

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irbesartán Viso Farmacéutica 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 300 mg de Irbesartán.

Excipiente con efecto conocido:

Contiene 3 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color blanco o blanquecino, con el grabado "ML 96" en una cara y lisos en la otra cara (tamaño aproximado 17,2 x 9,2 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión esencial.

También está indicado para el tratamiento de la nefropatía en pacientes adultos hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 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 inicial habitual y de mantenimiento recomendada es 150 mg administrados una vez al día, con o sin con alimentos. Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película a dosis de 150 mg una vez al día proporciona, por lo general, un control de 24 horas de la presión arterial más adecuado que una dosis de 75 mg. No obstante, se podría considerar el inicio de la terapia con una dosis de 75 mg, especialmente en pacientes en hemodiálisis y en ancianos de más de 75 años.

En pacientes no adecuadamente controlados con 150 mg una vez al día, la dosis de Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película puede incrementarse a 300 mg, o añadirse otros agentes antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). En particular, la administración concomitante de un diurético como hidroclorotiazida ha demostrado tener un efecto aditivo con Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película (ver sección 4.5).

En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos, la terapia se debe iniciar con 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 Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película en estos pacientes se demuestra en ensayos clínicos en los que se administró irbesartán junto con otros fármacos para alcanzar la presión arterial objetivo (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 una dosis inicial más baja (75 mg) para comenzar el tratamiento en pacientes en hemodiálisis (ver la 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 de edad debe considerarse la posibilidad de iniciar la terapia con 75 mg, generalmente no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Irbesartán Viso Farmacéutica en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en la sección 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Para uso oral

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

El uso concomitante de Irbesartán Macleods con medicamentos con aliskiren 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, diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente tras la administración de la primera dosis. Estas situaciones deben corregirse antes de la administración de Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película.

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en el único riñón funcional se tratan con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. Aunque este aspecto no se ha observado con Irbesartán Viso Pharma comprimidos recubiertos con película, 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 Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película 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 del irbesartán en los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme en todos los subgrupos analizados. En particular, fue menos favorable en mujeres y 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 aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión,

hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperpotasemia: como con otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperpotasemia durante el tratamiento con Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/ o insuficiencia cardíaca. En pacientes de riesgo, se recomienda el control riguroso del potasio sérico (ver sección 4.5).

Litio: no se recomienda la combinación de litio e Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película (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 cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario: los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden al tratamiento con antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda la utilización de Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película.

Generales: en pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o nefropatía subyacente, incluida la 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, azoemia, oliguria o, en casos raros, 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 el irbesartán como los otros antagonistas de la angiotensina son aparentemente menos efectivos en la reducción de la presión arterial en las personas 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 se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAI, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su administración durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con ARA-II, y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Población pediátrica

Aunque irbesartán se ha estudiado en poblaciones pediátricas comprendidas entre 6 y 16 años, los datos actuales resultan insuficientes para avalar la extensión de las indicaciones en niños hasta que se disponga de más información (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Lactosa: el recubrimiento de este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia total de lactasa (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Población pediátrica

Aunque irbesartán se ha estudiado en poblaciones pediátricas comprendidas entre 6 y 16 años, los datos actuales resultan insuficientes para avalar la extensión de las indicaciones en niños hasta que se disponga de más información (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 antihipertensivos pueden potenciar los efectos hipotensores de irbesartán; sin embargo, no se han observado interacciones al administrar Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película con otros antihipertensivos, como betabloqueantes, bloqueantes del canal del calcio de acción prolongada y diuréticos tiazídicos. El tratamiento anterior con dosis elevadas de diuréticos puede provocar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película (ver sección 4.4).

Productos que contienen aliskiren o inhibidores de la ECA:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: debido a la experiencia en la administración de otros medicamentos que afectan el sistema de renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de sales que contienen potasio u otros medicamentos que aumenten las concentraciones séricas de potasio (p. ej., heparina) pueden provocar aumentos del potasio sérico y, en consecuencia, no son recomendables (ver sección 4.4).

Litio: durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y efectos tóxicos. Hasta el momento, la notificación de efectos similares con el irbesartán ha sido muy poco frecuente. Por lo tanto, esta combinación no está recomendada (ver sección 4.4). Si la combinación fuera necesaria, se recomienda realizar un control riguroso de las concentraciones séricas de litio.

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

Como con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la administración concomitante de los antagonistas de la angiotensina II y AINE podría provocar un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con deficiencia preexistente de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes necesitan estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, y periódicamente después.

Información adicional sobre las interacciones con irbesartán: En estudios clínicos, la hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética del irbesartán. El irbesartán se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y, en menor medida, por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas con se administró irbesartán junto con warfarina, un medicamento metabolizado por el

CYP2C9. No se han evaluado los efectos de los inductores del CYP2C9, como la rifampicina, en la farmacocinética del irbesartán. La farmacocinética de la digoxina no resultó alterada por la coadministración de irbesartán.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y el tercer trimestre de 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 los ARAII, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. Salvo que se considere indispensable continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su administración durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con ARAII, y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a los ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasiemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a los ARA-II a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar una ecografía 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 existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película durante este período. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad durante la lactancia sea más conocido, especialmente en neonatos y prematuros.

Se desconoce si el 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

Irbesartan no tiene efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas o sobre su descendencia incluso hasta niveles de dosis que inducen las primeras señales de toxicidad parental (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 esta capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento pueden aparecer mareo o cansancio.

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 de irbesartán (56,2%) y el de placebo (56,5%). La

interrupción del tratamiento debida a efectos adversos clínicos o de laboratorio fue menos frecuente en el grupo tratado con irbesartán (3,3%) que en el grupo de placebo (4,5%). La incidencia de efectos adversos no se relacionó con la dosis (en el rango de dosis recomendado), el sexo, la edad, la 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% (poco frecuentes) de los pacientes, pero que superaba al placebo.

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas que se notificaron en ensayos controlados frente a placebo en los que 1.965 pacientes hipertensos recibieron irbesartán. Los términos marcados con un asterisco (*) se refieren a las reacciones adversas que, además, se notificaron en > 2% de pacientes diabéticos hipertensos con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca y que superaron 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 ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

No conocida: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

No conocida: Reacciones de hipersensibilidad como angioedema, rash y urticaria, reacción anafiláctica y shock anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

No conocida: hiperpotasemia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, mareos ortostáticos *

No conocida: vértigo, dolor de cabeza

Trastorno del oído y del laberinto

No conocida: tinnitus

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: taquicardia

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática *

Poco frecuentes: enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas / vómitos.

Poco frecuentes: diarrea, dispepsia / acidez estomacal

No conocida: disgeusia.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: ictericia

No conocida: hepatitis, función hepática anormal

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 asociada con aumento de los niveles de creatina quinasa en plasma), calambres musculares

Trastornos renales y urinarios

No conocida: insuficiencia renal, incluidos los casos de insuficiencia renal en pacientes en 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: la hiperpotasemia * ocurrió con más frecuencia en pacientes diabéticos tratados con irbesartán que con placebo. En los pacientes hipertensos diabéticos con microalbuminuria y función renal normal, se produjo hiperpotasemia ($\geq 5,5$ mEq / L) en el 29,4% de los pacientes en el grupo de 300 mg de irbesartán y en el 22% de los pacientes en el grupo placebo. En los pacientes hipertensos diabéticos con insuficiencia renal crónica y proteinuria manifiesta, se observó hiperpotasemia ($\geq 5,5$ mEq / L) en el 46,3% de los pacientes del grupo de irbesartán y en el 26,3% de los pacientes del grupo placebo.

Frecuentes: se observaron a menudo aumentos significativos en la creatina quinasa plasmática (1,7%) en sujetos tratados con irbesartán. Ninguno de estos aumentos se asoció con eventos musculoesqueléticos clínicos identificables. En el 1,7% de los pacientes hipertensos con enfermedad renal diabética avanzada

tratados con irbesartan, se observó una disminución de la hemoglobina *, que no fue clínicamente significativa.

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 de doble ciego de 3 semanas de duración: cefaleas (7,9%), hipotensión (2,2%), mareo (1,9%), tos (0,9%). Durante la fase abierta del ensayo, de 26 semanas de duración, las anomalías de laboratorio que se observaron con mayor frecuencia fueron incremento de los niveles de creatinina (6,5%) y valores elevados de creatinina (CK) en el 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 ninguna toxicidad. Los signos más probables de sobredosis son hipotensión y taquicardia; la sobredosis también podría producir bradicardia. No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis con Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película. El paciente debe ser estrechamente vigilado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis o el lavado gástrico. El carbón vegetal activado puede ser útil para el tratamiento de la sobredosis. El 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

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

Eficacia clínica y seguridad

Hipertensión

El irbesartán reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardíaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta en las dosis mayores de 300 mg. Las dosis únicas diarias de 150-300 mg disminuyen la presión arterial en decúbito supino o sedestación en el valle (es decir, 24 horas tras la dosificación) en un promedio de 8-13/5-8 mmHg (sistólica/diastólica) superior al observado con placebo.

La reducción máxima de la presión arterial se alcanza transcurridas 3 a 6 horas tras la administración y el efecto reductor de la presión arterial se mantiene durante por lo menos 24 horas. A las 24 horas, la reducción de la presión arterial fue del 60-70% del correspondiente pico diastólico y sistólico obtenido en 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 Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película es evidente en el plazo de 1 a 2 semanas, alcanzándose el efecto máximo transcurridas de 4 a 6 semanas desde el inicio del tratamiento. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Tras la interrupción del tratamiento, la presión arterial retorna gradualmente a sus valores basales. No se ha observado hipertensión de rebote.

El efecto reductor sobre la presión arterial del irbesartán y los diuréticos tiazídicos es aditivo. En pacientes no controlados 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 mmHg (sistólica/diastólica).

La eficacia de Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película no se modifica por la edad o el sexo. Como sucede con otros medicamentos que afectan el sistema de renina-angiotensina, los pacientes hipertensos de raza negra presentan una respuesta notablemente menor a la monoterapia con irbesartán. Cuando se administra concomitantemente irbesartán con una dosis baja de hidroclorotiazida (p. ej., 12,5 mg al día), la respuesta antihipertensiva de los pacientes de raza negra se aproxima a la de los de raza blanca.

No se han observado efectos clínicamente significativos sobre el ácido úrico sérico o la secreción urinaria de ácido úrico.

Población pediátrica

Durante un período de tres semanas, se evaluó la reducción de la presión arterial con ajustes de dosis de irbesartán, ajustadas en función del objetivo, de 0,5 mg/kg (baja), 1,5 mg/kg (media) y 4,5 mg/kg (alta) en 318 niños y adolescentes hipertensos o en riesgo (diabéticos, con antecedentes familiares de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años. Al cabo de las tres semanas, la reducción media desde el valor inicial en la variable principal de eficacia, la presión arterial sistólica (PAS) en valle, en sedestación, fue de 117 mmHg (dosis baja), 9,3 mmHg (dosis media) y 13,2 mmHg (dosis alta). No hubo diferencias significativas aparentes entre las distintas dosis. El cambio de la media ajustada de la presión arterial diastólica (PAD) en valle, en posición sedente, fue de 3,8 mmHg (dosis baja), 3,2 mmHg (dosis media), 5,6 mmHg (dosis alta). Durante el período siguiente de dos semanas en el que los pacientes fueron realeatorizados, al medicamento activo o al placebo, la PAS se aumentó en 2,4 mmHg y la PAD se en 2,0 mmHg en pacientes que tomaban placebo, mientras que en los que tomaban irbesartán la variación fue de +0,1 y -0,3 mmHg, respectivamente (ver la sección 4.2).

Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT ("Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial") demostró que el 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, de doble ciego y controlado, en el que se compararon Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película, amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película sobre la progresión de la nefropatía y todas las causas de mortalidad por en 1.715 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, proteinuria de ≥ 900 mg/día y creatinina sérica comprendida entre 1,0 y 3,0 mg/dl. Se ajustó la dosis de los pacientes desde 75 mg hasta la dosis de mantenimiento de 300 mg de Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película, 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 antihipertensivos (p. ej., diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes) para alcanzar el objetivo de presión arterial predefinido $\leq 135/85$ mmHg o una reducción de 10 mmHg en la presión arterial sistólica si el valor inicial fuera > 160 mmHg. El sesenta por ciento (60%) de los pacientes en el grupo de placebo alcanzó este objetivo frente al 76% y 78% en los grupos de irbesartán y amlodipino, respectivamente. El 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 de placebo y en el tratado con amlodipino [20% de reducción del riesgo relativo frente al placebo ($p = 0,024$) y 23% de reducción del riesgo relativo en comparación 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 de la 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 pacientes de raza negra, los cuales representaban el 32% y el 26% de la población total 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 tratado con placebo. Se observó un incremento de la incidencia de IM y ACV no fatales en mujeres tratadas con irbesartán frente a las tratadas con amlodipino, mientras que se redujo la hospitalización debida a insuficiencia cardíaca en la población total. Sin embargo, no se ha identificado una explicación adecuada para estos hallazgos en mujeres.

El ensayo IRMA 2 (“Effects of Irbesartan 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, de doble ciego, controlado frente a placebo, en 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 estudio evaluó los efectos a largo plazo (2 años) de Irbesartán Viso Farmacéutica comprimidos recubiertos con película sobre la progresión a la proteinuria clínica (franca) (tasa de excreción de albúmina en orina > 300 mg/día, y un aumento de la tasa de excreción de albúmina en orina de al menos el 30% sobre el valor inicial). El objetivo de presión arterial predefinido fue $\leq 135/85$ mmHg. Para alcanzarlo, se asociaron otros antihipertensivos (excluidos los inhibidores de la ECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los calcioantagonistas dihidropiridínicos) si era necesario. Todos los grupos de tratamiento alcanzaron una presión arterial similar, mientras que un porcentaje menor de sujetos en el grupo de irbesartán 300 mg (5,2%) con respecto al grupo de placebo (14,9%) o al de irbesartán 150 mg (9,7%) presentó proteinuria franca, lo que demuestra una reducción del riesgo relativo del 70% frente al placebo ($p=0,0004$) para la dosis más alta. No se observó una mejoría concomitante en la tasa de filtración glomerular (TFG) durante los primeros tres meses de tratamiento. El enlentecimiento en la progresión a la 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 Irbesartán 300 mg (34%) que en el grupo de placebo (21%).

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 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 aliskiren 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 aliskiren 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 aliskiren que en el de placebo

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Linealidad/No linealidad

El 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 el mecanismo por el que sucede esto. 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 de 3 - 3,5 ml/min, respectivamente. La semivida de eliminación terminal del irbesartán es de 11-15 horas. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza a los 3 días del inicio de 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 semivida y la acumulación de irbesartán. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y $\text{C}_{\text{máx}}$ de irbesartán fueron más elevados en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) que en 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

El 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 orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartán inalterado.

Población pediátrica

Se ha evaluado la farmacocinética del irbesartán en 23 niños hipertensos tras la administración de dosis únicas diarias y de dosis múltiples diarias de irbesartán (2 mg/kg) hasta una dosis máxima de 150 mg al día durante cuatro semanas. De estos 23 niños, 21 fueron evaluados para comparar su farmacocinética con la de adultos (doce niños mayores de 12 años, y nueve niños de 6 a 12 años). Los resultados mostraron que los valores de $C_{máx}$, AUC y los niveles de aclaramiento eran comparables a los observados en pacientes adultos que recibían 150 mg de irbesartán al día. Con la repetición de una sola dosis diaria, se observó una acumulación plasmática limitada de irbesartán (18%).

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal o en aquellos sometidos a hemodiálisis, los parámetros farmacocinéticos del irbesartán no se modifican significativamente. El irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: En pacientes con cirrosis de leve a moderada, los parámetros farmacocinéticos del irbesartán no se modifican significativamente. 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 de órganos diana con dosis clínicamente significativas. En estudios preclínicos de seguridad, las dosis altas 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). En ratas y macacos, el irbesartán en dosis muy superiores (≥ 500 mg/kg/día) indujo cambios degenerativos en los riñones (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basofílicos, aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina), considerados secundarios a los efectos hipotensores del medicamento que originan una disminución de la perfusión renal. Además, el irbesartán induce hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas en dosis ≥ 90 mg/kg/día, en macacos en ≥ 10 mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica del 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.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Carmelosa

Sílice coloidal anhidra

Povidona

Almidón glicolato de sodio tipo A (de patata)

Talco

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa 15 cp. (E464)

Lactosa monohidrato

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3000

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases blíster con película de aluminio/PVC/PE/PVdC.

Tamaño de envase: 28 comprimidos, 56 comprimidos 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 la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31,

82194 Gröbenzell,

Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76910

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

Febrero 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019