

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irbesartán Sandoz Farmacéutica 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Irbesartán Sandoz Farmacéutica 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Irbesartán Sandoz Farmacéutica 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Irbesartán Sandoz Farmacéutica 75 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de irbesartán.

Irbesartán Sandoz Farmacéutica 150 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de irbesartán.

Irbesartán Sandoz Farmacéutica 300 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de irbesartán.

Excipiente(s):

Irbesartán Sandoz Farmacéutica 75 mg contiene 6,463 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Irbesartán Sandoz Farmacéutica 150 mg contiene 12,925 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Irbesartán Sandoz Farmacéutica 300 mg contiene 25,850 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Irbesartán Sandoz Farmacéutica 75 mg son comprimidos recubiertos con película, blancos, ovalados y biconvexos, con el número '75' grabado en una cara y con una ranura en la otra.
La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución del comprimido pero no para dividirlo en dosis iguales.

Irbesartán Sandoz Farmacéutica 150 mg son comprimidos recubiertos con película blancos, ovalados y biconvexos, con el número '150' grabado en una cara y con una ranura en la otra.
La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución del comprimido pero no para dividirlo en dosis iguales.

Irbesartán Sandoz Farmacéutica 300 mg son comprimidos recubiertos con película blancos, ovalados y biconvexos con el número '300' grabado en una cara y con una ranura en la otra.
La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución del comprimido pero no para dividirlo en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Irbesartán está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión esencial. También está indicado para el tratamiento de la nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión como parte de su tratamiento antihipertensivo (ver sección 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. Irbesartán a dosis de 150 mg una vez al día, proporciona generalmente un control de 24 horas de la presión arterial más adecuado que una dosis de 75 mg. Sin embargo, se podría considerar el inicio del tratamiento con una dosis de 75 mg, en especial en pacientes en hemodiálisis 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 puede aumentarse a 300 mg o añadir al tratamiento otros agentes antihipertensivos. Concretamente, la administración concomitante de un diurético como hidroclorotiazida ha demostrado un efecto aditivo con irbesartán (ver sección 4.5).

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

El beneficio renal del uso de irbesartán en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión se ha demostrado en ensayos clínicos en los que se administró irbesartán junto con otros antihipertensivos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver sección 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 en hemodiálisis (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Irbesartán en niños entre 0 y 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral

Irbesartán se debe tomar una vez al día con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver sección 4.4 y 4.6).

No co-administrar irbesartán con medicamentos que contienen aliskiren en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal de moderada a grave (índice de filtración glomerular (IFG) < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.4 y 4.5).

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 se deben corregir antes de la administración de irbesartán.

Hipertensión renovascular

Cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único en funcionamiento se tratan con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal (ARAS). Aunque este aspecto no se ha observado con irbesartán, se puede presentar un efecto similar con antagonistas receptores de la angiotensina –II.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando se administra irbesartán a pacientes con insuficiencia renal, se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia con la administración de irbesartán en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a trasplantes de riñón.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía

En un análisis realizado en un ensayo en el que se incluyó a 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 sujetos que no eran de raza blanca (ver sección 5.1).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona RAAS)

El bloqueo dual del RAAS por combinación de irbesartán con aliskiren no está recomendado ya que hay un aumento de riesgo de hipotensión, hipercalemia, y cambios en la función renal. El uso de irbesartán en combinación con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (IFG<60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.5).

Hipercalemia

Como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con irbesartán, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria manifiesta debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardiaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control exhaustivo del potasio sérico (ver sección 4.5).

Litio

La combinación de litio con irbesartán no está recomendada (ver sección 4.5).

Estenosis vascular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Hiperaldosteronismo primario

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

Advertencias generales

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por. ej.: pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, uremia, oliguria o, en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda.

Como sucede con todos los antihipertensivos, el descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Uso en pacientes de raza negra

Como se ha observado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tanto irbesartán, como 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 mayor prevalencia de estados hiporeninémicos (ver sección 5.1).

Embarazo

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

Advertencias sobre los excipientes

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

Población pediátrica

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

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).

Medicamentos que contienen aliskiren

La combinación de irbesartán con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal de moderada a grave ($\text{IFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y no se recomienda en otros pacientes.

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio

Además que los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden producir hiperkalemia, no se recomienda el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de suplementos de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (por. ej.: heparina) (ver sección 4.4).

Litio

Durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora de 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 COX2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la 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 del tratamiento concomitante y periódicamente después.

Información adicional sobre las interacciones con irbesartán

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4.). Está contraindicado el uso de los ARAII 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 de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar con el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

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

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

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

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar irbesartán durante este periodo, y es preferible utilizar un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Se desconoce si irbesartán y sus metabolitos se excretan en 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 del efecto 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 máquinas, debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento pueden aparecer mareo o fatiga.

4.8. Reacciones adversas

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

En los pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se observó hipotensión ortostática y mareo ortostático en el 0,5% (poco frecuentes) de los pacientes siendo superior al grupo placebo.

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

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes (= 1/10); frecuentes (= 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100); raras (= 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). 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.

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|-----------------|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | No conocida | trombocitopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | No conocida | reacciones de hipersensibilidad como angioedema, rash y urticaria |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | No conocida | hipercalcemia |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | mareo, mareo ortostático * |
| | No conocida | vértigo, cefalea |
| Trastornos del oído y del laberinto | No conocida | tinnitus |
| Trastornos cardiacos | Poco frecuentes | taquicardia |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | hipotensión ortostática* |
| | Poco frecuentes | rubor |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Poco frecuentes | tos |

| | | |
|---|-----------------|--|
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | náuseas/vómitos |
| | Poco frecuentes | diarrea, dispepsia, ardores |
| | No conocida | disgeusia |
| Trastornos hepatobiliares | Poco frecuentes | ictericia |
| | No conocida | Hepatitis, función hepática alterada |
| 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 (se ha asociado en algún caso con niveles plasmáticos elevados de creatinin quinasa), calambres musculares |
| Trastornos renales y urinarios | No conocida | disfunción renal incluyendo casos de fallo 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 | se observó hiperkalemia * más frecuentemente en pacientes diabéticos tratados con irbesartán que con placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, hiperpotasemia (=5,5 mEq / L) en el 29,4% de los pacientes en el grupo de irbesartán 300 mg y el 22% de los pacientes en el grupo placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con insuficiencia renal crónica y proteinuria evidente, hiperpotasemia (=5,5 mEq/L) en el 46,3% de los pacientes en el grupo de irbesartán y 26,3% de los pacientes en el grupo placebo. |
| | Frecuentes | aumentos significativos en la creatina quinasa plasmática (1,7%) en pacientes tratados con irbesartán. Ninguno de estos incrementos fue asociado con alteraciones musculoesqueléticas clínicas. En el 1,7% de los pacientes hipertensos con nefropatía diabética avanzada tratados con irbesartán, una disminución de la hemoglobina *, que no fue clínicamente significativo, se ha observado. |

Población pediátrica:

En un ensayo aleatorizado que se llevó a cabo en 318 niños y adolescentes hipertensos de edades comprendidas entre 6 y 16 años, aparecieron las siguientes reacciones adversas durante la fase doble ciego de 3 semanas de duración: dolor de cabeza (7,9%), hipotensión (2,2%), mareo (1,9%), tos (0,9%). Durante la fase abierta del ensayo, de 26 semanas de duración, las alteraciones en test 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 las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano :

<https://www.notificaram.es> .

4.9. Sobredosis

Síntomas

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.

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina-II, monofármacos, código ATC: C09CA04.

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 bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartán no requiere activación metabólica para ser activo.

Eficacia Clínica:

Hipertensión

Irbesartán reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardiaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar un estado de equilibrio a dosis por encima de 300 mg. Dosis únicas diarias de 150-300 mg disminuyen la presión arterial en bipedestación o sedestación como mínimo (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 como mínimo y la misma respuesta media durante 24 horas que con esta dosis total dividida en dos tomas.

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

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

La eficacia de irbesartán no se modifica por la edad o el sexo. Como sucede con otros medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, los pacientes hipertensos de raza negra tienen una respuesta a la monoterapia con irbesartán notablemente inferior. Cuando irbesartán se administra concomitantemente con una dosis baja de hidroclorotiazida (p. 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 sobre el ácido úrico sérico o la secreción urinaria de ácido úrico.

Población pediátrica

Durante un periodo de 3 semanas se evaluó 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) en 318 niños y adolescentes hipertensos o con riesgo de hipertensión (diabetes, historia familiar de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años. Al cabo de las 3 semanas, la reducción en la variable principal de eficacia, la presión arterial sistólica, sentado, mínima (PASSe), en comparación con los valores basales fue de 11,7 mm Hg (dosis baja), de 9,3 mmHg (dosis media) y 13,2 mm Hg (dosis alta). No hubo diferencias significativas aparentes entre las distintas dosis. El cambio principal ajustado para la presión arterial diastólica, sentado, mínima (PADSe) fue el siguiente: 3,8 mm Hg (dosis baja), 3,2 mm Hg (dosis media) y 5,6 mm Hg (dosis alta). Tras el consiguiente período de 2 semanas en el que los pacientes fueron re-aleatorizados, bien al medicamento o al placebo, la PASSe aumentó en 2,4 mmHg y la PADSe en 2,0 mmHg en pacientes que tomaban placebo, mientras que en los que tomaban irbesartán, la variación fue de +0,1 mm Hg y -0,3 mm Hg, respectivamente (ver sección 4.2).

Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT (Irbesartán Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartán reduce la progresión de la nefropatía en los pacientes con insuficiencia renal crónica y proteinuria manifiesta. 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 1.715 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, proteinuria = 900 mg/día y creatinina sérica comprendida entre 1,0-3,0 mg/dl. A los pacientes se les ajustó la dosis desde 75 mg hasta la dosis de mantenimiento de 300 mg de irbesartán, desde 2,5 mg hasta 10 mg de amlodipino o placebo, según su tolerancia. En todos los grupos de tratamiento, los pacientes recibieron entre 2 y 4 medicamentos antihipertensivos (por. ej.: diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes) para conseguir el objetivo de presión arterial predefinido = 135/85 mm Hg o una reducción de 10 mm Hg en la presión arterial sistólica, en el caso de que la basal fuera > 160 mm Hg. El porcentaje de pacientes que alcanzó este objetivo fue de un 60% en el grupo placebo frente a un 76% y 78% en los grupos tratados con irbesartán y amlodipino, respectivamente. Irbesartán redujo significativamente el riesgo relativo en la variable principal combinada que incluye duplicación de los niveles de creatinina sérica, enfermedad renal terminal (ERT) o mortalidad por cualquier causa. Aproximadamente un 33% de los pacientes tratados con irbesartán presentó alguno de los eventos de la variable principal combinada frente a un 39% y 41% en el grupo placebo y en el tratado con amlodipino, respectivamente, [20% de reducción relativa del riesgo frente a placebo (p = 0,024) y 23% de reducción relativa del riesgo comparado con amlodipino (p = 0,006)]. Cuando se analizaron los componentes individuales de la variable principal combinada, no se observó efecto alguno

sobre la mortalidad por cualquier causa, mientras que se encontró una tendencia positiva en la reducción del ERT y una reducción significativa en la duplicación de los niveles de creatinina sérica.

Para valorar el efecto del tratamiento se analizaron subgrupos de población por sexo, raza, edad, duración de la diabetes, presión arterial basal, niveles de creatinina sérica y porcentaje de excreción de albúmina. Aunque los intervalos de confianza no lo excluyan, no hubo evidencia de beneficio renal ni en el subgrupo de mujeres ni en el de pacientes de raza negra, los cuales representaban un 32% y un 26% del total de la población en estudio, respectivamente. En la población total, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento para la variable secundaria de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Sin embargo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en mujeres y un descenso de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en varones en el grupo tratado con irbesartán frente al grupo placebo. Asimismo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal y de ictus en mujeres tratadas con irbesartán frente a las tratadas con amlodipino, mientras que la hospitalización debida a insuficiencia 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 manifiesta en pacientes con microalbuminuria. El IRMA 2 es un ensayo de morbilidad, doble ciego, controlado frente a placebo que incluyó 590 pacientes con diabetes tipo 2, microalbuminuria (30-300 mg/día) y función renal normal (creatinina sérica = 1,5 mg/dl en hombres y < 1,1 mg/dl en mujeres). El ensayo evaluó los efectos a largo plazo (2 años) de irbesartán sobre la progresión a proteinuria manifiesta (tasa de excreción de albúmina en orina > 300 mg/día, y un incremento de la tasa de excreción de albúmina en orina de, al menos, un 30% sobre el nivel basal). El objetivo de presión arterial predefinido fue = 135/85 mm Hg. Para alcanzarlo, se asociaron otros fármacos antihipertensivos (excluyendo inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina-II, calcio antagonistas dihidropiridínicos) si era necesario. Todos los grupos de tratamiento alcanzaron una presión arterial similar, mientras que un porcentaje menor de sujetos en el grupo tratado con irbesartán 300 mg (5,2%) respecto al grupo placebo (14,9%) o al grupo de 150 mg de irbesartán (9,7%) presentó proteinuria manifiesta, demostrando, para la dosis más elevada, una reducción relativa del riesgo del 70% frente a placebo ($p = 0,0004$). No se observó un incremento en la tasa de filtración glomerular (TFG) durante los tres primeros meses de tratamiento. El entretardamiento en la progresión a proteinuria manifiesta fue evidente a los tres meses del inicio del tratamiento y continuó durante el seguimiento de 2 años. La regresión a normoalbuminuria (< 30 mg/día) fue más frecuente en el grupo de 300 mg de irbesartán (34%) que en el grupo placebo (21%).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Tras la administración oral, irbesartán se absorbe bien: los estudios de biodisponibilidad absoluta demostraron valores de aproximadamente un 60-80%. La ingesta concomitante de alimentos no modifica significativamente la biodisponibilidad de irbesartán. 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. 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 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 semivida de eliminación terminal de irbesartán es de 11-15 horas. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza a los 3 días de iniciar la pauta de dosificación de dosis única diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (< 20%). En un estudio se

observaron concentraciones plasmáticas de irbesartán algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la semivida y en la acumulación de irbesartán. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y C_{max} 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 semivida de eliminación no se modificó significativamente. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en pacientes de edad avanzada.

Metabolismo y eliminación

Irbesartán se metaboliza en el hígado por la vía de la conjugación glucurónica y oxidación. El principal metabolito circulante es el irbesartán glucurónido (aproximadamente el 6%). Los estudios *in vitro* indican que irbesartán se oxida principalmente por el enzima del citocromo P450 CYP2C9; el isoenzima CYP3A4 tiene un efecto despreciable.

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

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

reproducción de la descendencia. Estudios en animales indican que el irbesartán radiomarcado se detecta en fetos de ratas y conejos. Irbesartán se excreta en la leche materna de las ratas.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Hipromelosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Macrogol 6000
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio (E171)
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años.

Tras la primera apertura del frasco: 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters OPA/Al/PVC//Al y PVC/PVDC//Al: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Blísters unidosis OPA/Al/PVC//Al y PVC/PVDC//Al: 56x1 y 100x1 comprimidos recubiertos con película.

Frascos HDPE con un tapón de rosca de PP: 100 y 250 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén 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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Osa Mayor
Avda. Osa Mayor, nº 4
28023 (Aravaca) Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|---|---------|
| Irbesartán Sandoz Farmacéutica 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG: | NºReg.: |
| Irbesartán Sandoz Farmacéutica 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG: | NºReg.: |
| Irbesartán Sandoz Farmacéutica 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG: | NºReg.: |

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

Diciembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2013