

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IRBEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (IRBESARTÁN)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irbevitae ~~150 mg~~ comprimidos recubiertos 150mgIrbevitae ~~300 mg~~ comprimidos recubiertos 300mgEstos productos farmacéuticos cumplen con la condición de equivalente terapéuticoAGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

10 NOV. 2014

N° Ref.:

N° Registro:

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Irbevitae ~~150 mg~~ comprimidos recubiertos **150 mg**

Cada comprimido contiene:

Irbesartán 150 mg

Excipientes c.s.: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmellosa sódica, Hipromelosa, **Dióxido de silicio coloidal anhidro**, ~~Sílice coloidal anhidra~~, Estearato de magnesio, Dióxido de titanio, Macrogol 3350.Irbevitae ~~300 mg~~ comprimidos recubiertos **300 mg**

Cada comprimido contiene:

Irbesartán 300 mg

Excipientes c.s.: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmellosa sódica, Hipromelosa, **Dióxido de silicio coloidal anhidro**, ~~Sílice coloidal anhidra~~, Estearato de magnesio, Dióxido de titanio, Macrogol 3350.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

Irbevitae 150 mg: Los comprimidos recubiertos son oblongos, de color blanco. Tienen una ranura para poder dividir el comprimido en dos mitades iguales.

Irbevitae 300 mg: Los comprimidos recubiertos son oblongos, de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión esencial.
- Tratamiento de la nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión como parte de su tratamiento antihipertensivo (ver 5.1).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IRBEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (IRBESARTÁN)

4.2. Posología y forma de administración

La dosis habitual inicial y de mantenimiento recomendada es de 150 mg administrados una vez al día, con o sin alimentos. Irbesartán a dosis de 150 mg una vez al día, proporciona un control de 24 horas de la presión arterial más adecuado que una dosis de 75 mg. No obstante, se podría considerar el inicio de la terapia con una dosis de 75 mg, especialmente en pacientes en hemodiálisis y en ancianos de más de 75 años.

En pacientes no adecuadamente controlados con 150 mg una vez al día, la dosis de irbesartán puede incrementarse a 300 mg, o añadir otros agentes antihipertensivos. En concreto, la administración concomitante de un diurético como Hidroclorotiazida ha demostrado tener un efecto aditivo con irbesartán (ver 4.5).

Pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos

La terapia se debe iniciar con una dosis de 150 mg de irbesartán una vez al día, ajustándola hasta 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la neuropatía. El beneficio renal del uso de irbesartán en estos pacientes se demostró en dos ensayos clínicos en los que irbesartán se administró junto con otros fármacos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver 5.1).

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes ancianos

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

Pacientes pediátricos

No es recomendado el uso de irbesartán en niños y adolescentes ya que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia (ver sección 4.8, 5.1 y 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación (ver 6.1). Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver 4.6 y 4.4).

Lactancia (ver 4.6).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IRBEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (IRBESARTÁN)

4.4. Advertencias y precauciones de empleo

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

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

Insuficiencia renal y trasplante renal: se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina cuando irbesartán se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de irbesartán en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y ~~neuropatía~~ nefropatía: en un análisis realizado en un ensayo que incluyó pacientes con ~~neuropatía~~ **nefropatía** avanzada, se observó que el efecto de irbesartán sobre los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme entre los subgrupos analizados. En particular, fue menos favorable en mujeres y en sujetos que no eran de raza blanca (ver 5.1).

Hiperkalemia: como con otros fármacos 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 ~~neuropatía~~ **nefropatía** diabética y/o insuficiencia cardíaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico (ver 4.5).

Litio: no se recomienda la combinación de litio con irbesartán (ver 4.5).

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IRBEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (IRBESARTÁN)

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

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tanto irbesartán como los otros antagonistas de la angiotensina son aparentemente menos efectivos en la reducción de la presión arterial en los sujetos de raza negra, debido posiblemente a que en la población de raza negra existe una mayor prevalencia de estados hiporreninémicos (ver 5.1).

Embarazo: no debe iniciarse ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

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

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 4.4).

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

Litio: durante la administración concomitante de litio e inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, se han descrito incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y efectos tóxicos. Muy raramente se han descrito efectos similares con Irbesartán. Por lo tanto, esta

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IRBEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (IRBESARTÁN)

combinación no está recomendada (ver 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 COX-2, ácido acetil salicílico (>3g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con 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 ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

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

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo: No se recomienda el uso de los ARA II durante el primer trimestre del embarazo (ver 4.4). Está contraindicado el uso de ARA II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARA II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fototoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver 5.3). Si se produce una exposición a ARA II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonido de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IRBEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (IRBESARTÁN)

tratadas con ARA II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver 4.3 y 4.4).

Lactancia: Irbesartán está contraindicado (ver 4.3) durante el periodo de lactancia. Se desconoce si Irbesartán se excreta en la leche humana. Irbesartán se excreta en la leche de ratas lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

4.8. Reacciones adversas

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

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

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

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia en:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$) Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IRBEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (IRBESARTÁN)

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Se observó hiperkalemia* más frecuentemente en los pacientes diabéticos tratados con Irbesartán que en el grupo de placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con microalbúmina y función renal normal, se observó hiperkalemia ($\geq 5,5$ mEq/l) en el 29,4% de los pacientes tratados con 300 mg de Irbesartán y en el 22% de los pacientes del grupo de placebo. En pacientes diabéticos hipertensos con proteinuria franca e insuficiencia renal crónica, se observó hiperkalemia ($\geq 5,5$ mEq/l) en el 46,3% de los pacientes tratados con Irbesartán y en el 26,3% de los pacientes del grupo placebo.

Frecuentes: En los pacientes tratados con Irbesartán se observaron incrementos significativos (1,7%) de creatinina-cinasa plasmática. Ninguno de estos incrementos fue asociado con alteraciones musculoesqueléticas clínicas.

Se ha observado un descenso de los niveles de hemoglobina*, que no fue clínicamente significativo, en el 1,7% (frecuentes) de los pacientes hipertensos con neuropatía diabética tratados con Irbesartán.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Taquicardia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo, mareo ortostático*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas/vómitos

Poco frecuentes: diarrea, dispepsia/pirosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor musculoesquelético*

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática*

Poco frecuentes: rubor

Trastornos generales y alteraciones en el punto de administración

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: Dolor torácico

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Poco frecuentes: disfunción sexual.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IRBEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (IRBESARTÁN)

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante la experiencia post-comercialización; no se conoce frecuencia ya que se derivan de notificaciones espontáneas:

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea

Trastornos del oído y del laberinto:

Tinnitus

Trastornos gastrointestinales:

Dysgeusia

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal incluyendo casos de fallo renal en pacientes de riesgo (ver 4.4)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Vasculitis leucocitoclástica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Artralgia, mialgia (en algunos casos se han asociado con niveles plasmáticos elevados de creatinina), calambres musculares.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hiperkalemia

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad como angiodema, rash y urticaria.

Trastornos hepatobiliares

Hepatitis, anomalías en la función hepática.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IRBEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (IRBESARTÁN)

4.9. Sobredosis

La experiencia en adultos expuestos a dosis de hasta 900 mg/día durante 8 semanas no reveló toxicidad. Los signos más probables de sobredosis son hipotensión y taquicardia; también tras una sobredosis podría presentarse bradicardia. No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis con Irbesartán. El paciente debe ser estrechamente vigilado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la tmesis 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

5.2. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la Angiotensina II, código ATC: C09C A 04.

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

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

Eficacia clínica:

Hipertensión:

Irbesartán reduce la presión arterial con un cambio mínimo de frecuencia cardíaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta a dosis por encima de 300 mg. Dosis únicas diarias de 150-300 mg disminuyen la presión arterial en bipedestación o sedestación en el valle (es decir, 24 horas tras la dosificación) en un promedio de 8-13/5- 8 mm Hg (sistólica/diastólica) superior al observado con placebo. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza transcurridas 3-6 horas tras la administración y el efecto reductor de la presión arterial se mantiene durante al menos 24 horas. A las 24 horas, la reducción de la presión arterial fue del 60-70% del correspondiente pico diastólico y sistólico obtenido a las dosis recomendadas. Con una dosis única diaria de 150 mg se obtiene el mismo valle y la misma respuesta media durante 24 horas que con esta dosis vital dividida en dos tomas.

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

El efecto reductor sobre la presión arterial de irbesartán y los diuréticos tipo tiazida es aditivo. En pacientes que no se controlan adecuadamente con irbesartán en monoterapia, la combinación

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IRBEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (IRBESARTÁN)

con una dosis baja de Hidroclorotiazida (12,5 mg) una vez al día produce una mayor reducción de la presión arterial en el valle de 7-10/3-6 mm Hg (sistólica/diastólica).

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

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

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

Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía:

El estudio IDNT (Irbesartán Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartán reduce la progresión de la neuropatía en los pacientes con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca. 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 neuropatía y todas las causas de mortalidad en 1715 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, proteinuria

≥ 900 mg/día y creatinina sérica comprendida entre 1,0-3,0 mg/dl. A los pacientes se les ajustó la dosis desde 75 mg hasta la dosis de mantenimiento de 300 mg de irbesartán, desde 2,5 mg hasta 10 mg de amlodipino o placebo, según su tolerabilidad. En todos los grupos de tratamiento, los pacientes recibieron entre 2 y 4 fármacos antihipertensivos (p.e. diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes) para conseguir el objetivo de presión arterial predefinido ≤ 135/85 mmHg o una reducción de 10 mmHg en la presión arterial sistólica, en el caso de que la basal fuera > 160 mmHg. El porcentaje de pacientes que alcanzó este objetivo fue de un 60% en el grupo de placebo frente a un 76% y 78% en los grupos tratados con irbesartán y amlodipino, respectivamente. Irbesartán redujo significativamente el riesgo relativo en la variable principal combinada que incluye duplicación de los niveles de creatinina sérica, enfermedad renal terminal (ERT) o mortalidad por cualquier causa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IRBEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (IRBESARTÁN)

Aproximadamente un 33% de los pacientes tratados con irbesartán presentó alguno de los eventos de la variable principal combinada frente a un 39% y un 41% en el grupo placebo y en el tratado con amlodipino, respectivamente, (20% de reducción relativa del riesgo frente a placebo $p=0,024$ y 23% de reducción relativa del riesgo comparado con amlodipino $p=0,006$). Cuando se analizaron los componentes individuales de la variable principal combinada, no se observó efecto alguno sobre la 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 de estudio, respectivamente. En la población total, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento para la variable secundaria de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Sin embargo, se observó un incremento de infarto de miocardio no fatal en mujeres y un descenso de la incidencia de infarto de miocardio no fatal en varones en el grupo tratado con irbesartán frente al grupo de placebo. Asimismo, se observó un incremento de la incidencia de infarto de miocardio no fatal y de ictus en mujeres tratadas con irbesartán frente a las tratadas con amlodipino, mientras que la hospitalización debida a insuficiencia cardíaca en la población total se redujo. No se ha encontrado una explicación adecuada para estos hallazgos en mujeres.

El ensayo IRMA 2 (Effects of Irbesartán on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) demostró que la dosis de 300 mg de irbesartán retrasa la progresión a proteinuria franca en pacientes con microalbuminuria. El IRMA 2 es un ensayo de morbilidad, doble ciego, controlado frente a placebo que incluyó 590 pacientes con diabetes tipo 2, microalbuminuria (30-300 mg/día) y función renal normal (creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl en hombres y $< 1,1$ mg/dl en mujeres). El ensayo evaluó a largo plazo (2 años) de irbesartán sobre la progresión a proteinuria franca (tasa de excreción de albúmina en orina > 300 mg/día, y un incremento de la tasa de excreción de albúmina en orina de, al menos, un 30% sobre el nivel basal). El objetivo de presión arterial predefinido fue $\leq 135/85$ mmHg. Para alcanzarlo, se asociaron otros fármacos antihipertensivos (excluyendo inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, calcioantagonistas dihidropiridínicos) si era necesario. Todos los grupos de tratamiento alcanzaron una presión arterial similar, mientras que un porcentaje menor de sujetos en el grupo tratado con irbesartán 300 mg (5,2%) respecto al grupo placebo (14,9%) o al grupo de 150 mg de irbesartán (9,7%) presentó proteinuria franca, demostrando, para la dosis más elevada, una reducción relativa del riesgo del 70% frente a placebo ($p=0,004$). No se observó un incremento de la tasa de filtración glomerular (TFG) durante los tres primeros meses de tratamiento. El enlentecimiento en la progresión a proteinuria franca fue evidente a los tres meses del inicio del tratamiento y continuó durante el seguimiento de 2 años. La regresión a normoalbuminuria (< 30 mg/día) fue más frecuente en el grupo de 300 mg de irbesartán (34%) que en el grupo de placebo (21%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IRBEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (IRBESARTÁN)

5.3. Propiedades farmacocinéticas

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

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

La concentración plasmática máxima se alcanza transcurridas 1,5-2 horas de la administración oral. El aclaramiento corporal total y renal es de 157-176 y 3-3,5 ml/min respectivamente. La vida media de eliminación terminal de irbesartán es de 11-15 horas. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza a los 3 días de iniciar la pauta de dosificación de dosis única diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartán algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la vida media y en la acumulación de irbesartán. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y Cmax de irbesartán fueron también algo más elevados en pacientes ancianos (≥ 65 años) respecto a los pacientes jóvenes (18-40 años). Sin embargo, la vida media de eliminación no se modificó significativamente. No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes ancianos. Irbesartán y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartán marcado con ^{14}C , aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en la orina, el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartán inalterado.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IRBEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (IRBESARTÁN)

5.4. Datos preclínicos sobre seguridad

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

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes***Núcleo:*

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
~~Sílice coloidal anhidra~~ **dióxido de silicio coloidal anhidro**
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio
Hipromelosa
Macrogol 3350

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IRBEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (IRBESARTÁN)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

24 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenado a no más de 30°C

~~No necesita condiciones especiales de conservación.~~

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Los comprimidos se envasan en blister opacos blancos de **PVDC/AL-PVDC/Aluminio**, en envases de 28 y X comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**