



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf: 968366644/45  
Fax: 968365940

## INFORME DE EVALUACIÓN

- Fecha de evaluación: julio de 2006

- Principio Activo: **IRBESARTAN**

- Grupo Terapéutico ATC:

- **Especialidades simples:** C09CA Antagonistas de la Angiotensina II, solos.
- **Especialidades compuestas:** C09DA Antagonistas de la Angiotensina II, con diuréticos.

**Nombre Comercial y Presentaciones:**

### ESPECIALIDADES SIMPLES<sup>1</sup>

NOMBRE COMERCIAL	CN	PRESENTACIONES	PRECIO €
APROVEL <sup>®</sup>	7535416	75 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	21.89 €
	6650912	75 MG 28 COMPRIMIDOS	21.45 €
	7536161	150 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	24.26 €
	6650837	150 MG 280 COMPRIMIDOS	23.78 €
	7536574	300 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	32.58 €
	6650752	300 MG 28 COMPRIMIDOS	31.92 €
KARVEA <sup>®</sup>	8353224	75 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	21.89 €
	6649206	75 MG 28 COMPRIMIDOS	21.45 €
	8353552	150 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	24.26 €
	6649121	150 MG 28 COMPRIMIDOS	23.78 €
	8354054	300 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	32.58 €
	6649046	300 MG 28 COMPRIMIDOS	31.92 €

### ESPECIALIDADES COMPUESTAS<sup>1</sup>

NOMBRE COMERCIAL	CN	PRESENTACIONES	PRECIO €
COAPROVEL <sup>®</sup>	7536659	150/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	24.26 €
	7303589	150/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS	23.78 €
	7542346	300/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	32.58 €
	7304241	300/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS	31.92 €
KARVEZIDE <sup>®</sup>	6502211	150/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	24.26 €
	7211594	150/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS	23.78 €
	6502228	150/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	32.58 €
	7214236	300/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS	31.92 €



### - Condiciones de dispensación<sup>1</sup>:

- **Especialidades simples:** Receta médica y aportación reducida.
- **Especialidades compuestas:** Receta médica.

- **Procedimiento de autorización:** Centralizado.

### INDICACIONES APROBADAS<sup>2</sup>

Al igual que en el resto de países occidentales, las enfermedades del aparato circulatorio tienen una enorme relevancia en España, ya que producen una elevada morbi-mortalidad, discapacidad y repercusión socioeconómica. Actualmente en España las enfermedades del aparato circulatorio constituyen la primera causa de muerte para el conjunto de la población<sup>3</sup>.

Al analizar la distribución de la mortalidad cardiovascular en las distintas comunidades autónomas (CCAA), se constatan diferencias importantes en sus tasas de mortalidad estandarizadas por edad. Se observa unas CCAA que destacan por presentar unas tasas elevadas de mortalidad cardiovascular: Andalucía, Extremadura, Comunidad Valenciana, Murcia y Baleares<sup>3</sup>.

#### Presentaciones Simples<sup>2</sup>

##### 1. Hipertensión.

Tratamiento de la hipertensión esencial.

##### 2. Nefropatía diabética.

Tratamiento de la nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión como parte de su tratamiento antihipertensivo

#### Presentaciones Compuestas (Irbesartan/Hidroclorotiazida)<sup>2</sup>

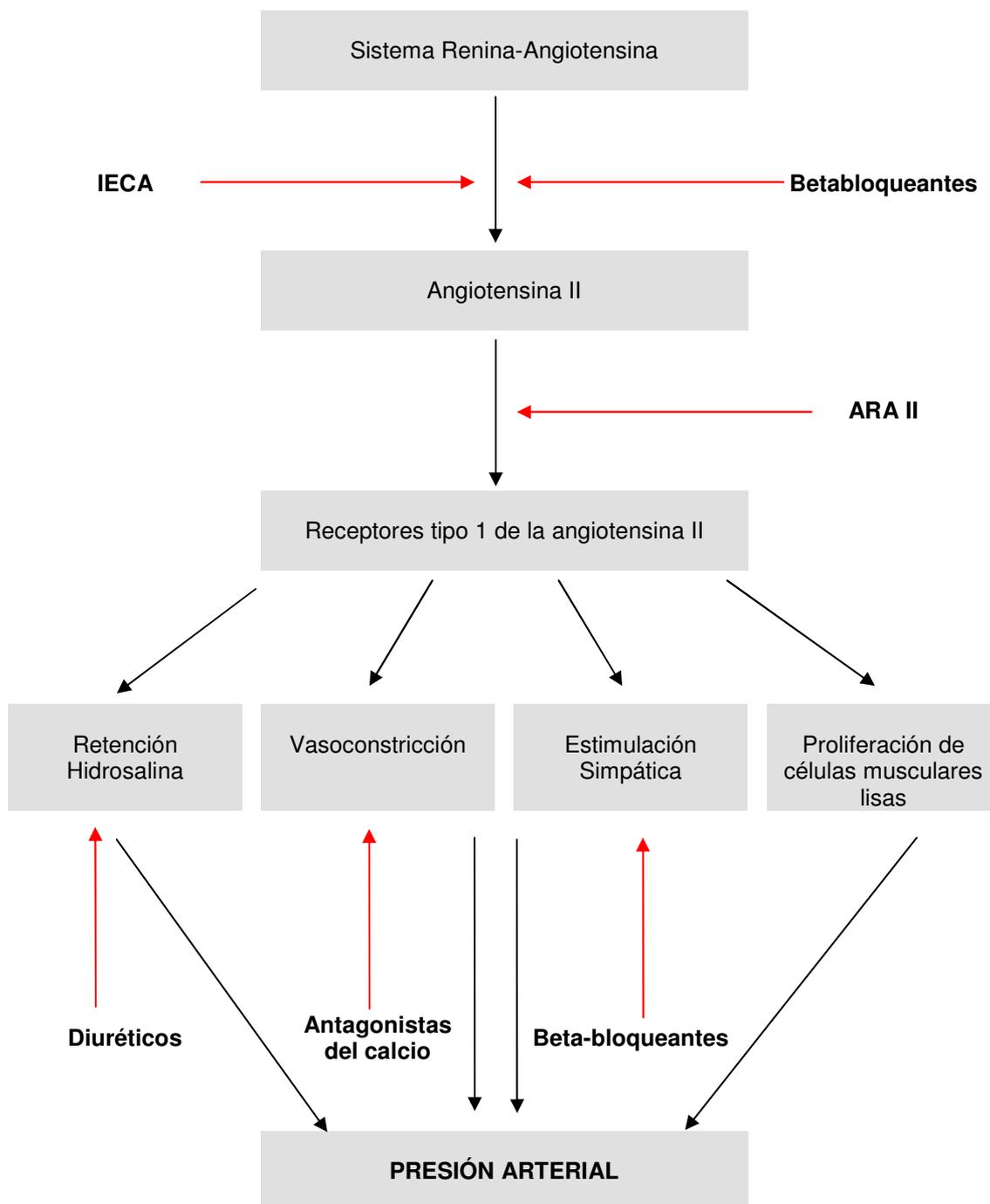
Tratamiento de la **hipertensión esencial**, en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con irbesartan o hidroclorotiazida en monoterapia.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>2</sup>

El irbesartan parece bloquear todas las acciones de las angiotensina-II mediadas por el receptor AT1, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT1) produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y disminución en la concentración plasmática de aldosterona. Los niveles séricos de potasio no se modifican significativamente a las dosis recomendadas de 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.<sup>2</sup>



### Efectos de la angiotensina II y nivel de actuación de los principales grupos de antihipertensivos<sup>3</sup>





## **FARMACOCINETICA<sup>2</sup>**

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 concentración plasmática máxima se alcanza transcurridas 1,5-2 horas de la administración oral. La fijación a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 96%, con fijación despreciable a los componentes celulares sanguíneos. Irbesartan se metaboliza en el hígado por la vía de la conjugación glucurónica y oxidación. El principal metabolito circulante es el irbesartan glucuronido (aproximadamente el 6%). Los estudios *in vitro* indican que irbesartan se oxida principalmente por el enzima del citocromo P450 CYP2C9. La vida media de eliminación terminal de irbesartan es de 11-15 horas. Irbesartan y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartan inalterado. 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%).

Irbesartan presenta una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis en el rango de dosis de 10 a 600 mg.

No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres, ni en pacientes ancianos.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>2</sup>**

### **Presentaciones Simples**

La dosis habitual inicial y de mantenimiento recomendada es de 150 mg administrados una vez al día, con o sin alimentos. Irbesartan 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, en grupos especiales.

En pacientes no adecuadamente controlados con 150 mg una vez al día, la dosis de irbesartan 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.

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.

**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.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf: 968366644/45  
Fax: 968365940

**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.

**Niños:** no se ha estudiado la eficacia y seguridad en niños.

### **Presentaciones Compuestas (Irbesartan/Hidroclorotiazida)**

Irbesartan/Hidroclorotiazida puede administrarse una vez al día, con o sin alimentos.

Puede ser recomendable la titulación de dosis con los componentes individuales (irbesartan e hidroclorotiazida).

Se puede considerar el cambio directo de la monoterapia a las combinaciones fijas, cuando desde el punto de vista clínico se considere apropiado:

-Irbesartan/Hidroclorotiazida 150/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente con irbesartan o hidroclorotiazida en monoterapia.

-Irbesartan/Hidroclorotiazida 300/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con irbesartan 300 mg o con Irbesartan/Hidroclorotiazida 150/12,5 mg.

Cuando sea necesario, puede administrarse junto con otro medicamento antihipertensivo.

**Insuficiencia renal:** en pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min) no se recomienda utilizar Irbesartan/Hidroclorotiazida, debido al componente hidroclorotiazida. En esta población de pacientes es preferible administrar diuréticos del asa en lugar de diuréticos tiazídicos. No es preciso realizar un ajuste de dosis en aquellos pacientes con insuficiencia renal cuyo aclaramiento de creatinina sea  $\geq 30$  ml/min.

**Insuficiencia hepática:** no está indicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática. No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función hepática de leve a moderada.

**Pacientes ancianos:** no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes ancianos.

**Niños:** no se ha establecido la eficacia y seguridad en niños ( $< 18$  años).



## **CONTRAINDICACIONES<sup>2</sup>**

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes o en las presentaciones compuestas a otros fármacos derivados de la sulfonamida, como es la hidroclorotiazida.
- Durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. Como medida de precaución, es preferible no administrar irbesartan durante el primer trimestre del embarazo. El tratamiento deberá cambiarse a una terapia alternativa adecuada en las pacientes que tengan intención de quedarse embarazadas. Si se diagnostica un embarazo, irbesartan deberá interrumpirse tan pronto como sea posible y, si de manera inadvertida, se ha administrado el tratamiento durante un período prolongado, se deberán controlar mediante ecografía los parámetros craneales y renales.

**Categoría FDA<sup>5</sup>: Segundo y tercer trimestre: Categoría D**

- Durante la lactancia. Se desconoce si irbesartan se excreta en la leche humana.

Las siguientes contraindicaciones están relacionadas con la hidroclorotiazida:

- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min),
- hipotasemia refractaria, hipercalcemia,
- insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO<sup>2</sup>**

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

**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, 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 se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de experiencia con la administración de irbesartan en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

En uso de presentaciones compuestas puede producirse uremia asociada a la utilización de diuréticos tiazídicos. Se recomienda realizar controles periódicos de los niveles de ácido úrico.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf: 968366644/45  
Fax: 968365940

**Hiperkalemia:** como con otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento con irbesartan, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debida a nefropatía diabética y/o insuficiencia cardiaca. En pacientes de riesgo se recomienda un control estrecho del potasio sérico.

**Litio:** no se recomienda la combinación de litio e irbesartan.

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

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

**Generales:** en pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej: pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de 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.

No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa.

En caso de empleo de las presentaciones compuestas hay que tener en cuenta las posibles advertencias y precauciones de la hidroclorotiazida (tiazidas).

## **INTERACCIONES<sup>2</sup>**

**Diuréticos y otros agentes antihipertensivos:** otros agentes antihipertensivos pueden potenciar los efectos hipotensores de irbesartan; sin embargo no se han observado interacciones al administrarlo 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



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf: 968366644/45  
Fax: 968365940

de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con irbesartan.

**Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio:** dado que los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden producir hiperkalemia, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de 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) no se recomienda.

En las presentaciones compuestas, el efecto deplecionante de potasio de la hidroclorotiazida es atenuado por el efecto ahorrador de potasio de irbesartan.

Se recomienda la monitorización del potasio sérico en pacientes de riesgo y en aquellos en los que se administren fármacos que puedan verse afectados por alteraciones en estos niveles.

**Antiinflamatorios no esteroideos:** cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (como, inhibidores COX-2, ácido acetil salicílico y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo. 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:** 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.

En caso de empleo de las presentaciones compuestas hay que tener en cuenta las posibles interacciones de la hidroclorotiazida (tiazida).

## **EFICACIA CLÍNICA**

### **Hipertensión**

Irbesartan reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardiaca. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente para dosis únicas diarias, con tendencia a alcanzar una meseta a dosis por encima de 300 mg. 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



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf: 968366644/45  
Fax: 968365940

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.

El efecto reductor de la presión arterial con irbesartan 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 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<sup>2</sup>.

En los distintos estudios que se han realizado para medir la eficacia de irbesartan, la comparación se ha hecho frente a placebo o con otros antihipertensivos (ARA-II, bloqueantes del calcio, IECA). Como conclusión de todos ellos se puede decir que irbesartan es eficaz en el control de la HTA<sup>3-9</sup>, incluidas las presentaciones con hidroclorotiazida, pero en general no ha demostrado ser más eficaz que otros medicamentos antihipertensivos.

En los distintos estudios frente a placebo se encuentran diferencias significativas a favor de irbesartan tanto en la presión sanguínea sistólica como diastólica, con la dosificación de 150 mg/día como dosis recomendada de inicio.<sup>9</sup>

En varios estudios en los que se comparaba irbesartan con atenolol, enalapril y amlodipino se demuestra: que irbesartan a dosis de 75 y 150 mg tiene una eficacia comparable a atenolol a dosis de 50 y 100 mg.; que irbesartan a dosis de 150 y 300 mg tiene una eficacia comparable a enalapril 20 y 40 mg en pacientes con hipertensión ligera, moderada e incluso grave. Para pacientes ancianos la respuesta en la presión sanguínea es similar para amlodipino 5 mg e irbesartan 150 mg, mientras que amlodipino 10 mg es más efectivo que irbesartan 150 mg.<sup>9</sup>

En el estudio "Comparison of monotherapy with irbesartan 150 mg or amlodipine 5 mg for treatment of mild-to-moderate hipertensión" se compara la eficacia de los dos medicamentos a esas dosis en pacientes con una presión sistólica entre 95 y 110 mmHg. El estudio es multicéntrico, aleatorio y a doble ciego a 181 individuos no afro-americanos entre 18 y 65 años de edad. Se realizó un seguimiento durante cuatro semanas. La conclusión del mismo es que el irbesartan es comparable en eficacia al amlodipino para ese tipo de pacientes.<sup>4</sup>



En el estudio “use of 24- hour blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan and irbesartan” se hace un seguimiento durante doce semanas (cuatro semanas a ciego simple de una fase previa de placebo y ocho a doble ciego de tratamiento activo) a un número no determinado de individuos, en el resumen de PubMed, de pacientes que se distribuyen aleatoriamente en grupos paralelos. Como conclusión el olmesartan da mejores resultados en el descenso de la tensión arterial aunque no hay diferencias estadísticamente significativas entre irbesartan y olmesartan mientras que olmesartan es significativamente más efectivo que losartan o valsartan.<sup>6</sup>

En el estudio MAPAVEL el objetivo es comparar la reducción de la presión sanguínea en 24 horas evaluado por monitorización de la presión sanguínea ambulatoria en pacientes con hipertensión esencial leve o moderada tratada con irbesartan o enalapril. El estudio es multicéntrico, aleatorio, a doble ciego en pacientes con medidas de tensión diastólica entre 90-109 mmHg o sistólica entre 140-179 mmHg. Un total de 238 pacientes fueron seguidos 115 con irbesartan y 123 con enalapril, siendo la reducción de la presión sanguínea similar en ambos grupos. El tratamiento comenzaba con 150 mg/día de irbesartan o 10 mg/día de enalapril y en los casos en los que la presión sanguínea no se controlaba se aumentaba a 300mg/día en el caso del irbesartan o a 20 mg/día en el caso del enalapril. Como conclusión el irbesartan a las dosis estudiadas es tan efectivo en la disminución de la presión sanguínea como enalapril.

### **Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión**

El estudio 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, amlodipino y placebo. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 2,6 años) de irbesartan sobre la progresión de la nefropatía y todas las causas de mortalidad en 1715 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, proteinuria  $\geq$  900 mg/día y creatinina sérica comprendida entre 1,0-3,0 mg/dl. El porcentaje de pacientes que alcanzó el objetivo del estudio 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.<sup>2, 10</sup>

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 en el que se administró irbesartan a dosis de 150 o 300 mg 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 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 entretamiento 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 (34%) que en el grupo placebo (21%).<sup>2, 10</sup>

## **SEGURIDAD**<sup>9,2</sup>

Los efectos secundarios más frecuentes (observados entre 1 y 10 pacientes de cada 100) son mareo, náuseas, vómitos, cansancio o hipotensión ortostática (disminución de la presión arterial al ponerse de pie) y dolor musculoesquelético (articular). También se han notificado aumentos de la creatina-cinasa (enzima que se encuentra en los músculos)<sup>14</sup>

### **1.- Presentaciones simples (irbesartan)**

#### **a.- Hipertensión**

##### **-Estudios en monoterapia**

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 los grupos placebo (56,5%).

Los **efectos adversos mas comunes** en pacientes tratados con irbesartan son dolor de cabeza (12,3%), infección respiratoria alta (8,5%), dolor musculoesquelético (6,6%), mareo (4,9%) y fatiga (4,3%). Estos eventos ocurren con una incidencia similar en el grupo placebo excepto el dolor de cabeza, que ocurre con mas frecuencia en sujetos que reciben placebo (16.7%). La incidencia de la hipotensión y la hipotensión ortostática es de 0.4% en sujetos tratados con irbesartan y de 0.2% en los tratados con placebo.

La incidencia global de los **efectos adversos graves** son del 1.0% en sujetos tratados con irbesartan y 1.9% in los tratados con placebo. Los eventos graves ocurren mas comúnmente en el sistema cardiovascular (0.2% en sujetos que reciben irbesartan y 1.6% en los que reciben placebo). El único efecto adverso serio que



ocurre en más de un sujeto tratado con irbesartan es el infarto de miocardio descrito en 2 (0.1%) sujetos tratados con irbesartan y en 1 (0.2%) con placebo.

Aparecen también otras **reacciones adversas** que son clasificadas como **poco frecuentes** ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): taquicardia, rubor, tos, diarrea, dispepsia/pirosis, disfunción sexual, dolor abdominal.

Las incidencias más destacadas en anomalías de laboratorio son similares entre los grupos tratados con irbesartan y placebo.

### - Estudios con control activo

La incidencia de efectos adversos es similar entre los sujetos que reciben irbesartan en monoterapia (60%) y control activo (62.7%). El **efecto adverso más común** en sujetos que reciben irbesartan es dolor de cabeza (10.6%), fatiga (7.1%), mareos (5.9%), e infección respiratoria alta (5.9%). No hay diferencias significativas en la incidencia de estos efectos entre los grupos de tratamiento. Cuando vemos cada grupo por separado, los efectos adversos ocurren más frecuentemente en los grupos del atenolol y amlodipino que en el grupo del irbesartan. No ocurre así en el grupo del enalapril, donde los sujetos tratados con irbesartan experimentan ligeramente una mayor incidencia de efectos adversos que el grupo del enalapril. Sin embargo, en sujetos con una hipertensión severa, la incidencia de efectos adversos es en todo caso, considerada menor en el grupo de irbesartan.

Las incidencias de **efectos adversos graves** es 4.7% en el grupo con irbesartan y 3.2% en el grupo del control activo. Los efectos adversos graves ocurridos en el sistema renal/genitourinario son los más comunes (1.4% en sujetos que reciben irbesartan y 0.8% en sujetos que reciben placebo).

La incidencia más destacada de anomalías de laboratorio es similar entre los grupos en estudio.

Además, desde la **comercialización** de irbesartan, también se han comunicado las siguientes reacciones adversas:

- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): reacciones de hipersensibilidad como rash, urticaria y angioedema.
- Muy raras ( $< 1/10.000$ ): astenia, diarrea, mareos, dispepsia, cefalea, hiperkalemia, mialgia (en algunos casos se han asociado con niveles plasmáticos elevados de creatina-cinasa), náuseas, taquicardia, artralgia, tinnitus, hepatitis, anomalías en la función hepática, calambres musculares, insuficiencia renal incluyendo casos aislados de fallo renal en pacientes de riesgo, vasculitis leucocitoclástica.

Los casos de tos con irbesartan, son clasificados como muy raros.

El **abandono** debido a los efectos adversos clínicos o de laboratorio fue menos frecuente en el grupo tratado con irbesartan del (3.3%) que en el grupo placebo (4.5%). Los eventos más comunes al retirar la droga en estudio son dolor de cabeza (0.6%), mareo (0.3%) y dolor general en el pecho (0.3%). Murió un sujeto que recibía irbesartan a causa de una parada cardiorrespiratoria e infarto de miocardio.



**Sobredosis:** la experiencia en adultos expuestos a dosis de hasta 900 mg/día durante 8 semanas no reveló toxicidad. Los signos más probables de sobredosificación son hipotensión y taquicardia; también tras una sobredosificación podría presentarse bradicardia. No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosificación con irbesartan.

### **b.- Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía:**

Además de las reacciones adversas mencionadas en el apartado hipertensión, encontramos según los estudios IDNT e IRMA 2:

1. 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 pero fue superior al grupo placebo.
2. En los pacientes diabéticos hipertensos con proteinuria franca e insuficiencia renal crónica, se observaron las siguientes reacciones adversas en > 2% (frecuentes) de los pacientes que fueron superiores al grupo placebo: mareo ortostático, hipotensión ortostática, dolor musculoesquelético.
3. Se observó hiperkalemia más frecuentemente en los pacientes diabéticos tratados con irbesartan que en el grupo placebo.
  - a. En pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, apareció hiperkalemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) en el 29,4% (muy frecuentes) de los pacientes tratados con 300 mg de irbesartan y en el 22% de los pacientes del grupo placebo.
  - b. En pacientes diabéticos hipertensos con proteinuria franca e insuficiencia renal crónica, apareció hiperkalemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) en el 46,3% (muy frecuentes) de los pacientes tratados con irbesartan y en el 26,3% de los pacientes del grupo placebo.
4. Se ha observado un descenso de los niveles de hemoglobina, que no fue clínicamente significativo, en el 1,7% (frecuentes) de los pacientes hipertensos con neuropatía avanzada tratados con irbesartan.

## **2.- Presentaciones compuestas: (irbesartan/hidroclorotiazida)**

En ensayos clínicos controlados frente a placebo realizados en pacientes hipertensos, la frecuencia global de efectos adversos no fue diferente entre los grupos de estudio: 59.1% en sujetos tratados con irbesartan/hidroclorotiazida, 58.2% en hidroclorotiazida en monoterapia, 56% en el grupo de irbesartan en monoterapia y 53.4% en el grupo placebo. La incidencia de efectos adversos no se relacionó con el sexo, la edad, la raza o la dosis dentro del rango de dosis recomendado.

Los **efectos adversos más comunes** en sujetos que reciben irbesartan/hidroclorotiazida es el dolor de cabeza (11%), mareo (7.6%), fatiga (6.5%), dolor musculoesquelético (6.5%) y infección respiratoria alta (5.6%). Estos eventos ocurren con una incidencia similar en el grupo placebo, excepto el dolor de cabeza, que ocurre mas frecuentemente en sujetos que reciben placebo (16.1%), y fatiga, que tiene una incidencia significativamente inferior en el grupo placebo (3%). La incidencia de nauseas/vómitos y fatiga es también significativamente mayor en pacientes tratados con irbesartan/hidroclorotiazida que en el grupo placebo. La incidencia de hipotensión ortostática/mareo es 1.6% en sujetos que reciben irbesartan/hidroclorotiazida, 1% con monoterapia de irbesartan, 0.8% en sujetos que reciben hidroclorotiazida en monoterapia y 0.4% en sujetos que reciben placebo.



La incidencia de los **efectos adversos graves** es similar entre los grupos en estudio: 1.3% en sujetos tratados con irbesartan/hidroclorotiazida, 1.2% en el grupo con irbesartan en monoterapia, 1.8% en monoterapia con hidroclorotiazida y 0.4% en el grupo placebo.

Los pacientes tratados con irbesartan/hidroclorotiazida presentaron cambios en los parámetros de laboratorio que en raras ocasiones fueron clínicamente significativos. Fueron así frecuentes un incremento de BUN, creatinina y creatinina y poco frecuentes el descenso de los niveles séricos de sodio y potasio.

Los **abandonos** debido a los efectos adversos clínicos o de laboratorio son significativamente menos frecuentes en el grupo tratado con irbesartan/hidroclorotiazida (3.6%) que en el grupo placebo (6.8%). Los efectos más comunes al retirar irbesartan/hidroclorotiazida son dolor de cabeza (0.7%) y mareo (0.7%). Un sujeto que recibía irbesartan/hidroclorotiazida, murió durante un estudio de doble ciego, a causa de un infarto de miocardio.

**Sobredosis:** no se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis por irbesartan/hidroclorotiazida. El paciente debe ser monitorizado y debe administrarse el tratamiento sintomático y de soporte.

Las manifestaciones más probables por sobredosificación con irbesartan son hipotensión y taquicardia; también podría aparecer bradicardia. La sobredosificación por hidroclorotiazida está relacionada con la depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación a consecuencia de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de sobredosificación son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o acentuar las arritmias cardíacas asociadas con la utilización concomitante de glucósidos digitálicos o de determinados fármacos antiarrítmicos.

**Tos:** La incidencia de tos fue baja (0-4,5% dependiendo de los estudios) y ocurrió de forma similar en pacientes tratados con placebo, irbesartan e irbesartan/hidroclorotiazida (CPMP, 2000).

En el estudio de Mimran y colaboradores (1998) la tos apareció en el 10% de pacientes tratados con irbesartan y en el 17% de los tratados con enalapril (diferencia no significativa (Markham y cols, 2000). En el estudio de Larochelle y colaboradores (1997) la tos fue significativamente más frecuente en los pacientes tratados con enalapril que en los tratados con irbesartan (13,1 vs 2,5%). Sin embargo, en este estudio solo el 9 y el 7% de los pacientes tratados con irbesartan y enalapril acabaron el estudio (12 semanas) en monoterapia (Larochelle y cols, 1997).

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

En base a los resultados del estudio ALLHAT, (estudio publicado a finales del 2002 y que constituyó el mayor estudio realizado en hipertensos sobre la prevención del ataque cardíaco con un tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante, que compara la eficacia de un diurético tiazídico a dosis bajas frente a un IECA, un calcio antagonista y un alfabloqueante) sigue vigente la recomendación de utilizar los diuréticos tiazídicos como primera opción en el tratamiento de las HTA no complicada, al tratarse de los fármacos antihipertensivos de los que se dispone de mayor y mejor



respaldo de evidencias. Puesto que de momento no existen comparaciones directas frente a diuréticos o IECA, con el fin de lograr una mayor eficiencia en el tratamiento de la HTA, se deberían reservar los ARA-II para aquellos pacientes en los que el tratamiento de elección fuera un IECA (pacientes diabéticos o con disfunción ventricular izquierda) y no toleran éstos por la tos<sup>11-13</sup>.

Los estudios existentes para el tratamiento de la nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión, demuestran la eficacia del irbesartan frente a placebo o el amlodipino. Sin embargo, la ausencia de comparaciones directas con IECA hace que no podamos afirmar que sean tan buenos como los IECA en atenuar algunas de las complicaciones derivadas de la diabetes, y que los IECA sigan siendo de elección.<sup>12</sup>

## **CONCLUSIONES**

En hipertensión arterial, no hay evidencias concluyentes de que irbesartan sean más eficaz que otros antihipertensivos. Por lo que se deben de reservar para los casos en que los IECA no sean tolerados por los pacientes, además la relación eficacia-coste, apoya que irbesartan debería ser utilizado sólo como alternativa a los IECA, en casos de intolerancia.

A falta de ensayos clínicos en pacientes con neuropatía diabética comparando irbesartan con IECA, se deben de emplear los IECA en diabetes tipo 1 y en diabetes tipo 2 con microalbuminuria. En diabetes tipo 2 con proteinuria franca, emplear irbesartan o losartan.<sup>11</sup>

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. BBDD Colección Consejo Plus, 2006
2. Fichas Técnicas , EMEA.
3. Ribeiro AB, Gavras H. Angiotensin II antagonists: clinical experience in the treatment of hypertension, prevention of cardiovascular outcomes and renal protection in diabetic nephropathy and proteinuria. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; 50(2): 327-33.
4. Neutel JM, Germino FW, Smith D. Comparison of monotherapy with irbesartan 150 mg or amlodipine 5 mg for treatment of mild-to-moderate hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005; 6(2): 84-9.
5. Oparil S, Silfani TN, Walker JF. Role of angiotensin receptor blockers as monotherapy in reaching blood pressure goals. *Am J Hypertens.* 2005; 18(2 Pt 1): 287-94.
6. Smith DH, Dubiel R, Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005; 5(1): 41-50.
7. Waeber B, Burnier M. AT1-receptor antagonism in hypertension: what has been learned with irbesartan? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2003; 1(1): 23-33.
8. Coca A, Calvo C, García-Puig J, Gil-Extremera B, Aguilera MT, de la Sierra A, Martín-Hidalgo A, Marín R. A multicenter, randomized, double-blind comparison of the efficacy and safety of irbesartan and enalapril in adults with mild to



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf: 968366644/45  
Fax: 968365940

- moderate essential hypertension, as assessed by ambulatory blood pressure monitoring: the MAPAVEL Study (Monitorización Ambulatoria Presión Arterial APROVEL). Clin Ther. 2002; 24 (1): 126-38.
9. SCIENTIFIC DISCUSSION. EMEA. 2004
  10. DRUGDEX Evaluations Micromedex Conectado el 17/07/2006
  11. ARA II: Más estudios ¿Cambian las evidencias? INFAC Información Farmacoterapéutica de la Comarca. 2006; 14 (1): 1-5.
  12. El estudio ALLHAT: consecuencias sobre el tratamiento de la hipertensión. Boletín Terapéutico Andaluz. 2004; 20 (2): 5-8.
  13. López A. Últimas evidencias de los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II): Mucho ruido y pocas nueces. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2004; 12 (3): 19-26.
  14. Informe público europeo de Evaluación (EPAR) sobre Aprovel (EMEA, 2006)