enlentecimiento en la progresión a proteinuria clínica 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 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 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, 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 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

Tras la administración oral, irbesartán se absorbe bien: estudios de biodisponibilidad absoluta demostraron valores de aproximadamente un 60-80 %. La ingesta concomitante de alimentos no modifica significativamente la biodisponibilidad de irbesartán. La unión a proteínas plasmáticas es del 96 %, aproximadamente, con una unión prácticamente inapreciable 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 radiactividad circulante en plasma se atribuye al irbesartán inalterado. Irbesartán se metaboliza en el hígado mediante conjugación glucurónida y oxidación. El metabolito circulante principal es irbesartán glucurónido (aproximadamente el 6%). Los estudios *in vitro* indican que irbesartán se oxida principalmente por el enzima CYP2C9 del citocromo P450; el isoenzima CYP3A4 tiene un efecto inapreciable.

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 (dos veces la dosis máxima recomendada) se observó un incremento proporcional de la absorción oral inferior al esperado; se desconoce el mecanismo. Las concentraciones

plasmáticas máximas se alcanzan a las 1,5-2 horas tras 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 para irbesartán es de 11-15 horas. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan a los 3 días tras el inicio de la pauta posológica de una dosis única diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas se observa una acumulación limitada en plasma (<20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartán algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias con respecto a la vida media y a la acumulación de irbesartán. No es necesario realizar un ajuste de la dosis en mujeres. Los valores de AUC y Cmax fueron también algo superiores en los pacientes de edad avanzada (= 65 años) que en los sujetos jóvenes (18-40 años). No obstante, la semivida terminal no se modificó significativamente. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Irbesartán y sus metabolitos se eliminan tanto por vía biliar como renal. Tras la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con ^{14}C , aproximadamente el 20% de la radiactividad se recupera en la orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartán inalterado.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de irbesartán se evaluó en 23 niños hipertensos tras la administración de dosis únicas y múltiples diarias de irbesartán (2 mg/kg) hasta un máximo de 150 mg al día durante 4 semanas. En 21 de los 23 niños se evaluó la farmacocinética comparándola con la de los adultos (doce niños con más de 12 años, nueve niños entre 6 y 12 años). Los resultados obtenidos, mostraron que la Cmax, AUC e índice de aclaramiento fueron comparables con los resultados observados en adultos que habían tomado 150 mg de irbesartán a diario. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas se observó una acumulación plasmática limitada de irbesartán (18%).

Insuficiencia renal: los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con insuficiencia renal o sometidos a diálisis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con cirrosis 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 de 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) produjeron una reducción de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores (= 500 mg/kg/día) en rata y en macaco, irbesartán indujo cambios degenerativos en los riñones (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basofílicos, aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y de creatinina), considerados como secundarios a los efectos hipotensores del medicamento, que originaron una disminución de la perfusión renal. Además, irbesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas a dosis = 90 mg/kg/día, en macacos a dosis = 10 mg/kg/día). Todos estos cambios 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 hay 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. Irbesartán se excreta en la leche materna de las ratas.

Los estudios realizados con irbesartán en animales mostraron efectos tóxicos transitorios (aumento de la cavitación pélvica renal, hidrouréter o edema subcutáneo) en fetos de ratas, que desaparecieron tras el nacimiento. En conejos, se produjeron abortos o resorción temprana a dosis que producen toxicidad materna significativa, incluyendo mortalidad. No se observaron efectos teratogénicos ni en ratas ni en conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa de calcio
Povidona (Kollidon 30)
Sílice coloidal anhidra
Estearato cálcico

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Irbesartán Bluefish 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Blister de PVC/PVDC/Aluminio en envase de cartón: 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90 y 98 comprimidos.

Blister de PVC/PE/PVDC/Aluminio en envase de cartón: 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90 y 98 comprimidos.

Irbesartán Bluefish 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Blister de PVC/PVDC/Aluminio en envase de cartón: 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90 y 98 comprimidos.

Blister de PVC/PE/PVDC/Aluminio en envase de cartón: 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90 y 98 comprimidos.

Irbesartán Bluefish 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Blister de PVC/PVDC/Aluminio en envase de cartón: 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90 y 98 comprimidos.

Blister de PVC/PE/PVDC/Aluminio en envase de cartón: 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90 y 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bluefish Pharmaceuticals AB
Torsgatan 11
111 23 Estocolmo
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Irbesartán Bluefish 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG 77969
Irbesartán Bluefish 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG 77967
Irbesartán Bluefish 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG 77968

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

Marzo 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2016