



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

IRBESARTÁN

1. DESCRIPCIÓN

Irbesartán es un antagonista no peptídico de los receptores de angiotensina II (subtipo AT1), es un polvo de blanco a blanco cristalino con peso molecular de 428.5 g/mol. Es un compuesto relativamente no polar con un coeficiente de partición (octanol/ agua) de 10.1 a un pH de 7.4.

Irbesartán es ligeramente soluble en alcohol y cloruro de metileno y prácticamente insoluble en agua. Su nombre químico es: 2-butiril-3-(2'-(1H-tetrazol-5-il) bienil -4-il) metil)- 1, diazaspiro (4.4) non-1-en-4-ona.

Fórmula empírica: $C_{25}H_{28}N_6O$

Denominación del medicamento

- APROVEL® 150 mg comprimido recubierto con película.
- APROVEL® 300 mg comprimido recubierto con película.

Composición cualitativa y cuantitativa

- APROVEL® 150mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de irbesartán.

Excipientes csp.

- APROVEL® 300mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de irbesartán.

Excipientes csp.

Forma farmacéutica

- APROVEL® 150mg:

Comprimido recubierto con película.

Blanco a blanco grisáceo, biconvexo y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2872 grabado en la otra cara.

- APROVEL® 300mg:

Comprimido recubierto con película.

Blanco a blanco grisáceo, biconvexo y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2873 grabado en la otra cara.

2. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Medicamento alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Útil como coadyuvante en la protección renal en pacientes con diabetes tipo II.

3. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis Recomendada

La dosis inicial habitual de APROVEL® es de 150 mg administrados una vez al día. En pacientes que requieran una mayor reducción de la presión arterial, la dosis de APROVEL®



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

puede incrementarse a 300 mg una vez al día.

Si la presión arterial no se controla adecuadamente con APROVEL® como monoterapia, es posible añadir un diurético (P.ej., hidroclorotiazida 12,5 mg diarios) u otro agente antihipertensivo (P.ej., betabloqueadores o bloqueadores de los canales de calcio de acción prolongada).

En pacientes con hipertensión y nefropatía por diabetes tipo 2, se prefiere APROVEL® 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento.

APROVEL® puede ser administrado con o sin las comidas.

Pacientes con depleción de volumen intravascular

En pacientes con depleción severa de volumen o de sodio, como aquellos tratados vigorosamente con diuréticos o hemodiálisis, estas condiciones deben ser corregidas antes de administrar APROVEL®, o debe considerarse iniciar con una dosis más baja. Si la presión arterial no es controlada adecuadamente, la dosis puede ser aumentada.

Insuficiencia Renal

En general, no es necesario reducir la dosis en pacientes con alteraciones de la función renal (independientemente de su grado).

Insuficiencia Hepática

En general, no es necesario reducir la dosis en pacientes con alteraciones de la función hepática (grado leve a moderado).

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia en niños no han sido establecidas.

Pacientes Ancianos

En general, no es necesario reducir la dosis en pacientes ancianos.

Entre los pacientes que recibieron irbesartán en los estudios clínicos, no se encontraron diferencias en la eficacia o en la seguridad entre los de edad avanzada (65 años o más) y los más jóvenes.

4. CONTRAINDICACIONES

APROVEL® está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad a Irbesartán o a cualquier otro de sus componentes.

No coadministrar IECA o ARA II (APROVEL® pertenece al grupo de los ARA II) con medicamentos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal moderada a severa (tasa de filtración glomerular (TFG) <60 mL/min/1,73 m²).

No coadministrar APROVEL® con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) en pacientes con nefropatía diabética.

Embarazo y Lactancia (ver 8.y 9. Embarazo y Lactancia).



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipotensión-Depleción de volumen intravascular:

APROVEL® ha sido raramente asociado con hipotensión en pacientes hipertensos sin ninguna otra comorbilidad. En pacientes con depleción de sodio o de volumen como aquellos tratados vigorosamente con diuréticos y/o restricción de sal, o en hemodiálisis, puede producirse hipotensión sintomática similar a la presentada con los IECAs. La depleción de volumen y/o de sodio debe corregirse antes de iniciar la terapia con irbesartán o debe considerarse el inicio de una dosis menor del mismo.

Morbilidad y mortalidad neonatal / fetal:

Aunque no existe experiencia de APROVEL® en mujeres embarazadas, la exposición *in útero* a los IECAs en pacientes en gestación durante el segundo y tercer trimestre se ha visto relacionada con reportes de lesiones y muerte del feto en desarrollo. Por lo tanto, así como sucede para cualquier medicamento que actúe directamente en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, APROVEL® no debe ser utilizado durante el embarazo. Si durante el curso del tratamiento se detecta el embarazo, APROVEL® debe suspenderse tan pronto como sea posible.

Hipoglicemia:

El irbesartán puede inducir hipoglicemia, particularmente en pacientes con diabetes. Por lo tanto, puede ser requerido ajustar la dosis en el tratamiento antidiabetes como la repaglinida o la insulina.

Generales:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los cambios en la función renal en individuos susceptibles pueden ser esperados. En los pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (P.ej., pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones, o pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con fármacos que afecten a este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o la muerte. No es posible descartar que ocurra un efecto similar con el uso de un antagonista del receptor de angiotensina II, incluyendo irbesartán.

En pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 con proteinuria (≥ 900 mg/día), una población que tiene un alto riesgo de presentar estenosis de la arterial renal, ningún paciente tratado con APROVEL® en el IDNT tuvo una elevación temprana aguda de la creatinina sérica atribuible a la estenosis de la arteria renal. (Ver 13. Propiedades farmacológicas).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): El bloqueo dual del SRAA por la combinación de APROVEL® con un IECA o aliskireno no se recomienda ya que aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia y cambios en la función renal comparado con la monoterapia.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

El uso de APROVEL® en combinación con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/ min/1.73 m²). Ver sección 4. Contraindicaciones y sección 7. Interacciones.

El uso de APROVEL® en combinación con los IECAs está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética Ver sección 4. Contraindicaciones y sección 7. Interacciones.

El uso de APROVEL® en pacientes con psoriasis o antecedentes de psoriasis debe evaluarse cuidadosamente debido a que puede exacerbar la psoriasis.

- Insuficiencia renal leve y trasplante renal: Cuando APROVEL® es usado en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda control periódico de potasio y de los niveles séricos de creatinina. No hay experiencia en la administración de APROVEL® en pacientes recién trasplantados.
- Pacientes hipertensos con diabetes mellitus II y nefropatía avanzada: Los efectos de irbesartan en eventos renales y cardiovasculares no fueron uniformes con todos los subgrupos, en un análisis llevado a cabo en el estudio con pacientes con enfermedad renal avanzada. En particular, parecían menos favorables en mujeres y sujetos de raza diferentes a la caucásica (ver sección farmacodinámica).
- Hiperkalemia: Existe riesgo de aumento sérico del potasio en algunas circunstancias (ver sección de interacciones), por lo que se debe contar con seguimiento estricto del potasio.
- Estenosis de la válvula aortica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: como con otros vasodilatadores, se indica precaución especial en pacientes que sufran de estenosis de la válvula aortica y mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.
- Hiperaldosteronismo primario: pacientes con hiperaldosteronismo primario usualmente no responden a los medicamentos antihipertensivos inhibidores del sistema reína-angiotensina. Por lo tanto, el uso de APROVEL® no es recomendado.

6. INTERACCIONES

Basado en datos *in vitro*, no se espera que ocurra ninguna interacción con medicamentos cuyo metabolismo depende de isoenzimas del citocromo P450, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4, Irbesartán es metabolizado principalmente por la CYP2C9, sin embargo, durante estudios de interacción clínica, no se observó ninguna interacción farmacodinámica significativa cuando irbesartán se administró junto con warfarina (un medicamento metabolizado por la CYP2C9). Irbesartán no afecta la farmacocinética de la digoxina o la simvastatina. Los parámetros farmacocinéticas de irbesartán no son afectados por la coadministración con nifedipino o hidroclorotiazida.

La combinación de APROVEL® con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a severa (TFG<60mL/min/1,73m²) y no es recomendada en otros pacientes. Ver sección 4. Contraindicaciones y sección 6. Precauciones.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs): El uso de APROVEL® en combinación con los IECAs está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética y no es recomendada en otros pacientes. Ver sección 4. Contraindicaciones y sección 6. Precauciones.

Basado en la experiencia del uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, u otros medicamentos que pueden incrementar la calemia con irbesartán, pueden producir un aumento de los niveles séricos de potasio, algunas veces severo y requiere un control cuidadoso del potasio sérico.

En pacientes mayores, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con medicamentos diuréticos), o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINES, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II como irbesartán, puede resultar en el deterioro de la función renal y posible falla renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe monitorizar la función renal de manera periódica en pacientes que reciben irbesartán y AINES. El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II como irbesartán, puede verse atenuado por los AINES, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2.

Repaglinida: Puede ser requerido ajustar la dosis en el tratamiento antidiabetes como la repaglinida.

Litio: se ha reportado incremento en las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio, con el uso concomitante de irbesartán. Se deben monitorear los niveles de litio en pacientes que reciben irbesartán y litio.

7. EMBARAZO

Cuando se detecta el embarazo, el uso de APROVEL® debe ser suspendido tan pronto como sea posible (ver 5. Morbilidad y mortalidad neonatal/fetal).

8. LACTANCIA

El Irbesartán es secretado en la leche de ratas lactantes. No se sabe si irbesartán o sus metabolitos son secretados en la leche humana. Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o el medicamento, tomando en cuenta la importancia de APROVEL® en el tratamiento de la madre y el potencial riesgo para el infante.

9. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIA

No se ha estudiado el efecto de irbesartán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartán altere esta capacidad. Al conducir o al utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento de la hipertensión pueden aparecer ocasionalmente mareo o fatiga.

10. EFECTOS ADVERSOS

Experiencia Clínica



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

La seguridad de APROVEL® ha sido evaluada en aproximadamente 5000 sujetos en estudios clínicos, incluyendo 1300 pacientes hipertensos tratados por más de 6 meses y más de 400 pacientes tratados por un año o más. Los eventos adversos de los pacientes que recibieron APROVEL® fueron generalmente leves y transitorios sin ninguna relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no se relacionó con la edad, género o raza.

En estudios comparativos con placebo, incluyendo 1965 pacientes tratados con irbesartán (duración usual 1 a 3 meses), la suspensión del tratamiento por algún evento adverso clínico o de laboratorio fue 3,3% para pacientes tratados con irbesartán y 4,5% para pacientes tratados con placebo (p=0,029).

Los eventos adversos clínicos probablemente o posiblemente relacionados, o con una relación incierta, con la terapia, que se presentaron en al menos 1% de los pacientes tratados con irbesartán o placebo, se muestran en la siguiente tabla.

Experiencias* clínicas adversas en estudios de hipertensión

SISTEMA/EVENTO	Incidencia atribuida al porcentaje (%) de terapia de los pacientes*	
	Irbesartan n=1965	Placebo n=641
General		
Fatiga	4.3	3.7
Influenza	2.3	2.0
Dolor en el pecho	1.8	1.7
Cardiovascular		
Edema	1.5	2.3
Taquicardia	1.2	0.9
Gastrointestinal		
Diarrea	3.1	2.2
Nausea/Vómito	2.1	2.8
Dispepsia/ Acidez	1.7	1.1
Dolor abdominal	1.4	2.0
Sistema Nervioso		
Mareo	4.9	5.0
Dolos de cabeza	12.3	16.7
Ansiedad y nerviosismo	1.1	0.9
Dermatológico		
Erupción cutánea	1.3	2.0
Musculoesquelético/Conectivo		
Dolor Musc/Esque	6.6	6.6
Trauma Musc/Esque	1.9	0.5



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Renal/Genitourinario		
UTI	1.1	1.4
Respiratorio		
Infección respiratoria superior	8.5	6.2
Anormalidad sinusal	3.4	5.0
Tos	2.8	2.7
Faringitis	2.2	2.5
Rinitis	1.9	2.8

Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con irbesartan y placebo

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que ocurrieron en 2 o más pacientes hipertensos en ensayos clínicos con 3396 pacientes se clasificaron utilizando la terminología estándar y en la siguiente lista se clasifican por sistema corporal y se enumeran por orden de frecuencia decreciente de acuerdo con las siguientes definiciones: reacciones adversas comunes son aquellas ocurriendo en una o más ocasiones en al menos 1/100 pero menos de 1/10 pacientes; reacciones adversas infrecuentes son aquellas que ocurren en al menos 1/1000 pero menos de 1/100 pacientes; raras reacciones adversas son aquellas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

- Cardiovasculares:

Poco frecuentes: Alteración del ritmo subjetivo, rubor, anormalidad del ECG, soplo cardíaco, alteración del ritmo cardíaco, hipotensión ortostática, alteración del ritmo auricular, bradicardia, hipotensión;

Raras: síncope, trastorno de conducción, infarto de miocardio

- Dermatológico:

Poco común: prurito, eritema facial;

Raras: dermatitis, acné, anormalidad en el cuero cabelludo.

- Desequilibrio endocrino / metabólico / electrolítico:

Poco común: disfunción sexual, cambio de la libido;

Raras: desorden de senos, gota, bochornos.

- Gastrointestinal:

Poco frecuentes: estreñimiento, flatulencia, boca seca, distensión del abdomen;

Raras: heces anormales, disminución del apetito, aumento del apetito, lesión oral, disfagia, esofagitis.

- General:

Poco frecuentes: debilidad, hiperhidrosis, malestar general, aumento de peso;

Raras: sensación de frío, sensación de calor, dolor.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

- Hematopoyético:
Raro: anemia.

- Trastorno de Inmunología / Sensibilidad:
Común: los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de una enzima que mide la descomposición del músculo (creatina fosfoquinasa).
Poco común: edema de la extremidad superior;
Raras: edema de cabeza / cuello.

- Tejido musculoesquelético / conectivo:
Poco común: calambre muscular, extremidad inflamada;
Raras: artritis, dolor muscular, mialgia, debilidad en las extremidades, rigidez en las extremidades inferiores.

- Sistema nervioso:
Poco frecuentes: mareos ortostáticos, entumecimiento, alteración del sueño, depresión, emoción lábil / alteración, somnolencia, vértigo, parestesia;
Raras: trastorno relacionado con el estrés, temblor, alteración de la coordinación, sueños perturbadores.

- Renal / genitourinario:
Poco común: anomalía de la micción.

-Respiratorio:
Poco común: epistaxis, disnea.

- Sentidos especiales:
Poco frecuentes: alteración de la visión, anormalidad auditiva;
Raras: molestias en los ojos -otras, anomalías en los párpados, anomalías en el campo visual, mal sabor de los medicamentos, alteración del gusto.

Estudios clínicos en hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía:

En estudios clínicos en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía (ver Propiedades farmacológicas, Propiedades farmacodinámicas, Hipertensión y Diabetes tipo 2 con nefropatía), los eventos adversos del medicamento fueron similares a los de los ensayos clínicos en pacientes hipertensos con excepción de los síntomas ortostáticos (mareo, mareo ortostático, e hipotensión ortostática) observados en el IDNT (Irbesartán Diabetic Nephropathy Trial) (proteinuria ≥ 900 mg/día, y creatinina sérica de 1,0-3,0 mg/dL). En el IDNT los síntomas ortostáticos ocurrieron con más frecuencia en el grupo de APROVEL[®] (mareo 10,2%, mareo ortostático 5,4%, hipotensión ortostática 5,4%) que en el grupo de placebo (mareo 6,0%, mareo ortostático 2,7%, hipotensión ortostática 3.2%). Las tasas (por ciento) de suspensiones debido a síntomas ortostáticos de APROVEL[®] vs placebo fueron: mareo 0,3 vs 0,5; mareo ortostático 0,2 vs 0,0; e hipotensión ortostática, 0,0 vs 0,0.

Experiencia Post-mercadeo:



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Hipertensión: al igual que sucede con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, reacciones de hipersensibilidad (angioedema, urticaria, reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico) han sido reportados desde el inicio del mercadeo de la monoterapia con irbesartán. Los siguientes eventos han sido reportados durante la vigilancia post-mercadeo, vértigo, astenia, hipercalemia, mialgia, ictericia, pruebas de función hepática elevadas, hepatitis, tinnitus, anemia, trombocitopenia (incluyendo purpura trombocitopenica), psoriasis (y exacerbación de la psoriasis), fotosensibilidad y alteraciones de la función renal, inclusive casos aislados de insuficiencia renal en pacientes en riesgo e hipoglicemia. (ver 5. y 6. Advertencias y Precauciones).

Resultados de las Pruebas de laboratorio:

No ocurrió ningún cambio clínicamente significativo en los parámetros de pruebas de laboratorio en estudios clínicos controlados de hipertensión. No es necesaria una vigilancia especial de parámetros de laboratorio en pacientes con hipertensión arterial esencial en terapia con APROVEL®.

En dos estudios clínicos de pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía (IDNT e IRMA 2, ver 13. Propiedades farmacológicas) se reportó lo siguiente:

Hipercalemia: En el IDNT el porcentaje de sujetos con hipercalemia (>6mEq/L) fue 18,6% en el grupo de APROVEL® comparado con 6,0% en el grupo de placebo. En IRMA 2 el porcentaje de sujetos con hipercalemia (>6mEq/L) fue 1,0% en el grupo de APROVEL® y ninguno en el grupo de placebo.

En el IDNT la tasa de suspensiones por hipercalemia en el grupo de APROVEL® fue 2,1% comparado con 0,36% en el grupo de placebo. En IRMA 2, la tasa de suspensiones del medicamento debido a hipercalemia en el grupo de APROVEL® fue 0,5% comparado a ninguno en el grupo de placebo.

11. SOBREDOSIS

La experiencia en adultos expuestos a dosis de hasta 900 mg/día durante 8 semanas no reveló toxicidad. No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis con APROVEL®.

El paciente debe ser vigilado estrechamente y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavado gástrico. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

12. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Irbesartán es un antagonista específico de los receptores para angiotensina II (subtipo AT₁). La angiotensina II es un componente importante del sistema renina-angiotensina y está involucrada en la fisiopatología de la hipertensión y la homeostasis del sodio. Irbesartán no requiere activación metabólica para ser activo.

Irbesartán bloquea los potentes efectos vasoconstrictores y de secreción de aldosterona de la angiotensina II, mediante antagonismo selectivo de los receptores de angiotensina II



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

(AT₁), localizados en las células musculares lisas vasculares y la corteza suprarrenal. No tiene actividad agonista en los receptores AT₁ y una mucha mayor afinidad (más de 8500-veces) para los receptores AT₁ que para los AT₂ (un receptor que no se ha visto asociado con la homeostasis cardiovascular).

Irbesartán no inhibe las enzimas implicadas en el sistema de renina-angiotensina (es decir, renina, enzima convertidora de angiotensina (ECA)) o afecta otros receptores hormonales o canales de iones implicados en la regulación cardiovascular de la presión y homeostasis del sodio. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT₁) por irbesartán produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y disminución en la concentración plasmática de aldosterona debida a la interrupción de la retroalimentación al interior del sistema renina-angiotensina- aldosterona. Sin embargo, los niveles séricos de potasio no son afectados significativamente (aumento medio de <0,1 mEq/L) a las dosis recomendadas. Irbesartán no tiene los efectos notables en los triglicéridos séricos o las concentraciones de colesterol. No hay efecto en el suero la excreción sérica ni urinaria de ácido úrico.

Propiedades farmacodinámicas

El efecto de irbesartán sobre la presión arterial es aparente luego de la primera dosis del medicamento y es substancialmente evidente a la 1^o-2^o semana de tratamiento, logrando un efecto máximo a las 4-6 semanas. En estudios de seguimiento a largo plazo, el efecto de irbesartán se mantuvo durante un año.

Dosis de hasta 900 mg produjeron una reducción dosis-dependiente de la presión arterial. Dosis diarias de 150-300 mg disminuyen la presión arterial en bipedestación o sedestación en el valle (P.ej., 24 horas tras la dosificación) en un promedio de 8-13/5- 8mmHg (sistólica / diastólica) más a las observadas con placebo. 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. El efecto reductor de la presión arterial se logra con una sola dosis diaria.

La magnitud de la reducción de la presión arterial en posiciones de bipedestación y sedestación es similar. Los efectos ortostáticos son infrecuentes, pero tal y como sucede con los IECAs, son esperables en pacientes con depleción de sodio y/o de volumen.

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

La eficacia de APROVEL[®] 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.

Tras la interrupción de la terapia, la presión arterial retorna gradualmente a sus valores basales. No se ha observado hipertensión de rebote.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía:

El estudio IDNT (*Irbesartán Diabetic Nephropathy Trial*) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble-ciego, de morbilidad y mortalidad en el que se compararon APROVEL® amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2.6 años) de APROVEL® sobre la progresión de la nefropatía y todas las causas de mortalidad en 1.715 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 (proteinuria \geq 900 mg/día y creatinina sérica entre 1,0-3,0 mg/dl). Adicionalmente, como medida de desenlace secundaria, se evaluó el efecto de APROVEL® sobre el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no-fatales. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir AVAPRO 75mg, amlodipino 2.5mg o el equivalente en placebo. Se ajustaron las dosis para mantenimiento a AVAPRO 300mg, amlodipino 10mg y placebo según tolerabilidad. APROVEL® demostró una reducción del 20% en el riesgo relativo para el desenlace principal (primera ocurrencia de alguno de los siguientes: duplicación del valor de la creatinina sérica, enfermedad renal terminal o mortalidad por cualquier causa) comparado con placebo ($p=0.024$) y una reducción del riesgo relativo de 23% comparado con amlodipino ($p=0.006$). Las cifras de presión arterial obtenidas en el grupo de APROVEL® y amlodipino fueron similares. No hubo diferencia estadísticamente significativas en la determinación de eventos cardiovasculares fatales y no-fatales (muerte de origen cardiovascular, infarto del miocardio no-fatal, hospitalización por falla cardíaca, déficit neurológico permanente atribuible a un evento cerebrovascular o amputación supramaleolar) entre los tres grupos de tratamiento.

Los efectos de irbesartán sobre los eventos renales no fueron uniformes entre grupos: aparentan ser menos favorables en mujeres y población no-blanca. Los análisis por subgrupos son difíciles de interpretar y es desconocido si estas observaciones representan verdaderas diferencias o si son efecto del azar.

El estudio IRMA 2 (*Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*) fue un estudio de morbilidad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 590 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, microalbuminuria (20-200 mcg/min; 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 como medida de desenlace principal los efectos a largo plazo (2 años) de APROVEL® sobre la progresión a proteinuria clínica (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). Adicionalmente, luego de uno o dos años de tratamiento, el efecto de APROVEL® en el cambio nocturno de la tasa de excreción de albúmina y el cambio en la depuración de creatinina de 24 horas fue determinado. APROVEL® 300mg demostró una reducción del riesgo relativo de 70% en el desarrollo de proteinuria clínica (franca) comparado con placebo ($p=0.0004$). APROVEL® 150mg demostró una reducción en el riesgo relativo de 39% en el desarrollo de proteinuria comparado con placebo ($p=0.085$). El enlentecimiento en la progresión hacia proteinuria clínica (franca) fue evidente desde los tres meses de tratamiento y continuó por un período de dos años. La disminución en 24 horas de la depuración de creatinina no fue significativamente diferente entre los tres grupos. Una regresión a la normoalbuminuria ($<$ 20mcg/min; $<$ 30mg/día) fue más frecuente en el grupo de APROVEL® (34%) comparado con grupo placebo (21%).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Irbesartán es un agente activo oralmente y no requiere biotransformación para su actividad. Tras la administración oral, irbesartán se absorbe rápida y completamente. La



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

biodisponibilidad oral absoluta de irbesartán es de 60-80%. La ingesta concomitante de alimentos no modifica la biodisponibilidad de irbesartán. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan 1.5-2 horas luego de su administración oral.

Distribución

La fijación a las proteínas plasmáticas de irbesartán es aproximadamente del 96%, y tiene una fijación despreciable a los componentes celulares de la sangre. El volumen de distribución es de 53-93 litros.

Metabolismo

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 glucuronidación y oxidación. El principal metabólico circulante es el irbesartán glucuronido (aproximadamente el 6%). Los estudios *in vitro* indican que irbesartán se oxida principalmente por el citocromo P450 isoenzima CYP2C9; la isoenzima CYP3A4 tiene un efecto despreciable. No es metabolizado por, ni induce substancialmente o inhibe la mayoría de las isoenzimas asociadas con el metabolismo de los medicamentos (es decir, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, o CYP2E1). Irbesartán no induce, ni inhibe la isoenzima CYP3A4.

Eliminación

Irbesartán y sus metabolitos son excretados a través de las vías biliar y renal. Cerca de 20% de la radioactividad administrada luego de una dosis oral o intravenosa de irbesartán marcado con ^{14}C se recupera en la orina y el resto por las heces. Menos del 2% de la dosis es excretada en orina como Irbesartán inalterado.

La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) del irbesartán es de 11-15 horas. La depuración corporal total de irbesartán administrado intravenosamente es 157-176 mL/min, de los cuales 3.0-3.5 mL/min corresponden a la depuración renal. Irbesartán presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéuticas.

La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza a los 3 días de iniciar una dosificación de dosis única diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (<20%).

Poblaciones especiales

Alteraciones de la función renal

En pacientes con alteraciones de la función renal (independiente del grado) y pacientes en hemodiálisis, los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modificaron significativamente. Irbesartán no es removido por hemodiálisis.

Alteraciones de la función hepática

En pacientes con alteraciones de la función hepática por cirrosis leve a moderada, los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modificaron.

Ancianos

En ancianos (hombres y mujeres) normotensos (65-80 años de edad) con función renal y hepática normal, los valores de AUC y C_{max} de irbesartán fueron aproximadamente 20- 50%



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

mayores a los observados en los pacientes jóvenes (18-40 años). La edad no modificó la vida media de eliminación. No se observaron diferencias significativas en el efecto clínico relacionadas con la edad.

Género

En hombres y mujeres hipertensos, se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartán más altas (11-44%) en mujeres que en hombres, aunque, después de múltiples dosis, los hombres y las mujeres no mostraron diferencias en la vida media de eliminación o acumulación. No se han observado diferencias clínicas por género.

Raza

En sujetos normotensos de raza blanca y negra, los valores AUC y $t_{1/2}$ de irbesartán son aproximadamente 20-25% mayores en negros que en blancos; las concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) de irbesartán son en esencia equivalentes.

13. INFORMACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS

(Ver 11. Efectos adversos y 13. Propiedades farmacológicas).

14. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Carcinogénesis: No se observó evidencia de carcinogenicidad cuando irbesartán fue administrado en dosis de hasta 500/1000 mg/kg/día (machos/hembras, respectivamente) en ratas y 1000 mg/kg/día a ratones durante 2 años. Estas dosis proporcionaron exposiciones sistémicas de 4-25 veces (ratas) y 4-6 veces (ratones) las exposiciones en los humanos, que reciben 300 mg diarios.

Mutagénesis: Irbesartán no fue mutagénico en un grupo de pruebas *in vitro* (prueba microbiana Ames, la prueba de la reparación de ADN de hepatocito de rata, la prueba V79 *mammalian-cell forward gene-mutation assay*). Irbesartán fue negativo en varias pruebas para la inducción de aberraciones cromosómicas (*in vitro* – la prueba de linfocito humano; *in vivo* - estudio de micronúcleo de ratón).

Alteración de la Fecundidad: La fertilidad y el desempeño reproductor no fueron afectados en estudios de ratas macho y hembra aún en dosis orales de irbesartán de causar alguna toxicidad paternal (hasta 650 mg/kg/día). Ningunos efectos significativos en el número de cuerpos lúteos, injertos, o fetos vivos fueron observados. Irbesartán no afectó supervivencia, el desarrollo, ni la reproducción de la descendencia.

Teratogenicidad: En dosis de 50 mg/kg/día y mayores, efectos transitorios (aumentó en la cavitación pélvico-renal, hidrouréter o edema subcutáneo) fueron observados en fetos de rata, que se resolvieron luego del nacimiento. En conejos en dosis de 30 mg/kg/día, se registraron mortalidad materna, abortos y la resorción fetal temprana. Ningún efecto teratogénico fue observado en ratas ni en conejos.

15. DATOS FARMACÉUTICOS

Precauciones especiales de conservación

Consérvese en el empaque original a una temperatura inferior a 30°C.
Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

16. REVISIÓN LOCAL
14/06/2022

17. REFERENCIAS
CCDS V18 LRC 14 ABRIL 2022. REVISIÓN JUNIO 2022