

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irbesartan BMS, 75 mg, comprimidos.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 75 mg de irbesartan.

Excipiente: 15,37 mg de lactosa monohidrato por comprimido

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Blanco o blanquecino, biconvexo y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2771 grabado en la otra cara.

## 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 sección 5.1).

### 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. Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS (ver sección 4.5).

En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos, la terapia se debe iniciar con una dosis de 150 mg de irbesartan una vez al día, ajustándola hasta 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la nefropatía. El beneficio renal del uso de Irbesartan BMS en estos pacientes se demostró en ensayos clínicos en los que irbesartan se administró junto con otros fármacos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver sección 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 se recomienda el uso de irbesartan en niños y adolescentes ya que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

#### **4.3 Contraindicaciones**

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

#### **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 deben corregirse antes de la administración de Irbesartan BMS.

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcional 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 Irbesartan BMS, 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 Irbesartan BMS se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de Irbesartan BMS en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía: en un análisis realizado en un ensayo que incluyó pacientes con nefropatía avanzada se observó que el efecto de irbesartan 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 sección 5.1).

Hiperkalemia: como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con Irbesartan BMS, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardíaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico (ver sección 4.5).

Litio: no se recomienda la combinación de litio y Irbesartan BMS (ver sección 4.5).

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

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

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 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.

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tanto irbesartan 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 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 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 ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

Pacientes pediátricos: aunque irbesartan 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 irbesartan; sin embargo no se han observado interacciones al administrar Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS (ver sección 4.4).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: dado 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 (ej: heparina) (ver sección 4.4).

Litio: durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora 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 irbesartan. 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 COX-2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la administración concomitante de los antagonistas de la angiotensina II y 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 irbesartan: en ensayos clínicos, la hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética de irbesartan. Irbesartan se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartan 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 irbesartan. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartan.

#### **4.6 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 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 lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

##### Lactancia:

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios del efecto de irbesartan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartan altere esta capacidad. Al conducir o utilizar maquinaria, 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 efectos adversos no fue diferente entre el grupo irbesartan (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 irbesartan (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 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 irbesartan. 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### Exploraciones complementarias:

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

Frecuentes: en los pacientes tratados con irbesartan se observaron incrementos significativos (1,7%) de creatina-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 nefropatía diabética avanzada tratados con irbesartan.

#### 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 lugar de administración:

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: dolor torácico.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: disfunción sexual

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

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea

Trastornos del oído y del laberinto:

Tinnitus

Trastornos gastrointestinales:

Disgeusia

Trastornos renales y urinarios:

Insuficiencia renal incluyendo casos de fallo renal en pacientes de riesgo (ver sección 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 angioedema, rash y urticaria

Trastornos hepatobiliares:

Hepatitis, anomalías en la función hepática

**Pacientes pediátricos:** 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 anomalías 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.

#### 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 Irbesartan BMS. 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. Irbesartan no se elimina por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción: Irbesartan es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT<sub>1</sub>), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT<sub>1</sub>, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) 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 irbesartan en monoterapia. Irbesartan no inhibe la ECA (quininasa-II), un enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartan no requiere activación metabólica para ser activo.

Eficacia clínica:

#### Hipertensión

Irbesartan reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardíaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta 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 total dividida en dos tomas.

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

La eficacia de Irbesartan BMS 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 irbesartan notablemente inferior. Cuando irbesartan 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.

Durante un periodo de 3 semanas se evaluó en 318 niños y adolescentes hipertensos o en riesgo (diabéticos, historial familiar de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años la reducción de la presión arterial con ajustes de dosis de irbesartan de 0,5 mg/kg (baja), 1,5 mg/kg (media) y 4,5 mg/kg (alta). 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 13,2 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 5,6 mmHg (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 irbesartan, la variación fue de +0,1 mmHg y -0,3 mmHg, respectivamente (ver sección 4.2).

#### Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartan reduce la progresión de la nefropatía 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 Irbesartan BMS, amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de Irbesartan BMS 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 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 Irbesartan BMS, 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  $\leq 135/85$  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 irbesartan y amlodipino, respectivamente. Irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan 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 Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) demostró que la dosis de 300 mg de irbesartan 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 los efectos a largo plazo (2 años) de Irbesartan BMS 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  $\leq 135/85$  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 irbesartan 300 mg (5,2%) respecto al grupo placebo (14,9%) o al grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) presentó proteinuria franca, 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 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 Irbesartan BMS (34%) que en el grupo placebo (21%).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan ( $< 20\%$ ). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartan algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la semivida y en la acumulación de irbesartan. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y  $C_{\text{max}}$  de irbesartan fueron también algo más elevados en pacientes ancianos ( $\geq 65$  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 ancianos.

Irbesartan y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartan marcado con  $^{14}\text{C}$  aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartan inalterado.

La farmacocinética de irbesartan ha sido evaluada en 23 niños hipertensos tras la administración de una dosis única diaria y de dosis múltiples diarias de irbesartan (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  $C_{\text{max}}$ , AUC y los niveles de aclaramiento eran comparables a los observados en pacientes adultos que recibieron 150 mg diarios de irbesartan. Con la administración repetida de una sola dosis diaria, se observó una acumulación plasmática limitada de irbesartan (18%).

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

**Insuficiencia hepática:** los parámetros farmacocinéticos de irbesartan 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 irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/día en ratas y  $\geq 100$  mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores ( $\geq 500$  mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartan 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, irbesartan induce hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con  $\geq 90$  mg/kg/día, en macacos con  $\geq 10$  mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartan. A dosis terapéuticas de irbesartan 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 irbesartan 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

Celulosa microcristalina  
Croscarmelosa sódica  
Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio  
Sílice coloidal hidratada  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Poloxamer 188

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de 14 comprimidos: 1 blíster de 14 comprimidos de Aluminio/PVC/PVDC  
Caja de 28 comprimidos: 2 blísters de 14 comprimidos de Aluminio/PVC/PVDC  
Caja de 56 comprimidos: 4 blísters de 14 comprimidos de Aluminio/PVC/PVDC  
Caja de 98 comprimidos: 7 blísters de 14 comprimidos de Aluminio/PVC/PVDC  
Caja de 56 x 1 comprimidos: 7 blísters con 8x1 comprimido en cada blíster precortado unidosis de Aluminio/PVC/PVDC

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/375/001-005

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

Fecha de la primera autorización: 19 de enero de 2007  
Fecha de la última renovación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irbesartan BMS, 150 mg, comprimidos.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 150 mg de irbesartan.

Excipiente: 30,75 mg de lactosa monohidrato por comprimido

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Blanco o blanquecino, biconvexo y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2772 grabado en la otra cara.

## 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 sección 5.1).

### 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. Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS (ver sección 4.5).

En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos, la terapia se debe iniciar con una dosis de 150 mg de irbesartan una vez al día, ajustándola hasta 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la nefropatía. El beneficio renal del uso de Irbesartan BMS en estos pacientes se demostró en ensayos clínicos en los que irbesartan se administró junto con otros fármacos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver sección 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 se recomienda el uso de irbesartan en niños y adolescentes ya que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

#### **4.3 Contraindicaciones**

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

#### **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 deben corregirse antes de la administración de Irbesartan BMS.

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcional 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 Irbesartan BMS, 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 Irbesartan BMS se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de Irbesartan BMS en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía: en un análisis realizado en un ensayo que incluyó pacientes con nefropatía avanzada se observó que el efecto de irbesartan 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 sección 5.1).

Hiperkalemia: como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con Irbesartan BMS, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardíaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico (ver sección 4.5).

Litio: no se recomienda la combinación de litio y Irbesartan BMS (ver sección 4.5).

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

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

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 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.

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tanto irbesartan 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 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 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 ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

Pacientes pediátricos: aunque irbesartan 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 irbesartan; sin embargo no se han observado interacciones al administrar Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS (ver sección 4.4).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: dado 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 (ej: heparina) (ver sección 4.4).

Litio: durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora 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 irbesartan. 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 COX-2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la administración concomitante de los antagonistas de la angiotensina II y 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 irbesartan: en ensayos clínicos, la hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética de irbesartan. Irbesartan se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartan 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 irbesartan. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartan.

#### **4.6 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 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 lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

##### Lactancia:

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios del efecto de irbesartan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartan altere esta capacidad. Al conducir o utilizar maquinaria, 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 efectos adversos no fue diferente entre el grupo irbesartan (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 irbesartan (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 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 irbesartan. 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ , < 1/10); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100); raras ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Exploraciones complementarias:

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

Frecuentes: en los pacientes tratados con irbesartan se observaron incrementos significativos (1,7%) de creatina-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 nefropatía diabética avanzada tratados con irbesartan.

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 lugar de administración:

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: dolor torácico.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: disfunción sexual

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

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea

Trastornos del oído y del laberinto:

Tinnitus

Trastornos gastrointestinales:

Disgeusia

Trastornos renales y urinarios:

Insuficiencia renal incluyendo casos de fallo renal en pacientes de riesgo (ver sección 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 angioedema, rash y urticaria

Trastornos hepatobiliares:

Hepatitis, anomalías en la función hepática

**Pacientes pediátricos:** 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 anomalías 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.

#### 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 Irbesartan BMS. 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. Irbesartan no se elimina por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción: Irbesartan es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT<sub>1</sub>), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT<sub>1</sub>, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) 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 irbesartan en monoterapia. Irbesartan no inhibe la ECA (quininasa-II), un enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartan no requiere activación metabólica para ser activo.

Eficacia clínica:

#### Hipertensión

Irbesartan reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardíaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta 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 total dividida en dos tomas.

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

La eficacia de Irbesartan BMS 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 irbesartan notablemente inferior. Cuando irbesartan 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.

Durante un periodo de 3 semanas se evaluó en 318 niños y adolescentes hipertensos o en riesgo (diabéticos, historial familiar de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años la reducción de la presión arterial con ajustes de dosis de irbesartan de 0,5 mg/kg (baja), 1,5 mg/kg (media) y 4,5 mg/kg (alta). 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 13,2 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 5,6 mmHg (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 irbesartan, la variación fue de +0,1 mmHg y -0,3 mmHg, respectivamente (ver sección 4.2).

#### Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartan reduce la progresión de la nefropatía 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 Irbesartan BMS, amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de Irbesartan BMS 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 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 Irbesartan BMS, 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  $\leq 135/85$  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 irbesartan y amlodipino, respectivamente. Irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan 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 Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) demostró que la dosis de 300 mg de irbesartan 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 los efectos a largo plazo (2 años) de Irbesartan BMS 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  $\leq 135/85$  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 irbesartan 300 mg (5,2%) respecto al grupo placebo (14,9%) o al grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) presentó proteinuria franca, 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 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 Irbesartan BMS (34%) que en el grupo placebo (21%).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan ( $< 20\%$ ). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartan algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la semivida y en la acumulación de irbesartan. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y  $C_{\text{max}}$  de irbesartan fueron también algo más elevados en pacientes ancianos ( $\geq 65$  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 ancianos.

Irbesartan y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartan marcado con  $^{14}\text{C}$  aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartan inalterado.

La farmacocinética de irbesartan ha sido evaluada en 23 niños hipertensos tras la administración de una dosis única diaria y de dosis múltiples diarias de irbesartan (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  $C_{\text{max}}$ , AUC y los niveles de aclaramiento eran comparables a los observados en pacientes adultos que recibieron 150 mg diarios de irbesartan. Con la administración repetida de una sola dosis diaria, se observó una acumulación plasmática limitada de irbesartan (18%).

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

**Insuficiencia hepática:** los parámetros farmacocinéticos de irbesartan 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 irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/día en ratas y  $\geq 100$  mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores ( $\geq 500$  mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartan 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, irbesartan induce hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con  $\geq 90$  mg/kg/día, en macacos con  $\geq 10$  mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartan. A dosis terapéuticas de irbesartan 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 irbesartan 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

Celulosa microcristalina  
Croscarmelosa sódica  
Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio  
Sílice coloidal hidratada  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Poloxamer 188

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de 14 comprimidos: 1 blíster de 14 comprimidos de Aluminio/PVC/PVDC  
Caja de 28 comprimidos: 2 blísters de 14 comprimidos de Aluminio/PVC/PVDC  
Caja de 56 comprimidos: 4 blísters de 14 comprimidos de Aluminio/PVC/PVDC  
Caja de 98 comprimidos: 7 blísters de 14 comprimidos de Aluminio/PVC/PVDC  
Caja de 56 x 1 comprimidos: 7 blísters con 8x1 comprimido en cada blíster precortado unidosis de Aluminio/PVC/PVDC

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/375/006-010

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

Fecha de la primera autorización: 19 de enero de 2007  
Fecha de la última renovación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irbesartan BMS, 300 mg, comprimidos.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 300 mg de irbesartan.

Excipiente: 61,50 mg de lactosa monohidrato por comprimido

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Blanco o blanquecino, biconvexo y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2773 grabado en la otra cara.

## 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 sección 5.1).

### 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. Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS (ver sección 4.5).

En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos, la terapia se debe iniciar con una dosis de 150 mg de irbesartan una vez al día, ajustándola hasta 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la nefropatía. El beneficio renal del uso de Irbesartan BMS en estos pacientes se demostró en ensayos clínicos en los que irbesartan se administró junto con otros fármacos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver sección 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 se recomienda el uso de irbesartan en niños y adolescentes ya que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

#### 4.3 Contraindicaciones

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

#### 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 deben corregirse antes de la administración de Irbesartan BMS.

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcional 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 Irbesartan BMS, 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 Irbesartan BMS se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de Irbesartan BMS en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía: en un análisis realizado en un ensayo que incluyó pacientes con nefropatía avanzada se observó que el efecto de irbesartan 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 sección 5.1).

Hiperkalemia: como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con Irbesartan BMS, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardíaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico (ver sección 4.5).

Litio: no se recomienda la combinación de litio y Irbesartan BMS (ver sección 4.5).

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

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

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 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.

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tanto irbesartan 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 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 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 ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

Pacientes pediátricos: aunque irbesartan 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 irbesartan; sin embargo no se han observado interacciones al administrar Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS (ver sección 4.4).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: dado 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 (ej: heparina) (ver sección 4.4).

Litio: durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora 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 irbesartan. 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 COX-2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la administración concomitante de los antagonistas de la angiotensina II y 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 irbesartan: en ensayos clínicos, la hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética de irbesartan. Irbesartan se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartan 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 irbesartan. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartan.

#### **4.6 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 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 lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

##### Lactancia:

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios del efecto de irbesartan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartan altere esta capacidad. Al conducir o utilizar maquinaria, 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 efectos adversos no fue diferente entre el grupo irbesartan (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 irbesartan (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 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 irbesartan. 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ , < 1/10); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100); raras ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Exploraciones complementarias:

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

Frecuentes: en los pacientes tratados con irbesartan se observaron incrementos significativos (1,7%) de creatina-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 nefropatía diabética avanzada tratados con irbesartan.

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 lugar de administración:

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: dolor torácico.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: disfunción sexual

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

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea

Trastornos del oído y del laberinto:

Tinnitus

Trastornos gastrointestinales:

Disgeusia

Trastornos renales y urinarios:

Insuficiencia renal incluyendo casos de fallo renal en pacientes de riesgo (ver sección 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 angioedema, rash y urticaria

Trastornos hepatobiliares:

Hepatitis, anomalías en la función hepática

**Pacientes pediátricos:** 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 anomalías 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.

#### 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 Irbesartan BMS. 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. Irbesartan no se elimina por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción: Irbesartan es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT<sub>1</sub>), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT<sub>1</sub>, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) 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 irbesartan en monoterapia. Irbesartan no inhibe la ECA (quininasa-II), un enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartan no requiere activación metabólica para ser activo.

Eficacia clínica:

#### Hipertensión

Irbesartan reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardíaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta 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 total dividida en dos tomas.

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

La eficacia de Irbesartan BMS 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 irbesartan notablemente inferior. Cuando irbesartan 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.

Durante un periodo de 3 semanas se evaluó en 318 niños y adolescentes hipertensos o en riesgo (diabéticos, historial familiar de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años la reducción de la presión arterial con ajustes de dosis de irbesartan de 0,5 mg/kg (baja), 1,5 mg/kg (media) y 4,5 mg/kg (alta). 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 13,2 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 5,6 mmHg (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 irbesartan, la variación fue de +0,1 mmHg y -0,3 mmHg, respectivamente (ver sección 4.2).

#### Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartan reduce la progresión de la nefropatía 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 Irbesartan BMS, amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de Irbesartan BMS 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 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 Irbesartan BMS, 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  $\leq 135/85$  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 irbesartan y amlodipino, respectivamente. Irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan 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 Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) demostró que la dosis de 300 mg de irbesartan 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 los efectos a largo plazo (2 años) de Irbesartan BMS 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  $\leq 135/85$  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 irbesartan 300 mg (5,2%) respecto al grupo placebo (14,9%) o al grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) presentó proteinuria franca, 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 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 Irbesartan BMS (34%) que en el grupo placebo (21%).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan ( $< 20\%$ ). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartan algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la semivida y en la acumulación de irbesartan. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y  $C_{\text{max}}$  de irbesartan fueron también algo más elevados en pacientes ancianos ( $\geq 65$  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 ancianos.

Irbesartan y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartan marcado con  $^{14}\text{C}$  aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartan inalterado.

La farmacocinética de irbesartan ha sido evaluada en 23 niños hipertensos tras la administración de una dosis única diaria y de dosis múltiples diarias de irbesartan (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  $C_{\text{max}}$ , AUC y los niveles de aclaramiento eran comparables a los observados en pacientes adultos que recibieron 150 mg diarios de irbesartan. Con la administración repetida de una sola dosis diaria, se observó una acumulación plasmática limitada de irbesartan (18%).

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

**Insuficiencia hepática:** los parámetros farmacocinéticos de irbesartan 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 irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/día en ratas y  $\geq 100$  mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores ( $\geq 500$  mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartan 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, irbesartan induce hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con  $\geq 90$  mg/kg/día, en macacos con  $\geq 10$  mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartan. A dosis terapéuticas de irbesartan 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 irbesartan 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

Celulosa microcristalina  
Croscarmelosa sódica  
Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio  
Sílice coloidal hidratada  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Poloxamer 188

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de 14 comprimidos: 1 blíster de 14 comprimidos de Aluminio/PVC/PVDC  
Caja de 28 comprimidos: 2 blísters de 14 comprimidos de Aluminio/PVC/PVDC  
Caja de 56 comprimidos: 4 blísters de 14 comprimidos de Aluminio/PVC/PVDC  
Caja de 98 comprimidos: 7 blísters de 14 comprimidos de Aluminio/PVC/PVDC  
Caja de 56 x 1 comprimidos: 7 blísters con 8x1 comprimido en cada blíster precortado unidosis de Aluminio/PVC/PVDC

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/375/011-015

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

Fecha de la primera autorización: 19 de enero de 2007  
Fecha de la última renovación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irbesartan BMS, 75 mg, comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de irbesartan.

Excipiente: 25,50 mg de lactosa monohidrato por comprimido recubierto con película.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Blanco o blanquecino, biconvexo y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2871 grabado en la otra cara.

## 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 sección 5.1).

### 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. Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS (ver sección 4.5).

En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos, la terapia se debe iniciar con una dosis de 150 mg de irbesartan una vez al día, ajustándola hasta 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la nefropatía. El beneficio renal del uso de Irbesartan BMS en estos pacientes se demostró en ensayos clínicos en los que irbesartan se administró junto con otros fármacos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver sección 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 se recomienda el uso de irbesartan en niños y adolescentes ya que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

#### **4.3 Contraindicaciones**

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

#### **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 deben corregirse antes de la administración de Irbesartan BMS.

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcional 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 Irbesartan BMS, 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 Irbesartan BMS se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de Irbesartan BMS en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía: en un análisis realizado en un ensayo que incluyó pacientes con nefropatía avanzada se observó que el efecto de irbesartan 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 sección 5.1).

Hiperkalemia: como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con Irbesartan BMS, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardíaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico (ver sección 4.5).

Litio: no se recomienda la combinación de litio y Irbesartan BMS (ver sección 4.5).

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

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

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 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.

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tanto irbesartan 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 sección 5.1).

Embarazo: No se debe iniciar 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 ARAII, 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 ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

Pacientes pediátricos: aunque irbesartan 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 irbesartan; sin embargo no se han observado interacciones al administrar Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS (ver sección 4.4).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: dado 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 (ej: heparina) (ver sección 4.4).

Litio: durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora 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 irbesartan. 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 anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, inhibidores COX-2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la administración concomitante de los antagonistas de la angiotensina II y 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 irbesartan: en ensayos clínicos, la hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética de irbesartan. Irbesartan se metaboliza principalmente por el CYP2C9

y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartan 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 irbesartan. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartan.

#### **4.6 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 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 trimestres 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 lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

##### Lactancia:

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos de irbesartan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartan altere esta capacidad. Al conducir o utilizar maquinaria, 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 efectos adversos no fue diferente entre el grupo irbesartan (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 irbesartan (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 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 irbesartan. 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ , < 1/10); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100); raras ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### Exploraciones complementarias:

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

Frecuentes: en los pacientes tratados con irbesartan se observaron incrementos significativos (1,7%) de creatina-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 nefropatía diabética avanzada tratados con irbesartan.

#### 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 lugar de administración:

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: dolor torácico.

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: disfunción sexual

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

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea

Trastornos del oído y del laberinto:

Tinnitus

Trastornos gastrointestinales:

Disgeusia

Trastornos renales y urinarios:

Insuficiencia renal incluyendo casos de fallo renal en pacientes de riesgo (ver sección 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 angioedema, rash y urticaria

Trastornos hepatobiliares:

Hepatitis, anomalías en la función hepática

**Pacientes pediátricos:** 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 anomalías 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.

#### 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 Irbesartan BMS. 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. Irbesartan no se elimina por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de angiotensina-II, monofármacos.  
Código ATC: C09C A04.

Mecanismo de acción: Irbesartan es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT<sub>1</sub>), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT<sub>1</sub>, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) 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 irbesartan en monoterapia. Irbesartan no inhibe la ECA (quininasa-II), una enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartan no requiere activación metabólica para ser activo.

Eficacia clínica:

### Hipertensión

Irbesartan reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardíaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta 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 total dividida en dos tomas.

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

La eficacia de Irbesartan BMS 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 irbesartan notablemente inferior. Cuando irbesartan 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.

Durante un período de 3 semanas se evaluó en 318 niños y adolescentes hipertensos o en riesgo (diabéticos, historial familiar de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años la reducción de la presión arterial con ajustes de dosis de irbesartan de 0,5 mg/kg (baja), 1,5 mg/kg (media) y 4,5 mg/kg (alta). 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 13,2 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 5,6 mmHg (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 irbesartan, la variación fue de +0,1 mmHg y -0,3 mmHg, respectivamente (ver sección 4.2).

### Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartan reduce la progresión de la nefropatía 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 Irbesartan BMS, amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de Irbesartan BMS 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 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 Irbesartan BMS, 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  $\leq 135/85$  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 irbesartan y amlodipino, respectivamente. Irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan frente a las tratadas con amlodipino, mientras que la hospitalización debida a insuficiencia cardiaca en la población total se redujo. No se ha encontrado una explicación adecuada para estos hallazgos en mujeres.

El ensayo IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) demostró que la dosis de 300 mg de irbesartan 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 los efectos a largo plazo (2 años) de Irbesartan BMS 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  $\leq 135/85$  mm Hg. 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 irbesartan 300 mg (5,2%) respecto al grupo placebo (14,9%) o al grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) presentó proteinuria franca, 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 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 Irbesartan BMS (34%) que en el grupo placebo (21%).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartan algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la semivida y en la acumulación de irbesartan. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y  $C_{\max}$  de irbesartan fueron también algo más elevados en pacientes ancianos ( $\geq 65$  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 ancianos.

Irbesartan y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartan marcado con  $^{14}\text{C}$ , aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartan inalterado.

La farmacocinética de irbesartan ha sido evaluada en 23 niños hipertensos tras la administración de una dosis única diaria y de dosis múltiples diarias de irbesartan (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 irbesartan. Con la administración repetida de una sola dosis diaria, se observó una acumulación plasmática limitada de irbesartan (18%).

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

Insuficiencia hepática: los parámetros farmacocinéticos de irbesartan 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 irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/día en ratas y  $\geq 100$  mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores ( $\geq 500$  mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartan 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, irbesartan induce hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con  $\geq 90$  mg/kg/día, en macacos con  $\geq 10$ mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartan. A dosis terapéuticas de irbesartan 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 irbesartan 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:

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

Recubrimiento:

Lactosa monohidrato  
Hipromelosa  
Dióxido de titanio  
Macrogol 3000  
Cera carnauba

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Caja de 14 comprimidos recubiertos con película: 1 blíster de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 28 comprimidos recubiertos con película: 2 blísters de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 56 comprimidos recubiertos con película: 4 blísters de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 84 comprimidos recubiertos con película: 6 blísters de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 98 comprimidos recubiertos con película: 7 blísters de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 56 x 1 comprimidos recubiertos con película; 7 blísters con 8 X 1 comprimidos recubiertos con película en cada blister precortado unidosis de Aluminio/PVC/PVDC

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/375/016-021

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

Fecha de la primera autorización: 19 de enero de 2007

Fecha de la última renovación:

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irbesartan BMS, 150 mg, comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de irbesartan.

Excipiente: 51,00 mg de lactosa monohidrato por comprimido recubierto con película.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

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

## 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 sección 5.1).

### 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. Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS (ver sección 4.5).

En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos, la terapia se debe iniciar con una dosis de 150 mg de irbesartan una vez al día, ajustándola hasta 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la nefropatía. El beneficio renal del uso de Irbesartan BMS en estos pacientes se demostró en ensayos clínicos en los que irbesartan se administró junto con otros fármacos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver sección 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 se recomienda el uso de irbesartan en niños y adolescentes ya que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

#### 4.3 Contraindicaciones

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

#### 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 deben corregirse antes de la administración de Irbesartan BMS.

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcional 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 Irbesartan BMS, 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 Irbesartan BMS se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de Irbesartan BMS en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía: en un análisis realizado en un ensayo que incluyó pacientes con nefropatía avanzada se observó que el efecto de irbesartan 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 sección 5.1).

Hiperkalemia: como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con Irbesartan BMS, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardíaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico (ver sección 4.5).

Litio: no se recomienda la combinación de litio y Irbesartan BMS (ver sección 4.5).

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

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

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 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.

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tanto irbesartan 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 sección 5.1).

Embarazo: No se debe iniciar 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 ARAII, 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 ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

Pacientes pediátricos: aunque irbesartan 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 irbesartan; sin embargo no se han observado interacciones al administrar Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS (ver sección 4.4).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: dado 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 (ej: heparina) (ver sección 4.4).

Litio: durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora 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 irbesartan. 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 anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, inhibidores COX-2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la administración concomitante de los antagonistas de la angiotensina II y 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 irbesartan: en ensayos clínicos, la hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética de irbesartan. Irbesartan se metaboliza principalmente por el CYP2C9

y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartan 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 irbesartan. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartan.

#### **4.6 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 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 trimestres 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 lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

##### Lactancia:

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos de irbesartan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartan altere esta capacidad. Al conducir o utilizar maquinaria, 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 efectos adversos no fue diferente entre el grupo irbesartan (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 irbesartan (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 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 irbesartan. 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ , < 1/10); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100); raras ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### Exploraciones complementarias:

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

Frecuentes: en los pacientes tratados con irbesartan se observaron incrementos significativos (1,7%) de creatina-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 nefropatía diabética avanzada tratados con irbesartan.

#### 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 lugar de administración:

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: dolor torácico.

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: disfunción sexual

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

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea

Trastornos del oído y del laberinto:

Tinnitus

Trastornos gastrointestinales:

Disgeusia

Trastornos renales y urinarios:

Insuficiencia renal incluyendo casos de fallo renal en pacientes de riesgo (ver sección 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 angioedema, rash y urticaria

Trastornos hepatobiliares:

Hepatitis, anomalías en la función hepática

**Pacientes pediátricos:** 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 anomalías 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.

#### 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 Irbesartan BMS. 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. Irbesartan no se elimina por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de angiotensina-II, monofármacos.  
Código ATC: C09C A04.

Mecanismo de acción: Irbesartan es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT<sub>1</sub>), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT<sub>1</sub>, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) 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 irbesartan en monoterapia. Irbesartan no inhibe la ECA (quininasa-II), una enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartan no requiere activación metabólica para ser activo.

Eficacia clínica:

### Hipertensión

Irbesartan reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardíaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta 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 total dividida en dos tomas.

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

La eficacia de Irbesartan BMS 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 irbesartan notablemente inferior. Cuando irbesartan 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.

Durante un período de 3 semanas se evaluó en 318 niños y adolescentes hipertensos o en riesgo (diabéticos, historial familiar de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años la reducción de la presión arterial con ajustes de dosis de irbesartan de 0,5 mg/kg (baja), 1,5 mg/kg (media) y 4,5 mg/kg (alta). 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 13,2 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 5,6 mmHg (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 irbesartan, la variación fue de +0,1 mmHg y -0,3 mmHg, respectivamente (ver sección 4.2).

### Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartan reduce la progresión de la nefropatía 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 Irbesartan BMS, amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de Irbesartan BMS 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 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 Irbesartan BMS, 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  $\leq 135/85$  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 irbesartan y amlodipino, respectivamente. Irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan frente a las tratadas con amlodipino, mientras que la hospitalización debida a insuficiencia cardiaca en la población total se redujo. No se ha encontrado una explicación adecuada para estos hallazgos en mujeres.

El ensayo IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) demostró que la dosis de 300 mg de irbesartan 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 los efectos a largo plazo (2 años) de Irbesartan BMS 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  $\leq 135/85$  mm Hg. 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 irbesartan 300 mg (5,2%) respecto al grupo placebo (14,9%) o al grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) presentó proteinuria franca, 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 entecimiento 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 Irbesartan BMS (34%) que en el grupo placebo (21%).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartan algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la semivida y en la acumulación de irbesartan. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y  $C_{\text{max}}$  de irbesartan fueron también algo más elevados en pacientes ancianos ( $\geq 65$  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 ancianos.

Irbesartan y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartan marcado con  $^{14}\text{C}$ , aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartan inalterado.

La farmacocinética de irbesartan ha sido evaluada en 23 niños hipertensos tras la administración de una dosis única diaria y de dosis múltiples diarias de irbesartan (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  $C_{\text{max}}$ , AUC y los niveles de aclaramiento eran comparables a los observados en pacientes adultos que recibieron 150 mg diarios de irbesartan. Con la administración repetida de una sola dosis diaria, se observó una acumulación plasmática limitada de irbesartan (18%).

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

Insuficiencia hepática: los parámetros farmacocinéticos de irbesartan 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 irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/día en ratas y  $\geq 100$  mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores ( $\geq 500$  mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartan 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, irbesartan induce hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con  $\geq 90$  mg/kg/día, en macacos con  $\geq 10$ mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartan. A dosis terapéuticas de irbesartan 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 irbesartan 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:

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

Recubrimiento:

Lactosa monohidrato  
Hipromelosa  
Dióxido de titanio  
Macrogol 3000  
Cera carnauba

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Caja de 14 comprimidos recubiertos con película: 1 blíster de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 28 comprimidos recubiertos con película: 2 blísters de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 56 comprimidos recubiertos con película: 4 blísters de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 84 comprimidos recubiertos con película: 6 blísters de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 98 comprimidos recubiertos con película: 7 blísters de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 56 x 1 comprimidos recubiertos con película; 7 blísters con 8 X 1 comprimidos recubiertos con película en cada blister precortado unidosis de Aluminio/PVC/PVDC

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/375/022-027

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

Fecha de la primera autorización: 19 de enero de 2007

Fecha de la última renovación:

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irbesartan BMS, 300 mg, comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de irbesartan.

Excipiente: 102,00 mg de lactosa monohidrato por comprimido recubierto con película.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

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

## 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 sección 5.1).

### 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. Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS (ver sección 4.5).

En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensos, la terapia se debe iniciar con una dosis de 150 mg de irbesartan una vez al día, ajustándola hasta 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la nefropatía. El beneficio renal del uso de Irbesartan BMS en estos pacientes se demostró en ensayos clínicos en los que irbesartan se administró junto con otros fármacos para conseguir una presión arterial predeterminada (ver sección 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 se recomienda el uso de irbesartan en niños y adolescentes ya que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

#### 4.3 Contraindicaciones

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

#### 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 deben corregirse antes de la administración de Irbesartan BMS.

Hipertensión renovascular: cuando los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcional 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 Irbesartan BMS, 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 Irbesartan BMS se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de Irbesartan BMS en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía: en un análisis realizado en un ensayo que incluyó pacientes con nefropatía avanzada se observó que el efecto de irbesartan 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 sección 5.1).

Hiperkalemia: como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con Irbesartan BMS, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardíaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico (ver sección 4.5).

Litio: no se recomienda la combinación de litio y Irbesartan BMS (ver sección 4.5).

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

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

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 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.

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tanto irbesartan 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 sección 5.1).

Embarazo: No se debe iniciar 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 ARAII, 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 ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

Pacientes pediátricos: aunque irbesartan 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 irbesartan; sin embargo no se han observado interacciones al administrar Irbesartan BMS 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 Irbesartan BMS (ver sección 4.4).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: dado 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 (ej: heparina) (ver sección 4.4).

Litio: durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora 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 irbesartan. 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 anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, inhibidores COX-2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la administración concomitante de los antagonistas de la angiotensina II y 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 irbesartan: en ensayos clínicos, la hidroclorotiazida no modifica la farmacocinética de irbesartan. Irbesartan se metaboliza principalmente por el CYP2C9

y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartan 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 irbesartan. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartan.

#### **4.6 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 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 trimestres 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 lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

##### Lactancia:

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos de irbesartan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartan altere esta capacidad. Al conducir o utilizar maquinaria, 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 efectos adversos no fue diferente entre el grupo irbesartan (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 irbesartan (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 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 irbesartan. 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ , < 1/10); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100); raras ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### Exploraciones complementarias:

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

Frecuentes: en los pacientes tratados con irbesartan se observaron incrementos significativos (1,7%) de creatina-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 nefropatía diabética avanzada tratados con irbesartan.

#### 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 lugar de administración:

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: dolor torácico.

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: disfunción sexual

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

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea

Trastornos del oído y del laberinto:

Tinnitus

Trastornos gastrointestinales:

Disgeusia

Trastornos renales y urinarios:

Insuficiencia renal incluyendo casos de fallo renal en pacientes de riesgo (ver sección 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 angioedema, rash y urticaria

Trastornos hepatobiliares:

Hepatitis, anomalías en la función hepática

**Pacientes pediátricos:** 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 anomalías 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.

#### 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 Irbesartan BMS. 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. Irbesartan no se elimina por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de angiotensina-II, monofármacos.  
Código ATC: C09C A04.

Mecanismo de acción: Irbesartan es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT<sub>1</sub>), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT<sub>1</sub>, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) 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 irbesartan en monoterapia. Irbesartan no inhibe la ECA (quininasa-II), una enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartan no requiere activación metabólica para ser activo.

Eficacia clínica:

### Hipertensión

Irbesartan reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardíaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta 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 total dividida en dos tomas.

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

La eficacia de Irbesartan BMS 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 irbesartan notablemente inferior. Cuando irbesartan 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.

Durante un período de 3 semanas se evaluó en 318 niños y adolescentes hipertensos o en riesgo (diabéticos, historial familiar de hipertensión) con edades comprendidas entre 6 y 16 años la reducción de la presión arterial con ajustes de dosis de irbesartan de 0,5 mg/kg (baja), 1,5 mg/kg (media) y 4,5 mg/kg (alta). 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 13,2 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 5,6 mmHg (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 irbesartan, la variación fue de +0,1 mmHg y -0,3 mmHg, respectivamente (ver sección 4.2).

### Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía

El ensayo IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) demostró que irbesartan reduce la progresión de la nefropatía 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 Irbesartan BMS, amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de Irbesartan BMS 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 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 Irbesartan BMS, 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  $\leq 135/85$  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 irbesartan y amlodipino, respectivamente. Irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan frente a las tratadas con amlodipino, mientras que la hospitalización debida a insuficiencia cardiaca en la población total se redujo. No se ha encontrado una explicación adecuada para estos hallazgos en mujeres.

El ensayo IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) demostró que la dosis de 300 mg de irbesartan 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 los efectos a largo plazo (2 años) de Irbesartan BMS 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  $\leq 135/85$  mm Hg. 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 irbesartan 300 mg (5,2%) respecto al grupo placebo (14,9%) o al grupo de 150 mg de irbesartan (9,7%) presentó proteinuria franca, 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 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 Irbesartan BMS (34%) que en el grupo placebo (21%).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Irbesartan 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 irbesartan 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 irbesartan (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartan algo más elevadas en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la semivida y en la acumulación de irbesartan. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y  $C_{\max}$  de irbesartan fueron también algo más elevados en pacientes ancianos ( $\geq 65$  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 ancianos.

Irbesartan y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartan marcado con  $^{14}\text{C}$ , aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartan inalterado.

La farmacocinética de irbesartan ha sido evaluada en 23 niños hipertensos tras la administración de una dosis única diaria y de dosis múltiples diarias de irbesartan (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 irbesartan. Con la administración repetida de una sola dosis diaria, se observó una acumulación plasmática limitada de irbesartan (18%).

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

Insuficiencia hepática: los parámetros farmacocinéticos de irbesartan 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 irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/día en ratas y  $\geq 100$  mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores ( $\geq 500$  mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartan 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, irbesartan induce hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con  $\geq 90$  mg/kg/día, en macacos con  $\geq 10$ mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartan. A dosis terapéuticas de irbesartan 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 irbesartan 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:

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

Recubrimiento:

Lactosa monohidrato  
Hipromelosa  
Dióxido de titanio  
Macrogol 3000  
Cera carnauba

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Caja de 14 comprimidos recubiertos con película: 1 blíster de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 28 comprimidos recubiertos con película: 2 blísters de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 56 comprimidos recubiertos con película: 4 blísters de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 84 comprimidos recubiertos con película: 6 blísters de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 98 comprimidos recubiertos con película: 7 blísters de 14 comprimidos recubiertos con película de Aluminio/PVC/PVDC

Caja de 56 x 1 comprimidos recubiertos con película; 7 blísters con 8 X 1 comprimidos recubiertos con película en cada blister precortado unidosis de Aluminio/PVC/PVDC

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/375/028-033

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

Fecha de la primera autorización: 19 de enero de 2007

Fecha de la última renovación:

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

**ANEXO II**

- A. TITULAR(ES) DE LA(S) AUTORIZACIONES) DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

**A. TITULAR(ES) DE LA(S) AUTORIZACION(ES) DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Sanofi Winthrop Industrie  
1 rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex  
Francia

Sanofi-Synthelabo Limited  
Edgefield Avenue,  
Fawdon  
Newcastle Upon Tyne,  
Tyne & Wear NE3 3TT  
Reino Unido

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2  
Francia

Chinoin Private Co. Ltd.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyhaz  
Hungria

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

▪ **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

▪ **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

▪ **OTRAS CONDICIONES**

El ciclo de presentación del IPS de Irbesartan BMS se encuentra armonizado con el del producto de referencia KARVEA, a menos que se especifique lo contrario.

Sistema de Farmacovigilancia

El titular de la autorización de comercialización debe garantizar que el sistema de farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 3.0 incluida en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de Autorización de Comercialización, se encuentra instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante todo el tiempo que permanezca en el mercado.

**Medicamento con autorización anulada**

**ANEXO III  
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Irbesartan BMS 75 mg comprimidos  
irbesartan

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene: irbesartan 75 mg

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: también contiene lactosa monohidrato

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
56 x 1 comprimidos  
98 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/375/001 - 14 comprimidos  
EU/1/06/375/002 - 28 comprimidos  
EU/1/06/375/003 - 56 comprimidos  
EU/1/06/375/004 - 56 x 1 comprimidos  
EU/1/06/375/005 - 98 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Irbesartan BMS 75 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Irbesartan BMS 75 mg comprimidos  
irbesartan

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

14 - 28 - 56 - 98 comprimidos:

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

56 x 1 comprimidos:

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Irbesartan BMS 150 mg comprimidos  
irbesartan

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene: irbesartan 150 mg

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: también contiene lactosa monohidrato

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
56 x 1 comprimidos  
98 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/375/006 - 14 comprimidos  
EU/1/06/375/007 - 28 comprimidos  
EU/1/06/375/008 - 56 comprimidos  
EU/1/06/375/009 - 56 x 1 comprimidos  
EU/1/06/375/010 - 98 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Irbesartan BMS 150 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Irbesartan BMS 150 mg comprimidos  
irbesartan

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

14 - 28 - 56 - 98 comprimidos:

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

56 x 1 comprimidos:

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Irbesartan BMS 300 mg comprimidos  
irbesartan

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene: irbesartan 300 mg

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: también contiene lactosa monohidrato

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
56 x 1 comprimidos  
98 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/375/011 - 14 comprimidos  
EU/1/06/375/012 - 28 comprimidos  
EU/1/06/375/013 - 56 comprimidos  
EU/1/06/375/014 - 56 x 1 comprimidos  
EU/1/06/375/015 - 98 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Irbesartan BMS 300 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Irbesartan BMS 300 mg comprimidos  
irbesartan

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

14 - 28 - 56 - 98 comprimidos:

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

56 x 1 comprimidos:

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Irbesartan BMS 75 mg comprimidos recubiertos con película  
irbesartan

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene: irbesartan 75 mg

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: también contiene lactosa monohidrato

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
56 x 1 comprimidos  
84 comprimidos  
98 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/375/016 - 14 comprimidos  
EU/1/06/375/017 - 28 comprimidos  
EU/1/06/375/018 - 56 comprimidos  
EU/1/06/375/019 - 56 x 1 comprimidos  
EU/1/06/375/020 - 84 comprimidos  
EU/1/06/375/021 - 98 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Irbesartan BMS 75 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Irbesartan BMS 75 mg comprimidos  
irbesartan

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimidos:

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

56 x 1 comprimidos:

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Irbesartan BMS 150 mg comprimidos recubiertos con película  
irbesartan

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene: irbesartan 150 mg

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: también contiene lactosa monohidrato

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
56 x 1 comprimidos  
84 comprimidos  
98 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/375/022 - 14 comprimidos  
EU/1/06/375/023 - 28 comprimidos  
EU/1/06/375/024 - 56 comprimidos  
EU/1/06/375/025 - 56 x 1 comprimidos  
EU/1/06/375/026 - 84 comprimidos  
EU/1/06/375/027 - 98 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Irbesartan BMS 150 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Irbesartan BMS 150 mg comprimidos  
irbesartan

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimidos:

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

56 x 1 comprimidos:

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Irbesartan BMS 300 mg comprimidos recubiertos con película  
irbesartan

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene: irbesartan 300 mg

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: también contiene lactosa monohidrato

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
56 x 1 comprimidos  
84 comprimidos  
98 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/375/028 - 14 comprimidos  
EU/1/06/375/029 - 28 comprimidos  
EU/1/06/375/030 - 56 comprimidos  
EU/1/06/375/031 - 56 x 1 comprimidos  
EU/1/06/375/032 - 84 comprimidos  
EU/1/06/375/033 - 98 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Irbesartan BMS 300 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Irbesartan BMS 300 mg comprimidos  
irbesartan

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimidos:

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

56 x 1 comprimidos:

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**  
**Irbesartan BMS 75 mg comprimidos**  
Irbesartan

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Irbesartan BMS y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Irbesartan BMS
3. Cómo tomar Irbesartan BMS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Irbesartan BMS
6. Información adicional

**1. QUÉ ES IRBESARTAN BMS Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Irbesartan BMS pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. La angiotensina-II es una sustancia producida en el organismo que se fija a los receptores contrayendo los vasos sanguíneos. Esto origina un incremento de la presión arterial. Irbesartan BMS impide la fijación de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial. Irbesartan BMS enlentece el deterioro de la función renal en pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2.

Irbesartan BMS se utiliza

- para tratar la presión arterial elevada (*hipertensión esencial*)
- para proteger el riñón en pacientes con la presión arterial elevada, diabetes tipo 2 y con evidencia clínica de función del riñón alterada.

**2. ANTES DE TOMAR IRBESARTAN BMS**

**No tome Irbesartan BMS**

- si es **alérgico** (hipersensible) a irbesartan o a cualquiera de los demás componentes de Irbesartan BMS
- si está **embarazada de más de 3 meses**. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo – ver sección Embarazo)

Irbesartan BMS no debería administrarse a niños y adolescentes (menores de 18 años).

**Tenga especial cuidado con Irbesartan BMS**

**Debe informar a su médico** en cualquiera de los siguientes casos:

- si tiene **vómitos o diarrea excesivos**
- si padece **problemas renales**
- si padece **problemas cardíacos**
- si está tomando Irbesartan BMS para la **enfermedad diabética del riñón**. En este caso, su médico puede realizar de forma regular análisis de sangre, especialmente para medir los niveles de potasio en caso de función renal deteriorada
- si **va a ser operado** (intervención quirúrgica) o **si le van a administrar anestésicos**.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Irbesartan BMS al inicio del embarazo (3 primeros meses), y

en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo, porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección Embarazo).

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Irbesartan BMS no presenta interacciones con otros medicamentos.

### **Usted puede necesitar hacerse análisis de sangre en caso de estar tomando:**

- suplementos de potasio
- sustitutos de la sal que contengan potasio
- medicamentos ahorradores de potasio (como ciertos diuréticos)
- medicamentos que contengan litio.

Si está usando un tipo de analgésicos, conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el efecto de irbesartan puede reducirse.

### **Toma de Irbesartan BMS con los alimentos y bebidas**

Irbesartan BMS se puede tomar con o sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Irbesartan BMS antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Irbesartan BMS al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

#### **Lactancia**

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Irbesartan BMS a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrar un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

#### **Conducción y uso de máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es poco probable que Irbesartan BMS modifique la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión, ocasionalmente, pueden aparecer mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas, comente con su médico antes de conducir o utilizar máquinas.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Irbesartan BMS**

**Irbesartan BMS contiene lactosa.** Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (por ejemplo lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. CÓMO TOMAR IRBESARTAN BMS**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Irbesartan BMS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

### **Método de administración**

Irbesartan BMS se administra **vía oral**. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p.e. un vaso de agua). Irbesartan BMS se puede tomar con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria todos los días a la misma hora. Es importante que continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

- **Pacientes con presión arterial elevada**

La dosis normal es 150 mg una vez al día (dos comprimidos al día). Posteriormente, y dependiendo de la respuesta de la presión arterial, esta dosis puede aumentarse a 300 mg una vez al día (cuatro comprimidos al día).

- **Pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón**

En pacientes con presión arterial alta y diabetes tipo 2, la dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la alteración renal asociada es de 300 mg una vez al día (cuatro comprimidos al día).

El médico puede aconsejar una dosis inferior, especialmente al inicio del tratamiento, en determinados pacientes, como los **hemodializados** o los **mayores de 75 años**.

El efecto máximo reductor de la presión arterial debe alcanzarse a las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento.

**Si toma más Irbesartan BMS del que debiera**

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

**Los niños no deben tomar Irbesartan BMS**

Irbesartan BMS no debe administrarse a niños menores de 18 años. Si un niño traga varios comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

**Si olvidó tomar Irbesartan BMS**

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Irbesartan BMS puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

No obstante algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención médica.

Al igual que sucede con medicamentos similares, en raras ocasiones se han comunicado, para pacientes tratados con Irbesartan, casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria), así como inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. Si cree que puede tener una reacción de este tipo o presenta respiración entrecortada, **deje de tomar Irbesartan BMS y acuda inmediatamente a un centro médico.**

Los efectos adversos mencionados a continuación se encuentran agrupados según su frecuencia en:

Muy frecuentes: Al menos 1 de cada 10 pacientes

Frecuentes: Al menos 1 de cada 100 pacientes y menos de 1 de cada 10 pacientes

Poco frecuentes: Al menos 1 de cada 1.000 pacientes y menos de 1 de cada 100 pacientes

Los efectos adversos comunicados en los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con Irbesartan BMS fueron:

- Muy frecuentes: si padece presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de potasio.
- Frecuentes: mareo, náuseas/vómitos, fatiga y los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de una enzima que mide la función del músculo y del corazón (enzima creatin-cinasa). En pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, mareos

(especialmente al ponerse de pie), tensión baja (especialmente al ponerse de pie), dolor muscular o de las articulaciones y disminución de los niveles de una proteína presente en las células rojas de la sangre (hemoglobina).

- Poco frecuentes: taquicardia, enrojecimiento de la piel, tos, diarrea, indigestión/acidez, disfunción sexual (alteraciones de la función sexual) y dolor en el pecho.

Desde la comercialización de Irbesartan BMS se han comunicado algunos efectos adversos, pero su frecuencia no es conocida. Estos efectos adversos observados son: dolor de cabeza, alteración del gusto, zumbido en los oídos, calambres musculares, dolor muscular y en las articulaciones, función hepática anormal, aumento de niveles de potasio en sangre, insuficiencia de la función del riñón e inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, principalmente en la zona de la piel (condición conocida como vasculitis leucocitoclástica).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE IRBESARTAN BMS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Irbesartan BMS después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Irbesartan BMS

- El principio activo es irbesartan. Cada comprimido de Irbesartan BMS 75 mg contiene 75 mg de irbesartan.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, sílice coloidal hidratada, almidón de maíz pregelatinizado y poloxamer 188.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Irbesartan BMS 75 mg son de color blanco o blanquecino, biconvexos y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2771 grabado en la otra cara.

Los comprimidos de Irbesartan BMS 75 mg se presentan en envases tipo blister de 14, 28, 56, ó 98 comprimidos. También se encuentran disponibles en envases de 56 x 1 comprimidos que contienen blisters unidos para su suministro en hospitales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

**Responsable de la fabricación**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francia

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Reino Unido

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166

F-37071 Tours Cedex 2 - Francia

Medicamento con autorización anulada

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

**Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

**България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Тел.: + 36 1 301 9700

**Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 420 221 016 111

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 372 640 1301

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Ísland**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 370 5 2790 762

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**  
**Irbesartan BMS 150 mg comprimidos**  
Irbesartan

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Irbesartan BMS y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Irbesartan BMS
3. Cómo tomar Irbesartan BMS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Irbesartan BMS
6. Información adicional

**1. QUÉ ES IRBESARTAN BMS Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Irbesartan BMS pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. La angiotensina-II es una sustancia producida en el organismo que se fija a los receptores contrayendo los vasos sanguíneos. Esto origina un incremento de la presión arterial. Irbesartan BMS impide la fijación de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial. Irbesartan BMS enlentece el deterioro de la función renal en pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2.

Irbesartan BMS se utiliza

- para tratar la presión arterial elevada (*hipertensión esencial*)
- para proteger el riñón en pacientes con la presión arterial elevada, diabetes tipo 2 y con evidencia clínica de función del riñón alterada.

**2. ANTES DE TOMAR IRBESARTAN BMS**

**No tome Irbesartan BMS**

- si es **alérgico** (hipersensible) a irbesartan o a cualquiera de los demás componentes de Irbesartan BMS
- si está **embarazada de más de 3 meses**. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo – ver sección Embarazo)

Irbesartan BMS no debería administrarse a niños y adolescentes (menores de 18 años).

**Tenga especial cuidado con Irbesartan BMS**

**Debe informar a su médico** en cualquiera de los siguientes casos:

- si tiene **vómitos o diarrea excesivos**
- si padece **problemas renales**
- si padece **problemas cardíacos**
- si está tomando Irbesartan BMS para la **enfermedad diabética del riñón**. En este caso, su médico puede realizar de forma regular análisis de sangre, especialmente para medir los niveles de potasio en caso de función renal deteriorada
- si **va a ser operado** (intervención quirúrgica) o **si le van a administrar anestésicos**.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Irbesartan BMS al inicio del embarazo (3 primeros meses), y

en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo, porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección Embarazo).

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Irbesartan BMS no presenta interacciones con otros medicamentos.

### **Usted puede necesitar hacerse análisis de sangre en caso de estar tomando:**

- suplementos de potasio
- sustitutos de la sal que contengan potasio
- medicamentos ahorradores de potasio (como ciertos diuréticos)
- medicamentos que contengan litio.

Si está usando un tipo de analgésicos, conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el efecto de irbesartan puede reducirse.

### **Toma de Irbesartan BMS con los alimentos y bebidas**

Irbesartan BMS se puede tomar con o sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Irbesartan BMS antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Irbesartan BMS al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

#### **Lactancia**

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Irbesartan BMS a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrar un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

#### **Conducción y uso de máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es poco probable que Irbesartan BMS modifique la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión, ocasionalmente, pueden aparecer mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas, comente con su médico antes de conducir o utilizar máquinas.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Irbesartan BMS**

**Irbesartan BMS contiene lactosa.** Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (por ejemplo lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. CÓMO TOMAR IRBESARTAN BMS**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Irbesartan BMS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

### **Método de administración**

Irbesartan BMS se administra **vía oral**. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p.e. un vaso de agua). Irbesartan BMS se puede tomar con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria todos los días a la misma hora. Es importante que continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

- **Pacientes con presión arterial elevada**

La dosis normal es 150 mg una vez al día. Posteriormente, y dependiendo de la respuesta de la presión arterial, esta dosis puede aumentarse a 300 mg una vez al día (dos comprimidos al día).

- **Pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón**

En pacientes con presión arterial alta y diabetes tipo 2, la dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la alteración renal asociada es de 300 mg una vez al día (dos comprimidos al día).

El médico puede aconsejar una dosis inferior, especialmente al inicio del tratamiento, en determinados pacientes, como los **hemodializados** o los **mayores de 75 años**.

El efecto máximo reductor de la presión arterial debe alcanzarse a las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento.

**Si toma más Irbesartan BMS del que debiera**

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

**Los niños no deben tomar Irbesartan BMS**

Irbesartan BMS no debe administrarse a niños menores de 18 años. Si un niño traga varios comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

**Si olvidó tomar Irbesartan BMS**

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Irbesartan BMS puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

No obstante algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención médica.

Al igual que sucede con medicamentos similares, en raras ocasiones se han comunicado, para pacientes tratados con Irbesartan, casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria), así como inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. Si cree que puede tener una reacción de este tipo o presenta respiración entrecortada, **deje de tomar Irbesartan BMS y acuda inmediatamente a un centro médico.**

Los efectos adversos mencionados a continuación se encuentran agrupados según su frecuencia en:

Muy frecuentes: Al menos 1 de cada 10 pacientes

Frecuentes: Al menos 1 de cada 100 pacientes y menos de 1 de cada 10 pacientes

Poco frecuentes: Al menos 1 de cada 1.000 pacientes y menos de 1 de cada 100 pacientes

Los efectos adversos comunicados en los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con Irbesartan BMS fueron:

- Muy frecuentes: si padece presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de potasio.
- Frecuentes: mareo, náuseas/vómitos, fatiga y los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de una enzima que mide la función del músculo y del corazón (enzima creatin-cinasa). En pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, mareos (especialmente al ponerse de pie), tensión baja (especialmente al ponerse de pie), dolor

muscular o de las articulaciones y disminución de los niveles de una proteína presente en las células rojas de la sangre (hemoglobina).

- Poco frecuentes: taquicardia, enrojecimiento de la piel, tos, diarrea, indigestión/acidez, disfunción sexual (alteraciones de la función sexual) y dolor en el pecho.

Desde la comercialización de Irbesartan BMS se han comunicado algunos efectos adversos, pero su frecuencia no es conocida. Estos efectos adversos observados son: dolor de cabeza, alteración del gusto, zumbido en los oídos, calambres musculares, dolor muscular y en las articulaciones, función hepática anormal, aumento de niveles de potasio en sangre, insuficiencia de la función del riñón e inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, principalmente en la zona de la piel (condición conocida como vasculitis leucocitoclástica).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE IRBESARTAN BMS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Irbesartan BMS después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Irbesartan BMS

- El principio activo es irbesartan. Cada comprimido de Irbesartan BMS 150 mg contiene 150 mg de irbesartan.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, sílice coloidal hidratada, almidón de maíz pregelatinizado y poloxamer 188.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Irbesartan BMS 150 mg son de color blanco o blanquecino, biconvexos y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2772 grabado en la otra cara.

Los comprimidos de Irbesartan BMS 150 mg se presentan en envases tipo blister de 14, 28, 56, ó 98 comprimidos. También se encuentran disponibles en envases de 56 x 1 comprimidos que contienen blisters unidos para su suministro en hospitales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Tirular de la autorización de comercialización:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

**Responsable de la fabricación**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francia

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Reino Unido

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166

F-37071 Tours Cedex 2 - Francia

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Hungría

Medicamento con autorización anulada

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

**Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

**България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Тел.: + 36 1 301 9700

**Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 420 221 016 111

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel: + 372 640 1301

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Ísland**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 370 5 2790 762

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**  
**Irbesartan BMS 300 mg comprimidos**  
Irbesartan

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Irbesartan BMS y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Irbesartan BMS
3. Cómo tomar Irbesartan BMS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Irbesartan BMS
6. Información adicional

**1. QUÉ ES IRBESARTAN BMS Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Irbesartan BMS pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. La angiotensina-II es una sustancia producida en el organismo que se fija a los receptores contrayendo los vasos sanguíneos. Esto origina un incremento de la presión arterial. Irbesartan BMS impide la fijación de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial. Irbesartan BMS enlentece el deterioro de la función renal en pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2.

Irbesartan BMS se utiliza

- para tratar la presión arterial elevada (*hipertensión esencial*)
- para proteger el riñón en pacientes con la presión arterial elevada, diabetes tipo 2 y con evidencia clínica de función del riñón alterada.

**2. ANTES DE TOMAR IRBESARTAN BMS**

**No tome Irbesartan BMS**

- si es **alérgico** (hipersensible) a irbesartan o a cualquiera de los demás componentes de Irbesartan BMS
- si está **embarazada de más de 3 meses**. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo – ver sección Embarazo)

Irbesartan BMS no debería administrarse a niños y adolescentes (menores de 18 años).

**Tenga especial cuidado con Irbesartan BMS**

**Debe informar a su médico** en cualquiera de los siguientes casos:

- si tiene **vómitos o diarrea excesivos**
- si padece **problemas renales**
- si padece **problemas cardíacos**
- si está tomando Irbesartan BMS para la **enfermedad diabética del riñón**. En este caso, su médico puede realizar de forma regular análisis de sangre, especialmente para medir los niveles de potasio en caso de función renal deteriorada
- si **va a ser operado** (intervención quirúrgica) o **si le van a administrar anestésicos**.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Irbesartan BMS al inicio del embarazo (3 primeros meses), y

en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo, porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección Embarazo).

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Irbesartan BMS no presenta interacciones con otros medicamentos.

### **Usted puede necesitar hacerse análisis de sangre en caso de estar tomando:**

- suplementos de potasio
- sustitutos de la sal que contengan potasio
- medicamentos ahorradores de potasio (como ciertos diuréticos)
- medicamentos que contengan litio.

Si está usando un tipo de analgésicos, conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el efecto de irbesartan puede reducirse.

### **Toma de Irbesartan BMS con los alimentos y bebidas**

Irbesartan BMS se puede tomar con o sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Irbesartan BMS antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Irbesartan BMS al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

#### **Lactancia**

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Irbesartan BMS a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrar un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

#### **Conducción y uso de máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es poco probable que Irbesartan BMS modifique la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión, ocasionalmente, pueden aparecer mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas, comente con su médico antes de conducir o utilizar máquinas.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Irbesartan BMS**

**Irbesartan BMS contiene lactosa.** Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (por ejemplo lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. CÓMO TOMAR IRBESARTAN BMS**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Irbesartan BMS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

### **Método de administración**

Irbesartan BMS se administra **vía oral**. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p.e. un vaso de agua). Irbesartan BMS se puede tomar con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria todos los días a la misma hora. Es importante que continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

- **Pacientes con presión arterial elevada**

La dosis normal es 150 mg una vez al día. Posteriormente, y dependiendo de la respuesta de la presión arterial, esta dosis puede aumentarse a 300 mg una vez al día.

- **Pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón**

En pacientes con presión arterial alta y diabetes tipo 2, la dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la alteración renal asociada es de 300 mg una vez al día.

El médico puede aconsejar una dosis inferior, especialmente al inicio del tratamiento, en determinados pacientes, como los **hemodializados** o los **mayores de 75 años**.

El efecto máximo reductor de la presión arterial debe alcanzarse a las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento.

**Si toma más Irbesartan BMS del que debiera**

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

**Los niños no deben tomar Irbesartan BMS**

Irbesartan BMS no debe administrarse a niños menores de 18 años. Si un niño traga varios comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

**Si olvidó tomar Irbesartan BMS**

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Irbesartan BMS puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

No obstante algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención médica.

Al igual que sucede con medicamentos similares, en raras ocasiones se han comunicado, para pacientes tratados con irbesartan, casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria), así como inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. Si cree que puede tener una reacción de este tipo o presenta respiración entrecortada, **deje de tomar Irbesartan BMS y acuda inmediatamente a un centro médico.**

Los efectos adversos mencionados a continuación se encuentran agrupados según su frecuencia en:

Muy frecuentes: Al menos 1 de cada 10 pacientes

Frecuentes: Al menos 1 de cada 100 pacientes y menos de 1 de cada 10 pacientes

Poco frecuentes: Al menos 1 de cada 1.000 pacientes y menos de 1 de cada 100 pacientes

Los efectos adversos comunicados en los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con Irbesartan BMS fueron:

- Muy frecuentes: si padece presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de potasio.
- Frecuentes: mareo, náuseas/vómitos, fatiga y los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de una enzima que mide la función del músculo y del corazón (enzima creatin-cinasa). En pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, mareos (especialmente al ponerse de pie), tensión baja (especialmente al ponerse de pie), dolor

muscular o de las articulaciones y disminución de los niveles de una proteína presente en las células rojas de la sangre (hemoglobina).

- Poco frecuentes: taquicardia, enrojecimiento de la piel, tos, diarrea, indigestión/acidez, disfunción sexual (alteraciones de la función sexual) y dolor en el pecho.

Desde la comercialización de Irbesartan BMS se han comunicado algunos efectos adversos, pero su frecuencia no es conocida. Estos efectos adversos observados son: dolor de cabeza, alteración del gusto, zumbido en los oídos, calambres musculares, dolor muscular y en las articulaciones, función hepática anormal, aumento de niveles de potasio en sangre, insuficiencia de la función del riñón e inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, principalmente en la zona de la piel (condición conocida como vasculitis leucocitoclástica).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE IRBESARTAN BMS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Irbesartan BMS después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Irbesartan BMS

- El principio activo es irbesartan. Cada comprimido de Irbesartan BMS 300 mg contiene 300 mg de irbesartan.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, sílice coloidal hidratada, almidón de maíz pregelatinizado y poloxamer 188.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Irbesartan BMS 300 mg son de color blanco o blanquecino, biconvexos y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2773 grabado en la otra cara.

Los comprimidos de Irbesartan BMS 300 mg se presentan en envases tipo blister de 14, 28, 56, ó 98 comprimidos. También se encuentran disponibles en envases de 56 x 1 comprimidos que contienen blisters unidos para su suministro en hospitales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

**Responsable de la fabricación**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francia

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Reino Unido

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166

F-37071 Tours Cedex 2 - Francia

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Hungría

Medicamento con autorización anulada

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

**Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

**България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Тел.: + 36 1 301 9700

**Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 420 221 016 111

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 372 640 1301

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Ísland**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 370 5 2790 762

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**  
**Irbesartan BMS 75 mg comprimidos recubiertos con película**  
Irbesartan

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Irbesartan BMS y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Irbesartan BMS
3. Cómo tomar Irbesartan BMS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Irbesartan BMS
6. Información adicional

**1. QUÉ ES IRBESARTAN BMS Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Irbesartan BMS pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. La angiotensina-II es una sustancia producida en el organismo que se fija a los receptores contrayendo los vasos sanguíneos. Esto origina un incremento de la presión arterial. Irbesartan BMS impide la fijación de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial. Irbesartan BMS enlentece el deterioro de la función renal en pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2.

Irbesartan BMS se utiliza

- para tratar la presión arterial elevada (*hipertensión esencial*)
- para proteger el riñón en pacientes con la presión arterial elevada, diabetes tipo 2 y con evidencia clínica de función del riñón alterada.

**2. ANTES DE TOMAR IRBESARTAN BMS**

**No tome Irbesartan BMS**

- si es **alérgico** (hipersensible) a irbesartan o a cualquiera de los demás componentes de Irbesartan BMS
- si está **embarazada de más de 3 meses**. (En cualquier caso es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo – ver sección Embarazo)

Irbesartan BMS no debería administrarse a niños y adolescentes (menores de 18 años).

**Tenga especial cuidado con Irbesartan BMS**

**Debe informar a su médico** en cualquiera de los siguientes casos:

- si tiene **vómitos o diarrea excesivos**
- si padece **problemas renales**
- si padece **problemas cardíacos**
- si está tomando Irbesartan BMS para la **enfermedad diabética del riñón**. En este caso, su médico puede realizar de forma regular análisis de sangre, especialmente para medir los niveles de potasio en caso de función renal deteriorada
- **si va a ser operado** (intervención quirúrgica) o **si le van a administrar anestésicos**.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Irbesartan BMS al inicio del embarazo (3 primeros meses), y

en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo, porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección Embarazo).

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Irbesartan BMS no presenta interacciones con otros medicamentos.

### **Usted puede necesitar hacerse análisis de sangre en caso de estar tomando:**

- suplementos de potasio
- sustitutos de la sal que contengan potasio
- medicamentos ahorradores de potasio (como ciertos diuréticos)
- medicamentos que contengan litio.

Si está usando un tipo de analgésicos, conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el efecto de irbesartan puede reducirse.

### **Toma de Irbesartan BMS con los alimentos y bebidas**

Irbesartan BMS se puede tomar con o sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Irbesartan BMS antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Irbesartan BMS al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

#### **Lactancia**

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Irbesartan BMS a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrar un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

#### **Conducción y uso de máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es poco probable que Irbesartan BMS modifique la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión, ocasionalmente, pueden aparecer mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas, comente con su médico antes de conducir o utilizar máquinas.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Irbesartan BMS**

**Irbesartan BMS contiene lactosa.** Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (por ejemplo lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. CÓMO TOMAR IRBESARTAN BMS**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Irbesartan BMS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

### **Método de administración**

Irbesartan BMS se administra **vía oral**. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p.e. un vaso de agua). Irbesartan BMS se puede tomar con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria todos los días a la misma hora. Es importante que continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

- **Pacientes con presión arterial elevada**

La dosis normal es 150 mg una vez al día (dos comprimidos al día). Posteriormente, y dependiendo de la respuesta de la presión arterial, esta dosis puede aumentarse a 300 mg una vez al día (cuatro comprimidos al día).

- **Pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón**

En pacientes con presión arterial alta y diabetes tipo 2, la dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la alteración renal asociada es de 300 mg una vez al día (cuatro comprimidos al día).

El médico puede aconsejar una dosis inferior, especialmente al inicio del tratamiento, en determinados pacientes, como los **hemodializados** o los **mayores de 75 años**.

El efecto máximo reductor de la presión arterial debe alcanzarse a las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento.

**Si toma más Irbesartan BMS del que debiera**

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

**Los niños no deben tomar Irbesartan BMS**

Irbesartan BMS no debe administrarse a niños menores de 18 años. Si un niño traga varios comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

**Si olvidó tomar Irbesartan BMS**

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Irbesartan BMS puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

No obstante algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención médica.

Al igual que sucede con medicamentos similares, en raras ocasiones se han comunicado, para pacientes tratados con Irbesartan, casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria), así como inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. Si cree que puede tener una reacción de este tipo o presenta respiración entrecortada, **deje de tomar Irbesartan BMS y acuda inmediatamente a un centro médico.**

Los efectos adversos mencionados a continuación se encuentran agrupados según su frecuencia en:

Muy frecuentes: Al menos 1 de cada 10 pacientes

Frecuentes: Al menos 1 de cada 100 pacientes y menos de 1 de cada 10 pacientes

Poco frecuentes: Al menos 1 de cada 1.000 pacientes y menos de 1 de cada 100 pacientes

Los efectos adversos comunicados en los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con Irbesartan BMS fueron:

- Muy frecuentes: si padece presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de potasio.
- Frecuentes: mareo, náuseas/vómitos, fatiga y los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de una enzima que mide la función del músculo y del corazón (enzima creatin-cinasa). En pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, mareos

(especialmente al ponerse de pie), tensión baja (especialmente al ponerse de pie), dolor muscular o de las articulaciones y disminución de los niveles de una proteína presente en las células rojas de la sangre (hemoglobina).

- Poco frecuentes: taquicardia, enrojecimiento de la piel, tos, diarrea, indigestión/acidez, disfunción sexual (alteraciones de la función sexual) y dolor en el pecho.

Desde la comercialización de Irbesartan BMS se han comunicado algunos efectos adversos, pero su frecuencia no es conocida. Estos efectos adversos observados son: dolor de cabeza, alteración del gusto, zumbido en los oídos, calambres musculares, dolor muscular y en las articulaciones, función hepática anormal, aumento de niveles de potasio en sangre, insuficiencia de la función del riñón e inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, principalmente en la zona de la piel (condición conocida como vasculitis leucocitoclástica).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE IRBESARTAN BMS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Irbesartan BMS después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Irbesartan BMS

- El principio activo es irbesartan. Cada comprimido de Irbesartan BMS 75 mg contiene 75 mg de irbesartan.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, sílice coloidal, estearato de magnesio, dióxido de titanio, macrogol 3000, cera carnauha.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Irbesartan BMS 75 mg son de color blanco o blanquecino, biconvexos y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2871 grabado en la otra cara.

Los comprimidos de Irbesartan BMS 75 mg se presentan en envases tipo blister de 14, 28, 56, 84 ó 98 comprimidos recubiertos con película. También se encuentran disponibles en envases de 56 x 1 comprimido recubierto con película que contienen blisters unidos para su suministro en hospitales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Tirular de la autorización de comercialización:**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

**Responsable de la fabricación**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francia

SANOFI SYNTHELABO LIMITED  
Edgefield Avenue - Fawdon  
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Reino Unido

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - Francia

Medicamento con autorización anulada

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

**Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

**България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Тел.: + 36 1 301 9700

**Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 420 221 016 111

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 372 640 1301

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Ísland**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 370 5 2790 762

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**  
**Irbesartan BMS 150 mg comprimidos recubiertos con película**  
Irbesartan

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Irbesartan BMS y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Irbesartan BMS
3. Cómo tomar Irbesartan BMS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Irbesartan BMS
6. Información adicional

**1. QUÉ ES IRBESARTAN BMS Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Irbesartan BMS pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. La angiotensina-II es una sustancia producida en el organismo que se fija a los receptores contrayendo los vasos sanguíneos. Esto origina un incremento de la presión arterial. Irbesartan BMS impide la fijación de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial. Irbesartan BMS enlentece el deterioro de la función renal en pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2.

Irbesartan BMS se utiliza

- para tratar la presión arterial elevada (*hipertensión esencial*)
- para proteger el riñón en pacientes con la presión arterial elevada, diabetes tipo 2 y con evidencia clínica de función del riñón alterada.

**2. ANTES DE TOMAR IRBESARTAN BMS**

**No tome Irbesartan BMS**

- si es **alérgico** (hipersensible) a irbesartan o a cualquiera de los demás componentes de Irbesartan BMS
- si está **embarazada de más de 3 meses**. (En cualquier caso es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo – ver sección Embarazo)

Irbesartan BMS no debería administrarse a niños y adolescentes (menores de 18 años).

**Tenga especial cuidado con Irbesartan BMS**

**Debe informar a su médico** en cualquiera de los siguientes casos:

- si tiene **vómitos o diarrea excesivos**
- si padece **problemas renales**
- si padece **problemas cardíacos**
- si está tomando Irbesartan BMS para la **enfermedad diabética del riñón**. En este caso, su médico puede realizar de forma regular análisis de sangre, especialmente para medir los niveles de potasio en caso de función renal deteriorada
- **si va a ser operado** (intervención quirúrgica) o **si le van a administrar anestésicos**.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Irbesartan BMS al inicio del embarazo (3 primeros meses), y

en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo, porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección Embarazo).

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Irbesartan BMS no presenta interacciones con otros medicamentos.

### **Usted puede necesitar hacerse análisis de sangre en caso de estar tomando:**

- suplementos de potasio
- sustitutos de la sal que contengan potasio
- medicamentos ahorradores de potasio (como ciertos diuréticos)
- medicamentos que contengan litio.

Si está usando un tipo de analgésicos, conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el efecto de irbesartan puede reducirse.

### **Toma de Irbesartan BMS con los alimentos y bebidas**

Irbesartan BMS se puede tomar con o sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Irbesartan BMS antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Irbesartan BMS al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

#### **Lactancia**

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Irbesartan BMS a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrar un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

#### **Conducción y uso de máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es poco probable que Irbesartan BMS modifique la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión, ocasionalmente, pueden aparecer mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas, comente con su médico antes de conducir o utilizar máquinas.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Irbesartan BMS**

**Irbesartan BMS contiene lactosa.** Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (por ejemplo lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. CÓMO TOMAR IRBESARTAN BMS**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Irbesartan BMS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

### **Método de administración**

Irbesartan BMS se administra **vía oral**. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p.e. un vaso de agua). Irbesartan BMS se puede tomar con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria todos los días a la misma hora. Es importante que continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

- **Pacientes con presión arterial elevada**

La dosis normal es 150 mg una vez al día. Posteriormente, y dependiendo de la respuesta de la presión arterial, esta dosis puede aumentarse a 300 mg una vez al día (dos comprimidos al día).

- **Pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón**

En pacientes con presión arterial alta y diabetes tipo 2, la dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la alteración renal asociada es de 300 mg una vez al día (dos comprimidos al día).

El médico puede aconsejar una dosis inferior, especialmente al inicio del tratamiento, en determinados pacientes, como los **hemodializados** o los **mayores de 75 años**.

El efecto máximo reductor de la presión arterial debe alcanzarse a las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento.

**Si toma más Irbesartan BMS del que debiera**

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

**Los niños no deben tomar Irbesartan BMS**

Irbesartan BMS no debe administrarse a niños menores de 18 años. Si un niño traga varios comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

**Si olvidó tomar Irbesartan BMS**

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Irbesartan BMS puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

No obstante algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención médica.

Al igual que sucede con medicamentos similares, en raras ocasiones se han comunicado, para pacientes tratados con irbesartan, casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria), así como inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. Si cree que puede tener una reacción de este tipo o presenta respiración entrecortada, **deje de tomar Irbesartan BMS y acuda inmediatamente a un centro médico.**

Los efectos adversos mencionados a continuación se encuentran agrupados según su frecuencia en:

Muy frecuentes: Al menos 1 de cada 10 pacientes

Frecuentes: Al menos 1 de cada 100 pacientes y menos de 1 de cada 10 pacientes

Poco frecuentes: Al menos 1 de cada 1.000 pacientes y menos de 1 de cada 100 pacientes

Los efectos adversos comunicados en los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con Irbesartan BMS fueron:

- Muy frecuentes: si padece presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de potasio.
- Frecuentes: mareo, náuseas/vómitos, fatiga y los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de una enzima que mide la función del músculo y del corazón (enzima creatin-cinasa). En pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, mareos (especialmente al ponerse de pie), tensión baja (especialmente al ponerse de pie), dolor

muscular o de las articulaciones y disminución de los niveles de una proteína presente en las células rojas de la sangre (hemoglobina).

- Poco frecuentes: taquicardia, enrojecimiento de la piel, tos, diarrea, indigestión/acidez, disfunción sexual (alteraciones de la función sexual) y dolor en el pecho.

Desde la comercialización de Irbesartan BMS se han comunicado algunos efectos adversos, pero su frecuencia no es conocida. Estos efectos adversos observados son: dolor de cabeza, alteración del gusto, zumbido en los oídos, calambres musculares, dolor muscular y en las articulaciones, función hepática anormal, aumento de niveles de potasio en sangre, insuficiencia de la función del riñón e inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, principalmente en la zona de la piel (condición conocida como vasculitis leucocitoclástica).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE IRBESARTAN BMS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Irbesartan BMS después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Irbesartan BMS

- El principio activo es irbesartan. Cada comprimido de Irbesartan BMS 150 mg contiene 150 mg de irbesartan.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, sílice coloidal, estearato de magnesio, dióxido de titanio, macrogol 3000, cera carnauba.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Irbesartan BMS 150 mg son de color blanco o blanquecino, biconvexos y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2872 grabado en la otra cara.

Los comprimidos de Irbesartan BMS 150 mg se presentan en envases tipo blister de 14, 28, 56, 84 ó 98 comprimidos recubiertos con película. También se encuentran disponibles en envases de 56 x 1 comprimido recubierto con película que contienen blisters unidos para su suministro en hospitales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

**Responsable de la fabricación**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francia

SANOFI SYNTHELABO LIMITED  
Edgefield Avenue - Fawdon  
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Reino Unido

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - Francia

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Hungría

Medicamento con autorización anulada

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

**Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

**България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Тел.: + 36 1 301 9700

**Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 420 221 016 111

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 372 640 1301

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Ísland**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 370 5 2790 762

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**  
**Irbesartan BMS 300 mg comprimidos recubiertos con película**  
Irbesartan

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Irbesartan BMS y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Irbesartan BMS
3. Cómo tomar Irbesartan BMS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Irbesartan BMS
6. Información adicional

**1. QUÉ ES IRBESARTAN BMS Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Irbesartan BMS pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. La angiotensina-II es una sustancia producida en el organismo que se fija a los receptores contrayendo los vasos sanguíneos. Esto origina un incremento de la presión arterial. Irbesartan BMS impide la fijación de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial. Irbesartan BMS enlentece el deterioro de la función renal en pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2.

Irbesartan BMS se utiliza

- para tratar la presión arterial elevada (*hipertensión esencial*)
- para proteger el riñón en pacientes con la presión arterial elevada, diabetes tipo 2 y con evidencia clínica de función del riñón alterada.

**2. ANTES DE TOMAR IRBESARTAN BMS**

**No tome Irbesartan BMS**

- si es **alérgico** (hipersensible) a irbesartan o a cualquiera de los demás componentes de Irbesartan BMS
- si está **embarazada de más de 3 meses**. (En cualquier caso es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo – ver sección Embarazo)

Irbesartan BMS no debería administrarse a niños y adolescentes (menores de 18 años).

**Tenga especial cuidado con Irbesartan BMS**

**Debe informar a su médico** en cualquiera de los siguientes casos:

- si tiene **vómitos o diarrea excesivos**
- si padece **problemas renales**
- si padece **problemas cardíacos**
- si está tomando Irbesartan BMS para la **enfermedad diabética del riñón**. En este caso, su médico puede realizar de forma regular análisis de sangre, especialmente para medir los niveles de potasio en caso de función renal deteriorada
- **si va a ser operado** (intervención quirúrgica) o **si le van a administrar anestésicos**.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Irbesartan BMS al inicio del embarazo (3 primeros meses), y

en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo, porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección Embarazo).

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Irbesartan BMS no presenta interacciones con otros medicamentos.

### **Usted puede necesitar hacerse análisis de sangre en caso de estar tomando:**

- suplementos de potasio
- sustitutos de la sal que contengan potasio
- medicamentos ahorradores de potasio (como ciertos diuréticos)
- medicamentos que contengan litio.

Si está usando un tipo de analgésicos, conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el efecto de irbesartan puede reducirse.

### **Toma de Irbesartan BMS con los alimentos y bebidas**

Irbesartan BMS se puede tomar con o sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Irbesartan BMS antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Irbesartan BMS al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

#### **Lactancia**

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Irbesartan BMS a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrar un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

#### **Conducción y uso de máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es poco probable que Irbesartan BMS modifique la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión, ocasionalmente, pueden aparecer mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas, comente con su médico antes de conducir o utilizar máquinas.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Irbesartan BMS**

**Irbesartan BMS contiene lactosa.** Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (por ejemplo lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. CÓMO TOMAR IRBESARTAN BMS**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Irbesartan BMS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

### **Método de administración**

Irbesartan BMS se administra **vía oral**. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p.e. un vaso de agua). Irbesartan BMS se puede tomar con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria todos los días a la misma hora. Es importante que continúe tomando este medicamento hasta que su médico le aconseje lo contrario.

- **Pacientes con presión arterial elevada**

La dosis normal es 150 mg una vez al día. Posteriormente, y dependiendo de la respuesta de la presión arterial, esta dosis puede aumentarse a 300 mg una vez al día.

- **Pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón**

En pacientes con presión arterial alta y diabetes tipo 2, la dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la alteración renal asociada es de 300 mg una vez al día.

El médico puede aconsejar una dosis inferior, especialmente al inicio del tratamiento, en determinados pacientes, como los **hemodializados** o los **mayores de 75 años**.

El efecto máximo reductor de la presión arterial debe alcanzarse a las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento.

**Si toma más Irbesartan BMS del que debiera**

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

**Los niños no deben tomar Irbesartan BMS**

Irbesartan BMS no debe administrarse a niños menores de 18 años. Si un niño traga varios comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

**Si olvidó tomar Irbesartan BMS**

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Irbesartan BMS puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

No obstante algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención médica.

Al igual que sucede con medicamentos similares, en raras ocasiones se han comunicado, para pacientes tratados con irbesartan, casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria), así como inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. Si cree que puede tener una reacción de este tipo o presenta respiración entrecortada, **deje de tomar Irbesartan BMS y acuda inmediatamente a un centro médico.**

Los efectos adversos mencionados a continuación se encuentran agrupados según su frecuencia en:

Muy frecuentes: Al menos 1 de cada 10 pacientes

Frecuentes: Al menos 1 de cada 100 pacientes y menos de 1 de cada 10 pacientes

Poco frecuentes: Al menos 1 de cada 1.000 pacientes y menos de 1 de cada 100 pacientes

Los efectos adversos comunicados en los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con Irbesartan BMS fueron:

- Muy frecuentes: si padece presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en los niveles de potasio.
- Frecuentes: mareo, náuseas/vómitos, fatiga y los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de una enzima que mide la función del músculo y del corazón (enzima creatin-cinasa). En pacientes con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 con alteración del riñón, mareos (especialmente al ponerse de pie), tensión baja (especialmente al ponerse de pie), dolor

muscular o de las articulaciones y disminución de los niveles de una proteína presente en las células rojas de la sangre (hemoglobina).

- Poco frecuentes: taquicardia, enrojecimiento de la piel, tos, diarrea, indigestión/acidez, disfunción sexual (alteraciones de la función sexual) y dolor en el pecho.

Desde la comercialización de Irbesartan BMS se han comunicado algunos efectos adversos, pero su frecuencia no es conocida. Estos efectos adversos observados son: dolor de cabeza, alteración del gusto, zumbido en los oídos, calambres musculares, dolor muscular y en las articulaciones, función hepática anormal, aumento de niveles de potasio en sangre, insuficiencia de la función del riñón e inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, principalmente en la zona de la piel (condición conocida como vasculitis leucocitoclástica).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE IRBESARTAN BMS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Irbesartan BMS después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Irbesartan BMS

- El principio activo es irbesartan. Cada comprimido de Irbesartan BMS 300 mg contiene 300 mg de irbesartan.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, sílice coloidal, estearato de magnesio, dióxido de titanio, macrogol 3000, cera carnauba.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Irbesartan BMS 300 mg son de color blanco o blanquecino, biconvexos y de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2873 grabado en la otra cara.

Los comprimidos de Irbesartan BMS 300 mg se presentan en envases tipo blister de 14, 28, 56, 84 ó 98 comprimidos recubiertos con película. También se encuentran disponibles en envases de 56 x 1 comprimido recubierto con película que contienen blisters unidos para su suministro en hospitales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Reino Unido

**Responsable de la fabricación**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francia

SANOFI SYNTHELABO LIMITED  
Edgefield Avenue - Fawdon  
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Reino Unido

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - Francia

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Hungría

Medicamento con autorización anulada

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

**Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

**България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Тел.: + 36 1 301 9700

**Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 420 221 016 111

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 372 640 1301

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Ísland**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 370 5 2790 762

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada