

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Regulaten Plus 600 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 600 mg de eprosartán (como mesilato de eprosartán dihidrato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 41,14 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos blanco-amarillentos, con forma de cápsula.

Los comprimidos tienen la inscripción “5147” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial. Regulaten plus está indicado en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con eprosartán en monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de un comprimido de Regulaten Plus una vez al día, que deberá tomarse por la mañana. Puede considerarse el cambio de la monoterapia con eprosartán a la asociación fija después de 8 semanas de estabilización de la presión arterial.

Regulaten Plus se puede tomar con o sin alimento.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en personas de edad avanzada, aunque la información disponible para este grupo de población es limitada.

Población pediátrica

Debido a que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños, no se recomienda el tratamiento con Regulaten plus en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia hepática

El tratamiento con Regulaten Plus no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, debido a que actualmente sólo se dispone de experiencia limitada con mesilato de eprosartán en este grupo de pacientes. Regulaten Plus está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min), no se requiere ajuste de la dosis. Regulaten Plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a eprosartán, derivados de la sulfonamida (como hidroclorotiazida) o a alguno de los excipientes, incluidos en la sección 6.1.

Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

Insuficiencia hepática grave.

Colestasis y trastornos de obstrucción biliar.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Enfermedad renovascular bilateral hemodinámicamente significativa o estenosis grave de un solo riñón funcional.

Hipopotasemia resistente al tratamiento o hipercalcemia.

Hiponatremia refractaria.

Hiperuricemia/gota sintomáticos.

El uso concomitante de Regulaten plus con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con antecedentes de alergias, incluyendo hipersensibilidad a sustancias derivadas de sulfonamida.

Pacientes con riesgo de insuficiencia renal

En algunos pacientes cuya función renal es dependiente de la actividad inherente continuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., en pacientes con insuficiencia cardíaca grave [clasificación NYHA (New York Heart Association) clase IV], con estenosis arterial renal bilateral o estenosis arterial renal de un riñón solitario), tienen riesgo de desarrollar oliguria y/o azotemia progresiva y, raramente, fallo renal agudo durante la terapia con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Es más probable que estos eventos ocurran en pacientes tratados de forma concomitante con un diurético. No se dispone de experiencia terapéutica adecuada con los bloqueantes del receptor de angiotensina II como eprosartán, para determinar si existe un riesgo similar de desarrollar un compromiso de la función renal en estos pacientes susceptibles. Debe monitorizarse estrechamente la función renal porque existe un aumento del riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal en estos pacientes.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando se utiliza eprosartán más hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal, deben examinarse antes del inicio del tratamiento con estos medicamentos la función renal, el potasio sérico y el ácido úrico y a intervalos mientras dure el tratamiento. Si se observa un empeoramiento de la función renal durante la terapia, debe reevaluarse el tratamiento con eprosartán más hidroclorotiazida (ver sección 4.3). Puede aparecer azotemia asociada a la hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal.

No existe experiencia con este medicamento en pacientes con trasplante renal.

Insuficiencia hepática

Cuando se utiliza eprosartán en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, debe tenerse especial precaución debido al hecho de que hay una experiencia limitada en esta población.

Hidroclorotiazida debe utilizarse únicamente con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada ya que puede causar colestasis intrahepática. Las alteraciones de fluidos y del equilibrio electrolítico pueden precipitar un coma hepático.

Alteraciones metabólicas y endocrinas

Hidroclorotiazida puede alterar la tolerancia a la glucosa y esto puede requerir un ajuste de la dosis de la medicación antidiabética (ver sección 4.5). La diabetes mellitus latente puede llegar a manifestarse durante el tratamiento con este medicamento. A dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida sólo se observaron efectos adversos metabólicos y endocrinos leves (aumento de colesterol y triglicéridos séricos).

Desequilibrio de electrolitos

Hidroclorotiazida puede causar un desequilibrio de fluidos o electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

Como para cualquier paciente que reciba tratamiento con diuréticos, debe considerarse la determinación periódica de los electrolitos séricos. Los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contengan potasio (p.ej. medicamentos que contengan heparina o trimetoprima) pueden producir elevaciones de potasio y deben ser coadministrados cuidadosamente con eprosartán + hidroclorotiazida (ver sección 4.5).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, dando como resultado un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria aguda o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de la disminución de la agudeza visual o dolor ocular y por lo general se producen en cuestión de horas a semanas del inicio del tratamiento. Si no hay tratamiento del glaucoma agudo de ángulo cerrado puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión intraocular se pueden considerar otros tratamientos médicos o quirúrgicos. Los factores de riesgo para el desarrollo del glaucoma de ángulo cerrado agudo pueden incluir antecedentes de alergia a sulfonamida o a la penicilina.

Hipotensión

Puede aparecer hipotensión sintomática en pacientes con depleción grave de sodio o de volumen, por ejemplo, como resultado de las altas dosis de diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. La depleción de sodio y/o de volumen debe corregirse antes del tratamiento con este medicamento.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como ocurre con otros vasodilatadores, debe ser utilizado con precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no reaccionan suficientemente a los antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con este medicamento.

Enfermedad cardíaca coronaria

En este momento, hay una experiencia limitada en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre

unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar este medicamento y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Embarazo

Durante el embarazo no debe iniciarse terapia con bloqueantes de los receptores de la Angiotensina II. A menos que se considere esencial una terapia continuada con bloqueantes de receptores de la Angiotensina II, las pacientes que estén planeando un embarazo deben cambiarse a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su empleo en el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con bloqueantes de los receptores de la Angiotensina II debe ser interrumpido inmediatamente, y si fuera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Otras advertencias y precauciones

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Hidroclorotiazida puede producir un resultado positivo en las pruebas de dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones potenciales relacionadas tanto con el eprosartán como con la hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado

Litio:

Se han observado incrementos reversibles en las concentraciones de litio sérico y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina y, en raras ocasiones, con bloqueantes del receptor de angiotensina II. Además las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio y, consecuentemente, el riesgo de toxicidad del litio se puede incrementar. Por lo tanto, no se recomienda la utilización conjunta de este medicamento y litio (ver sección 4.4). Si es necesario administrarlos conjuntamente, se recomienda monitorizar estrechamente los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución

Baclofeno:

Se puede producir una potenciación del efecto antihipertensivo.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:

Al igual que con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de los bloqueantes del receptor de angiotensina II y AINE puede conducir a un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo y a un incremento de los niveles séricos de potasio, especialmente en pacientes con una funcionalidad renal deteriorada con anterioridad. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes se deben hidratar convenientemente y se considerará la monitorización de la función renal, tanto al inicio del tratamiento

concomitante como posteriormente de forma periódica. El uso concomitante de losartan con el AINE indometacina condujo a una disminución en la eficacia de los bloqueantes del receptor de la angiotensina II, un efecto de clase puede no se puede excluir.

A tenerse en cuenta con el uso concomitante

Amifostina:

Puede producirse una potenciación del efecto antihipertensivo.

Otros antihipertensivos:

El efecto de disminución de la presión arterial de este medicamento puede verse incrementado por el uso concomitante con otros medicamentos antihipertensivos.

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:

Se puede producir una potenciación de la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con el eprosartán:

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan los niveles de potasio:

Basándonos en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que pueden incrementar los niveles de potasio sérico (p. ej. heparina, inhibidores de la ECA, trimetoprim) puede producir un incremento del potasio sérico. En caso de que se tenga que prescribir un medicamento que afecte los niveles de potasio en asociación con este medicamento, se aconseja la monitorización de los niveles plasmáticos de potasio (ver sección 4.4).

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan los niveles de potasio:

El efecto de disminución de potasio que produce hidroclorotiazida puede potenciarse por la administración simultánea de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (p. ej. otros diuréticos caluréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por tanto, no se recomienda este uso concomitante (ver sección 4.4).

Uso concomitante con precaución

Sales de calcio y vitamina D:

Como resultado de una excreción disminuida, los diuréticos tiazídicos pueden provocar un incremento del calcio sérico. En caso de que sea necesaria la prescripción de suplementos de calcio o de medicamentos ahorradores de calcio (p. ej., tratamiento con vitamina D), se deben monitorizar estrechamente los niveles séricos de calcio y se debe ajustar debidamente la dosis de calcio.

Resinas colestiramina y colestipol:

La absorción de hidroclorotiazida se afecta en presencia de resinas de intercambio aniónico, tales como colestiramina y colestipol. Sin embargo, la interacción se puede minimizar mediante la toma controlada de HCT y resina, de forma que HCT se tome al menos 4 horas antes o 4 a 6 horas después de las resinas.

Glicósidos digitálicos:

La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducidas por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio sérico:

Se recomienda una monitorización periódica del potasio sérico y del ECG cuando se administra este medicamento con medicamentos que se ven afectados por las alteraciones del potasio sérico (p. ej. glicósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes medicamentos inductores de “torsades de pointes” (taquicardia ventricular) (los cuales incluyen algunos antiarrítmicos), ya que la hipopotasemia es un factor que predispone a “torsades de pointes” (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de Clase Ia (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos de Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (p. ej., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Otros (p. ej., bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV)

Relajantes no despolarizantes del músculo esquelético (p. ej., tubocurarina):

Hidroclorotiazida puede incrementar los efectos de los relajantes no despolarizantes del músculo esquelético.

Anticolinérgicos (p. ej., atropina, biperideno):

Incrementan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos por disminución de la motilidad gastrointestinal y la prolongación del vaciado gástrico.

Antidiabéticos (orales e insulina):

El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético (ver sección 4.4).

Metformina:

Metformina se debe utilizar con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducido por un posible fallo funcional del riñón ligado al uso de hidroclorotiazida.

Beta-bloqueantes y diazóxido:

El efecto hiperglicémico de los beta-bloqueantes y el diazóxido puede verse incrementado por las tiazidas.

Aminas presoras (p. ej., noradrenalina):

El efecto presor de las aminas puede disminuir.

Medicamentos para el tratamiento de la gota (probenecida, sulfinpirazona y alopurinol):

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, debido a que la hidroclorotiazida puede provocar un aumento del ácido úrico sérico. Puede ser necesario incrementar la dosis de probenecida o de sulfinpirazona. La administración conjunta de una tiazida puede incrementar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Amantadina:

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos debidos a la amantadina.

Sustancias citotóxicas (p. ej., ciclofosfamida, metotrexato):

Las tiazidas pueden disminuir la excreción renal de las sustancias citotóxicas y aumentar sus efectos mielosupresores.

Tetraciclinas:

La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas incrementa el riesgo de un aumento en la urea inducido por las tetraciclinas. Dicha interacción no es probablemente aplicable a la doxiciclina.

Medicamentos reductores de la concentración sérica de sodio:

El efecto hiponatrémico de HCT se puede intensificar por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en la administración a largo plazo de estos medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA-II):

No se recomienda el uso de eprosartán durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de eprosartán está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica del riesgo de teratogenicidad, tras la exposición de los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo, no ha sido conclusiva; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos controlados del riesgo con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, puede haber riesgos similares a esta clase de medicamentos. A menos que la terapia continuada de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II se considere esencial, las pacientes que planean quedar embarazadas deberían cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo con un perfil de seguridad establecido para uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica el embarazo, debe cesar el tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II inmediatamente, y, si se considera necesario, debería iniciarse una terapia alternativa.

La exposición a la terapia de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre de embarazo se sabe que induce fetotoxicidad en humanos (deterioro de la función renal, oligohidramnia, hipoplasia craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). En el caso de que se hubiera producido exposición a los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda comprobar por ultrasonidos la función renal y el cráneo. Los niños cuyas madres han tomado bloqueantes de los receptores de la angiotensina II deberían estar en atenta observación para detectar hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida:

La limitada experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. La hidroclorotiazida cruza la placenta. En base al mecanismo farmacológico de acción de hidroclorotiazida su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede causar efectos fetales y neonatales, tales como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia. Hidroclorotiazida no debería

usarse en caso de edema gestacional, hipertensión o preeclampsia debido al riesgo de reducción del volumen de plasma e hipoperfusión placentaria sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad. Hidroclorotiazida no debería usarse para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en raras ocasiones en las que no se pudiera usar otro tratamiento h

Lactancia

Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA-II):

Debido a que no hay información disponible del uso de este medicamento durante la lactancia no se recomienda su uso y es preferible un tratamiento alternativo con un perfil de seguridad mejor establecido durante este periodo, en particular mientras se está lactando a un recién nacido o prematuro.

Hidroclorotiazida:

Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas en dosis elevadas causan diuresis intensa que puede inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia. Si se utiliza durante la lactancia, las dosis deben mantenerse tan bajas como sea posible.

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre la fertilidad.

Los datos preclínicos sobre eprosartán no revelaron ningún efecto sobre la fertilidad masculina y femenina.

No existe información preclínica disponible sobre los posibles efectos de la hidroclorotiazida en la fertilidad

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas pero, atendiendo a sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que Regulaten plus afecte a dicha capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta que, ocasionalmente durante el tratamiento de la hipertensión, se pueden producir mareos o cansancio.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con eprosartán más hidroclorotiazida son dolor de cabeza y trastornos gastrointestinales inespecíficos que ocurren entre aproximadamente el 11 % y el 8 % de los pacientes (frente al 14% y 8 % con placebo) respectivamente.

b. Resumen de reacciones adversas

En la tabla de abajo se recogen todas las reacciones adversas (RAs) que ocurrieron durante los ensayos clínicos controlados con placebo o las notificadas de la literatura científica. Bajo cada categoría de frecuencia, las RAs se enumeran en base de los datos eprosartán, la combinación de eprosartán + hidroclorotiazida, así como de hidroclorotiazida sola (ver notas a pie de página en la tabla).

Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo y la literatura científica:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000)	Muy Raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Neoplasias benignas, malignas						Cáncer de piel no-melanoma

y no especificadas (incl quistes y pólipos)						(carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)***
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia		Anemia hemolítica*	Agranulocitosis Anemia aplásica Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad			Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiper glucemia	Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipocloremia, Hiperuricemia, Gota, Hipercolesterolemia			Hipercalcemia Hipomagnesemia Hipertrigliceridemia, Anorexia
Trastornos psiquiátricos			Depresión Ansiedad Insomnio Nerviosismo Trastornos de la libido			Inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza**	Mareos Parestesia				
Trastornos oculares						Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado*, derrame coroideo****
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo**			
Trastornos vasculares		Hipotensión (por ejemplo Ortostática)				Vasculitis
Trastornos respiratorios		Rinitis		Edema pulmonar* Neumonitis*	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)	
Trastornos gastrointestinales		Trastornos gastrointestinales inespecíficos (por ejemplo, náusea, diarrea, vómitos)	Estreñimiento**	Pancreatitis*		
Trastornos hepato biliares						Ictericia (ictericia colestásica intrahepática)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Reacciones alérgicas de la piel (por ejemplo, erupción, prurito)	Angioedema			Necrólisis epidérmica tóxica Fotosensibilidad, lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares**			Lupus eritematoso sistémico, artralgia
Trastornos renales y urinarios						Nefritis intersticial Insuficiencia renal/ alteración de la función renal en pacientes de riesgo (p. ej., estenosis arterial renal)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción sexual			
Trastornos generales y		Astenia	Pirexia			

alteraciones en el lugar de administración						
--	--	--	--	--	--	--

* Frecuencia basada en los datos de la literatura científica de hidroclorotiazida

** No ocurrieron en una frecuencia superior que en placebo

*** Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

****Se han notificado casos de derrame coroideo con defecto del campo visual después del uso de tiazida y diuréticos similares a la tiazida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Se dispone de datos limitados en relación con la sobredosis en humanos. De la experiencia postcomercialización se han comunicado casos individuales donde dosis de hasta 12.000 mg de eprosartán habían sido ingeridas. Aunque la mayoría de los pacientes no comunicaron síntomas, se ha de señalar que en un sujeto ocurrió colapso circulatorio tras la ingesta de 12.000 mg de eprosartán. El sujeto se recuperó completamente. Para eprosartán más hidroclorotiazida la ingesta máxima fue de 3.600 mg de eprosartán / 75 mg de hidroclorotiazida. Notificada en un caso de intento de suicidio.

La manifestación más probable de la sobredosis sería la hipotensión.

Otros síntomas pueden ser debidos a la deshidratación y depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) manifestándose probablemente en forma de náuseas y somnolencia. El tratamiento debería ser sintomático y de soporte. Eprosartán no se elimina por hemodiálisis. No se ha establecido el grado de eliminación de hidroclorotiazida por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina – angiotensina. Asociaciones de antagonistas de angiotensina II y diuréticos. Código ATC: C09DA02.

Eprosartán

Eprosartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, sintético, no peptídico, no tetrazol no bifenilo y activo por vía oral, que se une selectivamente al receptor AT₁.

La angiotensina II es la principal hormona que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona que desempeña una función muy importante en la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une selectivamente al receptor AT₁ en numerosos tejidos (p. ej., la musculatura lisa vascular, las glándulas suprarrenales, el riñón y el corazón) y tiene importantes efectos biológicos, como vasoconstricción, retención de sodio y liberación de aldosterona. Más recientemente, la angiotensina II ha estado implicada

en la génesis de la hipertrofia cardíaca y vascular a través de su efecto sobre el crecimiento de las células cardíacas y del músculo liso.

El eprosartán antagonizó el efecto de la angiotensina II sobre la presión arterial, el flujo sanguíneo renal y la secreción de aldosterona en voluntarios sanos. En pacientes hipertensos, se consigue un control similar de la presión arterial cuando se administra eprosartán como dosis única o en dos tomas. El control de la tensión arterial se mantiene de una forma uniforme y constante durante 24 horas. La suspensión del tratamiento con eprosartán no provoca un incremento rápido de rebote de la presión arterial.

Eprosartán se evaluó en pacientes con hipertensión leve o moderada (PAD ≥ 95 mm Hg y < 115 mm Hg en posición sentado) y enfermos con hipertensión grave (PAD ≥ 115 mm Hg y ≤ 125 mm Hg en posición sentado).

En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no modificó la frecuencia cardíaca.

En pacientes hipertensos, eprosartán no afecta a los triglicéridos, el colesterol total o el colesterol-LDL (lipoproteínas de baja densidad) en ayunas. Además, eprosartán carece de efecto sobre la glucemia en ayunas.

Actualmente se desconocen los efectos de eprosartán sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Eprosartán no compromete los mecanismos de autorregulación renal. En varones adultos sanos, el eprosartán ha demostrado un aumento eficaz del flujo plasmático renal medio. Eprosartán mantiene la función renal en pacientes con hipertensión esencial y en pacientes con insuficiencia renal. Eprosartán no reduce la tasa de filtración glomerular en los varones sanos, ni en los pacientes con hipertensión ni en los pacientes con grados variables de insuficiencia renal.

Eprosartán tiene un efecto natriurético en los individuos sanos que siguen dietas con poca sal. Eprosartán puede ser administrado de forma segura a pacientes con hipertensión esencial y a pacientes con grados variables de insuficiencia renal sin causar deterioro de la función renal.

Eprosartán no afecta significativamente la excreción urinaria de ácido úrico.

Eprosartán no potencia los efectos relacionados con la bradiquinina (mediados por la ECA), como p. ej. la tos. En un estudio diseñado específicamente para comparar la incidencia de la tos en pacientes tratados con eprosartán y con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), la incidencia de tos seca persistente en el grupo tratado con eprosartán (1,5%) fue significativamente inferior ($p < 0,05$) que la observada en el grupo tratado con el IECA (5,4%). El menor riesgo de tos con eprosartán que con IECA también se ha constatado en otros estudios y análisis agregados.

En tres estudios clínicos ($n=791$), se ha demostrado que el efecto hipotensor de eprosartán fue similar al del inhibidor de la ECA enalapril.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico bien conocido. Las tiazidas ejercen su efecto sobre los mecanismos de reabsorción de electrolitos de los túbulos renales, incrementando la excreción de fluidos, sodio y cloro. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática, e incrementa la secreción de aldosterona, con los consiguientes incrementos de la excreción en la orina del potasio y bicarbonato y reduce el potasio sérico. La acción antihipertensiva de hidroclorotiazida parece ser debida a un mecanismo de acción diurética combinada con la actividad vascular directa (reducción de las resistencias vasculares).

Cáncer de piel no-melanoma (CPNM): en datos disponibles de estudios epidemiológicos se ha observado una asociación, dependiente de la dosis acumulada, entre HCTZ (hidroclorotiazida) y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC (carcinoma basocelular) y 8.629 casos de CCE (carcinoma células escamosas) emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

Eprosartan/hidroclorotiazida

En un ensayo clínico controlado con placebo, de 8 semanas de duración, en 473 pacientes con hipertensión esencial, se demostró que la asociación de 600 mg de eprosartán con 12,5 mg de hidroclorotiazida es bien tolerada y eficaz. Eprosartan/hidroclorotiazida redujo la presión arterial sistólica y diastólica en un grado clínicamente relevante y fue significativamente superior a ambos componentes por separado a pesar de la alta respuesta del placebo ($p=0,08$ por comparación de eprosartán solo y el placebo). Eprosartán 600 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg presentaron una tolerabilidad comparable a eprosartán y a placebo.

En otro ensayo clínico se administró eprosartán/hidroclorotiazida 600/12,5 mg o 600 mg de eprosartán solo durante 8 semanas a pacientes con presión arterial diastólica entre 98 y 114 mm Hg, que no se habían controlado suficientemente con 600 mg de eprosartán solo. La asociación causó un descenso adicional estadísticamente significativo y clínicamente relevante de la presión arterial sistólica y diastólica en

pacientes que no habían respondido suficientemente a la monoterapia con eprosartán. La tolerabilidad de la monoterapia y la combinación fue igualmente buena.

Únicamente se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 80 años de edad.

El efecto de la asociación de eprosartán e hidroclorotiazida sobre la morbilidad y mortalidad no fue investigado. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Eprosartán

La biodisponibilidad absoluta después de la administración oral de eprosartán es de aproximadamente un 13%. Las concentraciones plasmáticas máximas de eprosartán se alcanzan de 1 a 2 horas después de la administración en ayunas. La semivida terminal de eliminación de eprosartán es normalmente de 5 a 9 horas. Se observa una ligera acumulación (14%) con la administración crónica de eprosartán. La administración de eprosartán con la comida retrasa la absorción, pero no disminuye la biodisponibilidad.

En el intervalo de dosis entre 100 y 800 mg, existe un incremento ligeramente inferior al proporcional a la dosis en el tratamiento con eprosartán, muy probablemente debido a las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

La unión de eprosartán a las proteínas plasmáticas es del 98% y no está influida por el sexo, la edad ni la existencia de disfunción hepática o de una insuficiencia renal leve o moderada. La unión a las proteínas plasmáticas se reduce en un pequeño número de pacientes con insuficiencia renal grave.

El volumen de distribución del eprosartán es de aproximadamente 13 litros. El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 130 ml/min. Tras la administración oral de eprosartán marcado con ^{14}C , alrededor de un 90% de la radiactividad se recuperó en las heces. Aproximadamente un 7% se excretó en la orina, el 80% del cual en forma de eprosartán. Los valores de AUC y de $\text{C}_{\text{máx}}$ de eprosartán aumentan en el anciano (como promedio, dos veces), pero no se requiere ajustar la dosis. Los valores de AUC (pero no los de $\text{C}_{\text{máx}}$) de eprosartán se incrementaron en una media del 40% en pacientes con insuficiencia función hepática, si bien no se necesita un ajuste de la dosis.

En comparación con los sujetos con función renal normal, los valores medios de AUC y $\text{C}_{\text{máx}}$ fueron aproximadamente un 30% más elevados en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-59 ml/min), y aproximadamente un 50% superiores en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5-29 ml/min). No hay diferencias en la farmacocinética de eprosartán entre varones y mujeres.

Se ha demostrado *in vitro* que el eprosartán no inhibe los siguientes isoenzimas humanos del citocromo P450: CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E y 3A.

Hidroclorotiazida

La absorción de hidroclorotiazida es relativamente rápida después de la administración oral. Cuando se administra en ayunas, la semivida media de eliminación es de 5-15 horas. Hidroclorotiazida no se metaboliza y se excreta rápidamente por los riñones. Como mínimo el 61% de una dosis oral se excreta sin modificar en 24 horas. Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria, pero no la hematoencefálica y se excreta en la leche materna.

Eprosartan/hidroclorotiazida

La administración conjunta de eprosartán e hidroclorotiazida no ejerce ningún efecto clínico significativo sobre la farmacocinética de ninguno de los dos principios activos. La biodisponibilidad del eprosartán y la hidroclorotiazida no está influida por la ingesta de alimento, si bien la absorción se retrasa. Las concentraciones máximas plasmáticas se alcanzan al cabo de 4 horas para el eprosartán y de 3 horas para la hidroclorotiazida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de hasta 3 meses de duración se investigó la toxicidad potencial de la asociación eprosartán/hidroclorotiazida después de la administración oral a ratones y perros. No se surgieron hallazgos que pudieran excluir el uso de dosis terapéuticas en el hombre.

Desde el punto de vista toxicológico el órgano diana fue el riñón. La asociación eprosartán/hidroclorotiazida indujo modificaciones en la función renal (incrementos en la urea sérica y creatinina sérica). Además, a dosis superiores se indujeron degeneración y regeneración tubular en riñones en ratones y perros, probablemente debido a una alteración de la hemodinamia renal (perfusión renal reducida como consecuencia de una hipotensión, produciendo una hipoxia tubular con degeneración de las células tubulares).

Además, la asociación indujo hiperplasia de las células yuxtaglomerulares, descensos en los parámetros de la serie roja y descenso en el peso del corazón. Dichos efectos parecen ser debidos a la acción farmacológica de las dosis altas de eprosartán, y también se observan con los inhibidores de la ECA. Se desconoce la relevancia de dichos hallazgos para el uso de dosis terapéuticas de la asociación eprosartán/hidroclorotiazida en humanos.

Genotoxicidad

Los resultados de estudios in vitro e in vivo con eprosartán e hidroclorotiazida, ambos por separado y en asociación, no revelaron un potencial genotóxico relevante.

Carcinogénesis

No se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad con la asociación eprosartán/hidroclorotiazida. En ratas y ratones, no se observó carcinogenicidad con la administración de hasta 600 mg o 2000 mg/kg de eprosartán al día respectivamente, durante 2 años.

Reprotoxicidad

En conejas gestantes, se ha demostrado que eprosartán produce mortalidad materna y fetal a dosis de 10 mg/kg/día únicamente durante las últimas fases de la gestación. Hidroclorotiazida no aumentó la toxicidad materna ni embriofetal del eprosartán. La asociación de eprosartán/hidroclorotiazida administrada oralmente a dosis de hasta 3/1 mg/kg/día (eprosartán/hidroclorotiazida) tampoco dio lugar a efectos tóxicos maternos ni sobre el desarrollo del feto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina (E460)

Almidón pregelatinizado (de maíz)

Crospovidona (E1202)

Estearato de magnesio

Agua purificada

Recubrimiento:

Alcohol polivinílico
Talco
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol 3350
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro negro (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster opaco PVC/ PCTFE/Aluminio

Envase conteniendo:

28 comprimidos recubiertos con película

Muestras: 14 comprimidos recubiertos con película

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su 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

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66528

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

Fecha de la primera autorización: 21 enero 2005

Fecha de la última renovación: 1 noviembre 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2023