

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irbesartán/Hidroclorotiazida Sandoz 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 19,5 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, color melocotón, biconvexo y de forma ovalada, grabado con 300H en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Esta combinación a dosis fija está indicada en pacientes adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente con irbesartán o hidroclorotiazida en monoterapia. (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Irbesartán/hidroclorotiazida se puede administrar una vez al día, con o sin alimentos.

Puede ser recomendable el ajuste de dosis mediante el empleo de los componentes individuales (irbesartán e hidroclorotiazida).

Se puede considerar el cambio directo de monoterapia a las combinaciones fijas, cuando desde el punto de vista clínico sea conveniente:

- Irbesartán/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente en monoterapia con hidroclorotiazida o irbesartán 150 mg.
- Irbesartán/hidroclorotiazida 300 mg/12,5 mg se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con irbesartán 300 mg o con irbesartán/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartán/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con irbesartán/hidroclorotiazida 300 mg/12,5 mg.

No se recomienda administrar dosis superiores a 300 mg de irbesartán/25 mg de hidroclorotiazida una vez al día.

Cuando sea necesario, irbesartán/hidroclorotiazida se puede administrar junto con otro medicamento antihipertensivo (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

#### Poblaciones especiales

### *Insuficiencia renal*

En pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min) no se recomienda utilizar irbesartán/hidroclorotiazida, debido al componente hidroclorotiazida. En estos pacientes es preferible administrar diuréticos del asa en lugar de diuréticos tiazídicos. No es necesario realizar un ajuste de dosis en aquellos pacientes con insuficiencia renal cuyo aclaramiento de creatinina sea  $\geq 30$  ml/min (ver secciones 4.3 y 4.4).

### *Insuficiencia hepática*

Irbesartán/hidroclorotiazida no está indicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Las tiazidas se deben utilizar con precaución en pacientes con alteración de la función hepática. No es necesario realizar un ajuste de dosis de irbesartán/hidroclorotiazida en pacientes con alteración de la función hepática de leve a moderada (ver sección 4.3).

### *Edad avanzada*

No es necesario realizar un ajuste de dosis de irbesartán/hidroclorotiazida en pacientes de edad avanzada.

### *Población pediátrica*

Irbesartán/hidroclorotiazida no está recomendado para uso en niños y adolescentes ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Vía oral.

## **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1., o a otros medicamentos derivados de la sulfonamida (hidroclorotiazida es un medicamento derivado de sulfonamida).
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- El uso concomitante de irbesartán/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

## **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### ***Hipotensión - Pacientes con depleción de volumen***

En raras ocasiones se ha relacionado irbesartán/hidroclorotiazida con hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin otros factores de riesgo para la hipotensión. Se puede observar hipotensión sintomática en pacientes con depleción de sal y/o volumen por tratamientos prolongados con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos. Estas situaciones se deben corregir antes de iniciar el tratamiento con irbesartán/hidroclorotiazida.

### ***Estenosis de la arteria renal - Hipertensión renovascular***

Existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal, cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un solo riñón funcional se tratan con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. Aunque esto no se ha descrito con irbesartán/hidroclorotiazida, se puede prever un efecto similar.

### ***Insuficiencia renal y trasplante renal***

Cuando se utiliza irbesartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. No existe experiencia relativa a la administración de irbesartán/hidroclorotiazida en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal. Irbesartán/hidroclorotiazida no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver sección 4.3).

En pacientes con deterioro de la función renal se puede producir azotemia asociada a la utilización de diuréticos tiazídicos. No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal cuyo aclaramiento de creatinina sea  $\geq 30$  ml/min. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min pero <60 ml/min) esta combinación a dosis fija se deberá administrar con precaución.

### ***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 ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

### ***Insuficiencia hepática***

Las tiazidas se deben utilizar con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que ligeras alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico podrían provocar un coma hepático. No existe experiencia clínica con irbesartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática.

### ***Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva***

Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

### ***Aldosteronismo primario***

Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden al tratamiento con antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Por tanto, no se recomienda el uso de irbesartán/hidroclorotiazida.

### ***Efectos metabólicos y endocrinos***

El tratamiento con tiazidas puede modificar la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de insulina o de hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con tiazidas se puede manifestar una diabetes mellitus latente.

Se ha asociado el tratamiento con diuréticos tiazídicos con incrementos de los niveles de colesterol y triglicéridos, sin embargo, a la dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida, estos efectos no se han observado o han sido mínimos.

En algunos pacientes en tratamiento con tiazidas se puede producir hiperuricemia o provocar un ataque de gota.

### ***Desequilibrio electrolítico***

Como para cualquier paciente en tratamiento con diuréticos, se deben realizar determinaciones periódicas y a intervalos adecuados de los electrolitos séricos.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden producir desequilibrio hídrico o electrolítico (hipopotasemia, hiponatremia, y alcalosis hipoclorémica). Son signos que indican un desequilibrio hidroelectrolítico: sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, adormecimiento, inquietud, dolores musculares o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náuseas o vómitos.

Aunque los diuréticos tiazídicos pueden producir hipopotasemia, el tratamiento concomitante con irbesartán puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con aumento de la diuresis, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes en tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH.

Por el contrario, debido al componente irbesartán de irbesartán/hidroclorotiazida puede aparecer hiperpotasemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o fallo cardiaco, y diabetes mellitus. En pacientes con riesgo se recomienda controlar los niveles séricos de potasio. La administración concomitante de irbesartán/hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio se debe realizar con precaución (ver sección 4.5).

No hay evidencia de que irbesartán reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. En general, el déficit de cloruros es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación leve y transitoria del calcio sérico en ausencia de desequilibrios conocidos del metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de hiperparatiroidismo subclínico. Antes de realizar las pruebas de función paratiroidea se debe interrumpir el tratamiento con tiazidas.

Se ha demostrado que las tiazidas incrementan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia.

### ***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).

### ***Litio***

No se recomienda la combinación de litio e irbesartán/hidroclorotiazida (ver sección 4.5).

### ***Control del dopaje***

La cantidad de hidroclorotiazida que contiene este medicamento puede dar resultados positivos en el control del dopaje.

### ***General***

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda (ver sección 4.5). 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.

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, aunque son más probables en pacientes con estos antecedentes.

Durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, se han notificado casos de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con los diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Se recomienda interrumpir el tratamiento si se produce una reacción de fotosensibilidad. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

### ***Embarazo***

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA-II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ARA-II, y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

### ***Advertencia 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.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### ***Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado***

Los medicamentos con sulfonamidas o medicamentos derivados de sulfonamidas pueden causar una reacción idiosincrásica, que resulta en una miopatía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Aunque hidroclorotiazida es una sulfonamida, hasta ahora solo se han notificado casos aislados de glaucoma agudo de ángulo cerrado con el uso de hidroclorotiazida. Los síntomas incluyen inicio agudo de la pérdida de agudeza visual o dolor ocular y se produce normalmente a las horas o semanas del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conllevar una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración del medicamento tan

rápidamente como sea posible. Si no se consigue controlar la presión intraocular se pueden considerar otros tratamientos médicos o quirúrgicos. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a sulfonamidas o penicilinas (ver sección 4.8).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### ***Otros agentes antihipertensivos***

El efecto antihipertensivo de irbesartán/hidroclorotiazida se puede incrementar con el uso concomitante de otros antihipertensivos. Irbesartán e hidroclorotiazida (con dosis de hasta 300 mg de irbesartán/25 mg de hidroclorotiazida) se administraron de forma segura con otros antihipertensivos incluyendo bloqueantes de los canales del calcio y bloqueantes beta-adrenérgicos. Al iniciar el tratamiento con irbesartán con o sin diuréticos tiazídicos, el tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión, a no ser que previamente se corrija la depleción de volumen (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).

##### ***Litio***

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se han notificado incrementos reversibles de la toxicidad y las concentraciones séricas de litio. Muy raramente se han descrito efectos similares con irbesartán. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, por lo que irbesartán/hidroclorotiazida podría incrementar el riesgo de toxicidad. Por lo tanto, la combinación de litio e irbesartán/hidroclorotiazida no está recomendada (ver sección 4.4). Si la combinación fuera necesaria, se recomienda monitorizar los niveles séricos de litio.

##### ***Medicamentos que modifican al potasio***

El efecto de disminución de potasio producido por hidroclorotiazida es atenuado por el efecto ahorrador de potasio de irbesartán. Sin embargo, este efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico es posible que se potencie con otros medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p. ej.: otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica). Por el contrario, dada la experiencia con la utilización de otros medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina, la utilización concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (p. ej.: heparina sódica) pueden producir elevaciones del potasio sérico. Se recomienda el control del potasio sérico en pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

##### ***Medicamentos afectados por alteraciones del potasio sérico***

Se recomienda el control periódico del potasio sérico cuando irbesartán/hidroclorotiazida se administra junto con medicamentos que se puedan ver afectados por las alteraciones del mismo (p. ej. : glucósidos digitálicos, antiarrítmicos).

##### ***Antiinflamatorios no esteroideos***

Cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., inhibidores selectivos COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos), podría reducirse el efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la ECA, la administración concomitante de 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 débil función renal preexistente. Esta combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el comienzo del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

#### ***Información adicional sobre las interacciones con irbesartán***

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

#### ***Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida***

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se administran concomitantemente:

##### *Alcohol*

Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

##### *Medicamentos antidiabéticos (orales e insulinas)*

Pueden ser necesarios ajustes de la dosis de los antidiabéticos (ver sección 4.4).

##### *Colestiramina y colestipol*

La absorción de hidroclorotiazida se puede ver modificada en presencia de resinas de intercambio aniónico. Irbesartán/hidroclorotiazida se debe tomar al menos una hora antes o cuatro horas después que estos medicamentos.

##### *Corticosteroides, ACTH*

Puede incrementarse la depleción de electrolitos, especialmente se puede producir hipopotasemia.

##### *Glucósidos digitálicos*

La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas favorece la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digital (ver sección 4.4).

##### *Antiinflamatorios no esteroideos*

En algunos pacientes la administración de antiinflamatorios no esteroideos puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos.

##### *Aminas presoras (p. ej.: noradrenalina)*

Se puede disminuir el efecto de las aminas presoras, pero no lo suficiente como para no ser utilizadas.



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

Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los relajantes no despolarizantes del músculo esquelético.

*Medicamentos antigotosos*

Pueden ser necesarios ajustes de la dosis de los medicamentos antigotosos, ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario un incremento en la dosificación de probenecid o sulfpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede incrementar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

*Sales de calcio*

Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a la reducción de la excreción. Se deben monitorizar los niveles de calcio sérico y ajustar de forma adecuada la dosificación de calcio, si se prescriben suplementos de calcio o medicamentos facilitadores de la absorción de calcio (p. ej., tratamiento con vitamina D).

*Carbamazepina*

El uso concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida se ha asociado con el riesgo de hiponatremia sintomática. Los electrolitos se deben monitorizar durante el uso concomitante. Si es posible, utilizar otra clase de diuréticos.

*Otras interacciones*

Las tiazidas pueden aumentar el efecto hiperglucémico de los beta-bloqueantes y diazóxido. Los anticolinérgicos (p. ej.: atropina, biperideno) pueden incrementar la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida disminuyendo la motilidad gastrointestinal y la frecuencia del vaciamiento gástrico. Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina. Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos (p. ej.: ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

*Antagonistas de los receptores de angiotensinas II (ARA-II)*

El uso de ARA-II no está recomendado durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de ARA-II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de 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 (ARA-II) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ARA-II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que el tratamiento con ARA-II 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 ARA-II 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 ARA-II deben ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### *Hidroclorotiazida*

La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios realizados en animales son insuficientes.

Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. Debido al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar efectos en el feto o en el neonato tales como ictericia, desequilibrios electrolíticos y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe ser administrado para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de descenso del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida tampoco debe ser administrado para hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en raras ocasiones donde no hay tratamiento alternativo.

Debido a que irbesartán/hidroclorotiazida contiene hidroclorotiazida, no se recomienda su administración durante el primer trimestre de embarazo. El tratamiento alternativo se debe cambiar a un tratamiento adecuado en las pacientes que tengan intención de quedarse embarazadas.

#### **Lactancia**

##### *Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA-II)*

Puesto que no se dispone de información relativa a la utilización de irbesartán/hidroclorotiazida durante la lactancia, irbesartán/hidroclorotiazida no está recomendado durante la lactancia y es preferible cambiar a un tratamiento con perfil de seguridad conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Se desconoce si irbesartán o sus metabolitos se excretan en leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado la excreción de irbesartán o sus metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3).

#### *Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en leche materna. Dosis elevadas de tiazidas que provocan una intensa diuresis pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de irbesartán/hidroclorotiazida durante el periodo de lactancia. Si se utiliza irbesartán/hidroclorotiazida durante la lactancia, se deben mantener las dosis lo más bajas posibles.

#### **Fertilidad**

Irbesartán no tiene efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas o sobre su descendencia incluso hasta niveles de dosis que inducen las primeras señales de toxicidad parental (ver sección 5.3).

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

Atendiendo a sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartán/hidroclorotiazida altere la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que, ocasionalmente, durante el tratamiento de la hipertensión pueden aparecer mareos o fatiga.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Irbesartán/hidroclorotiazida en combinación

De los 898 pacientes hipertensos que recibieron varias dosis de irbesartán/hidroclorotiazida (rango 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg) en estudios controlados con placebo, el 29,5% de los pacientes experimentaron reacciones adversas. Las más frecuentes fueron mareos (5,6%), fatiga (4,9%), náusea/vómitos (1,8%), y trastornos en la orina (1,4%). Además, aumentos en el nitrógeno ureico (BUN) (2,3%), creatina quinasa (1,7%) y creatinina (1,1%) se observaron frecuentemente en los ensayos.

La tabla 1 enumera las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en ensayos controlados por placebo.

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia en: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Tabla 1: Reacciones adversas en estudios controlados con placebo y notificaciones espontáneas</b>		
<b>Clasificación de sistemas y órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	No conocida	Casos de reacciones de hipersensibilidad tales como angioedema, erupción y urticaria
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	No conocida	hipercalcemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	mareo
	Poco frecuentes	mareo ortostático
	No conocida	cefalea
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	No conocida	tinnitus
<i>Trastornos cardiacos</i>	Poco frecuentes	síncope, hipotensión, taquicardia, edema
<i>Trastornos vasculares</i>	Poco frecuentes	rubor
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	No conocida	tos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	náuseas/vómitos
	Poco frecuentes	diarrea
	No conocida	dispepsia, disgeusia
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Poco frecuentes	ictericia
	No conocida	hepatitis, función hepática alterada
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Poco frecuentes	hinchazón de las extremidades
	No conocida	artralgia, mialgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Frecuentes	micción alterada

	No conocida	Disfunción renal incluyendo casos aislados de insuficiencia renal en pacientes en riesgo (ver sección 4.4)
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Poco frecuentes	disfunción sexual, alteraciones de la libido
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	Frecuentes	fatiga
<i>Exploraciones complementarias</i>	Frecuentes	aumento en el nitrógeno ureico (BUN), creatinina and creatina quinasa
	Poco frecuentes	Disminución en el potasio y sodio séricos

#### Información adicional sobre cada uno de los componentes

Además de las reacciones adversas mencionadas anteriormente para la combinación irbesartán/hidroclorotiazida, se han comunicado previamente otras reacciones adversas para cada uno de los componentes individuales y que podrían ser reacciones adversas potenciales para irbesartán/hidroclorotiazida. Las tablas 2 y 3 detallan las reacciones adversas notificadas para los componentes individuales de irbesartán/hidroclorotiazida.

<b>Tabla 2: Reacciones adversas notificadas con el uso de irbesartán en monoterapia</b>		
<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencias</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<i>Trastornos generales y del lugar de administración</i>	Poco frecuentes	dolor en el pecho
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	No conocida	Reacción anafiláctica incluyendo shock anafiláctico
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	No conocida	trombocitopenia

<b>Tabla 3: reacciones adversas notificadas con el uso de hidroclorotiazida en monoterapia</b>		
<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencias</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	No conocida	anemia aplásica, depresión de medula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	No conocida	depresión, trastornos del sueño
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	No conocida	vértigo, parestesia, ligero mareo, inquietud
<i>Trastornos oculares</i>	No conocida	visión borrosa transitoria, xantopsia, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado secundario
<i>Trastornos cardiacos</i>	No conocida	arritmias cardiacas
<i>Trastornos vasculares</i>	No conocida	hipotensión postural
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	No conocida	angustia respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	No conocida	pancreatitis, anorexia, diarrea, estreñimiento,

		irritación gástrica, sialadenitis, pérdida de apetito
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	No conocida	ictericia (ictericia intrahepática colestásica)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	No conocida	reacciones anafilácticas, necrosis tóxica epidérmica, angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), reacciones de tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus cutáneo eritematoso, reacciones de fotosensibilidad, erupción, urticaria
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo</i>	No conocida	debilidad, espasmo muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	No conocida	nefritis intersticial, disfunción renal
<i>Trastornos generales y del lugar de administración</i>	No conocida	fiebre
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>	No conocida	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
<i>Exploraciones complementarias</i>	No conocida	desequilibrio electrolítico (incluyendo hipocalcemia e hiponatremia, ver sección 4.4), hiperuricemia, glicosuria, hiperglucemia, glucosuria, hiperglucemia, aumentos en el colesterol y triglicéridos

\* 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).

Las reacciones adversas dosis dependientes de hidroclorotiazida (particularmente trastornos electrolíticos) pueden aumentar cuando se ajusta la dosis de hidroclorotiazida.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 nacional de notificación: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. Sobredosis**

No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis por irbesartán/hidroclorotiazida. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo del paciente y se le debe administrar el tratamiento sintomático y de soporte. El cuidado del paciente depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavado gástrico. El carbón vegetal activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Los valores de electrolitos y creatinina séricos deben monitorizarse con frecuencia. Si aparece hipotensión, el paciente se debe colocar en posición supina, con aportes de sal y líquidos administrados rápidamente.

Las manifestaciones más probables por sobredosis con irbesartán son hipotensión y taquicardia; también podría aparecer bradicardia.

La sobredosis por hidroclorotiazida está relacionada con depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación a consecuencia de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o acentuar las arritmias cardíacas asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o de determinados medicamentos antiarrítmicos.

Irbesartán 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: antagonistas de la angiotensina-II y diuréticos.  
Código ATC: C09DA04.

Irbesartán/hidroclorotiazida es una asociación de un antagonista del receptor de angiotensina-II, irbesartán, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La asociación de estos componentes posee un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor medida que cada uno de ellos por separado.

Irbesartán es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (subtipo AT<sub>1</sub>), activo por vía oral. Se espera que bloquee 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 una disminución en la concentración de aldosterona plasmática. En los pacientes sin riesgo de desequilibrio electrolítico, los niveles séricos de potasio no se modifican significativamente a las dosis recomendadas de irbesartán en monoterapia (ver secciones 4.4 y 4.5). Irbesartán no inhibe la ECA (kininasa-II), un enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartán no requiere activación metabólica para su actividad.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. No está totalmente establecido el mecanismo por el que los diuréticos tiazídicos ejercen su efecto antihipertensivo. Las tiazidas alteran el mecanismo de reabsorción de electrolitos en el túbulo renal, incrementando de forma directa la excreción de sodio y cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática, aumenta la secreción de aldosterona, con el consiguiente aumento en la pérdida urinaria de potasio y bicarbonato y disminución en el potasio sérico. Probablemente, a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración conjunta de irbesartán tiende a revertir la pérdida de potasio asociada a estos diuréticos. La diuresis comienza a las 2 horas de la administración de hidroclorotiazida, alcanzándose los máximos aproximadamente a las 4 horas y persistiendo su acción, aproximadamente, de 6 a 12 horas.

La combinación de hidroclorotiazida e irbesartán, en sus rangos de dosis terapéuticas, da lugar a reducciones aditivas dosis-dependientes de la presión arterial. En pacientes no adecuadamente controlados con 300 mg de irbesartán en monoterapia, la adición de 12,5 mg de hidroclorotiazida a 300 mg de irbesartán en dosis única diaria, dio lugar a reducciones de la presión arterial diastólica superiores a las corregidas con placebo en el punto valle (24 horas post-dosificación) de 6,1 mm Hg.

La combinación de 300 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida da lugar a unas reducciones globales sistólica/diastólica tras la sustracción de placebo de hasta 13,6/11,5 mm Hg.

Se disponen de datos clínicos limitados (7 de cada 22 pacientes), que sugieren que los pacientes no controlados con la combinación 300 mg/12,5 mg pueden responder si se les aumenta la dosis a 300 mg/25 mg. En estos pacientes, se observó tanto un incremento en el descenso de la presión arterial sistólica (PAS) como de la presión arterial diastólica (PAD) (13,3 y 8,3 mm Hg, respectivamente).

Una dosis única diaria de 150 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida proporcionó unas reducciones de la presión arterial media sistólica/diastólica ajustada frente a placebo en el punto valle (24 horas post-dosificación) de 12,9/6,9 mm Hg en pacientes con hipertensión de leve a moderada. El efecto máximo se alcanza entre las 3 y 6 horas. En la monitorización ambulatoria de la presión arterial, la combinación de 150 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida una vez al día, da lugar a la reducción esperada de la presión arterial en el período de 24 horas con unas reducciones medias sistólica/diastólica tras la sustracción de placebo durante 24 horas de 15,8/10,0 mm Hg. Cuando se evaluó mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial, los efectos pico-valle de irbesartán/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg fue del 100%. Los efectos pico-valle medidos por manguito en la consulta fue del 68% y 76% para irbesartán/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg e irbesartán/hidroclorotiazida 300 mg/12,5 mg, respectivamente. Estos efectos de 24 horas se observó sin detectarse una reducción excesiva de la presión arterial en el punto máximo y consistente con la seguridad y efectividad en la reducción de la presión arterial durante el intervalo de dosis de una administración única diaria.

En pacientes no controlados adecuadamente recibiendo 25 mg de hidroclorotiazida en monoterapia, la adición de irbesartán produce una reducción adicional media sistólica/diastólica de 11,1/7,2 mm/Hg tras la sustracción de placebo.

El efecto reductor de la presión arterial con irbesartán en combinación con hidroclorotiazida aparece tras la administración de la primera dosis y se mantiene sustancialmente en 1-2 semanas, alcanzándose el efecto máximo transcurridas 6-8 semanas. En los estudios de seguimiento a largo plazo, el efecto de irbesartán/hidroclorotiazida se mantuvo durante más de un año. Aunque no se ha estudiado específicamente con irbesartán/hidroclorotiazida, no se ha observado un repunte de hipertensión ni con irbesartán ni con hidroclorotiazida.

No se ha estudiado el efecto de la combinación irbesartán e hidroclorotiazida sobre la morbilidad y la mortalidad. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

No existe diferencia en la respuesta a irbesartán/hidroclorotiazida en relación a la edad o el sexo. Como ocurre con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, en los pacientes de raza negra la respuesta a irbesartán en monoterapia es notablemente inferior. Cuando irbesartán se administra conjuntamente con una dosis baja de hidroclorotiazida (p. ej., 12,5 mg al día), la respuesta antihipertensiva en pacientes de raza negra se aproxima a la obtenida en pacientes de otras razas.

La eficacia y seguridad de irbesartán/hidroclorotiazida como tratamiento inicial en hipertensión grave (definida como PADSe  $\geq$ 110 mm Hg) fue evaluada en un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego, paralelo, controlado con comparador activo, de 8 semanas de duración. Un total de 697 pacientes fueron randomizados a razón 2:1 para irbesartán/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg o para irbesartán 150 mg con escalado sistemático (antes de evaluar la respuesta a la dosis más baja), tras una semana, a irbesartán/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg o a irbesartán 300 mg respectivamente.



El 58% de los pacientes incluidos en el ensayo eran varones. La edad media de los pacientes fue de 52,5 años, el 13% tenían 65 años, y sólo el 2% tenía una edad igual o superior a 75 años. El doce por ciento (12%) de los pacientes eran diabéticos, el 34% presentaban hiperlipidemia y la alteración cardiovascular más frecuente, en un 3,5% de los pacientes incluidos, era la angina de pecho estable.

El objetivo principal de este ensayo fue comparar la proporción de pacientes cuya PADSe estaba controlada (PADSe <90 mm/Hg) en la semana 5 de tratamiento. El cuarenta y siete por ciento (47,2%) de los pacientes tratados con la combinación alcanzaron valores de PADSe <90 mm Hg comparado con el 33,2% de los pacientes tratados con irbesartán ( $p= 0,0005$ ). La presión arterial basal media fue de, aproximadamente, 172/113 mm Hg en cada grupo de tratamiento y la reducción de PADSe a las cinco semanas fue de 30,8/24,0 mm Hg y 21,1/19,3 mm/Hg para irbesartán/hidroclorotiazida e irbesartán, respectivamente ( $p <0,0001$ ).

Los tipos e incidencias de las reacciones adversas comunicadas por los pacientes tratados con la combinación fueron similares al perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados en monoterapia. Durante el periodo de 8 semanas de tratamiento, no se notificaron casos de síncope en ninguno de los grupos de tratamiento. El 0,6% y el 0% de pacientes presentaron hipotensión y el 2,8% y el 3,1% de los pacientes presentaron mareo como reacción adversa en los grupos tratados con la combinación y la monoterapia, respectivamente.

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

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)) ha 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, en cuanto 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 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).

### **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. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles



de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ ( $\geq 50.000$  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 ( $\sim 25.000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\sim 100.000$  mg) (ver también sección 4.4).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de hidroclorotiazida e irbesartán no tiene efectos sobre la farmacocinética de ninguno de los componentes.

Irbesartán e hidroclorotiazida son principios activos por vía oral y no requieren biotransformación para ejercer su actividad. Tras la administración oral de irbesartán/hidroclorotiazida, la biodisponibilidad oral absoluta es del 60-80% y del 50-80% para irbesartán e hidroclorotiazida, respectivamente. Los alimentos no modifican la biodisponibilidad de irbesartán/hidroclorotiazida. La concentración máxima plasmática se alcanza transcurridas 1,5-2 horas de la administración oral de irbesartán y de 1-2,5 horas de la de hidroclorotiazida.

La unión a proteínas plasmáticas de irbesartán es aproximadamente del 96%, con fijación inapreciable a los componentes celulares sanguíneos. El volumen de distribución para irbesartán es de 53-93 litros. La unión a las proteínas plasmáticas de hidroclorotiazida es del 68%, y su volumen aparente de distribución de 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartán presenta una farmacocinética lineal y dosis-dependiente en el rango de dosis de 10 mg a 600 mg. A dosis superiores a 600 mg se observó un incremento proporcional de la absorción oral inferior al esperado; se desconoce a través de que mecanismo. El aclaramiento corporal total y el renal son de 157-176 y 3,0-3,5 ml/min, respectivamente. La semivida de eliminación final de irbesartán es de 11-15 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 3 días de iniciar la pauta de dosificación de dosis única diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán ( $<20\%$ ). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas ligeramente más elevadas de irbesartán en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la vida media y en la acumulación de irbesartán. No es necesario realizar un ajuste de la dosis en mujeres. Los valores de AUC y  $C_{max}$  de irbesartán fueron también algo más elevados en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) que en los más jóvenes (18-40 años). Sin embargo, la semivida de eliminación no se modificó significativamente. No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. La semivida media plasmática de hidroclorotiazida oscila entre 5-15 horas.

Tras la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con  $^{14}C$ , el 80-85% de la radioactividad plasmática circulante se atribuye a irbesartán inalterado. Irbesartán se metaboliza en el hígado por la vía de la conjugación glucurónida y oxidación. El principal metabolito circulante es el irbesartán glucurónido (aproximadamente el 6%). Los estudios in vitro indican que irbesartán se oxida principalmente por el enzima del citocromo P450 CYP2C9; el isoenzima CYP3A4 tiene un efecto insignificante. Irbesartán y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con  $^{14}C$ , 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 irbesartán inalterado. Hidroclorotiazida no se

metaboliza pero es rápidamente eliminada por los riñones. Al menos, el 61% de la dosis oral se elimina inalterada en 24 horas. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica, y se excreta con la leche materna.

#### Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con alteración renal o en pacientes en hemodiálisis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis. En pacientes con una aclaramiento de creatinina <20 ml/min, se ha observado que la semivida de eliminación de hidroclorotiazida aumentó a 21 horas.

#### Insuficiencia hepática

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Irbesartán/hidroclorotiazida

Se evaluó la potencial toxicidad de la combinación irbesartán/hidroclorotiazida tras la administración oral a ratas y macacos en estudios de hasta 6 meses de duración. No se observaron resultados toxicológicos de relevancia para su uso terapéutico en humanos.

Los siguientes cambios, observados en ratas y macacos que recibieron dosis de 10/10 y 90/90 mg/kg/día de la combinación irbesartán/hidroclorotiazida, también se observaron con la administración de uno de los dos medicamentos en monoterapia y/o fueron secundarios a la reducción de la presión arterial (no se observaron interacciones toxicológicas significativas):

- cambios renales, caracterizados por ligeros incrementos en los valores séricos de urea y creatinina, e hiperplasia/hipertrofia del sistema yuxtaglomerular, que son una consecuencia directa de la interacción de irbesartán con el sistema renina-angiotensina;
- ligeros descensos en los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito);
- decoloración del estómago, úlceras y necrosis focal de la mucosa gástrica fueron observados en algunas ratas en un estudio de toxicidad de 6 meses de duración a las que se les administraron 90 mg/kg/día de irbesartán, 90 mg/kg/día de hidroclorotiazida y 10/10 mg/kg/día de irbesartán/hidroclorotiazida. Estas lesiones no se observaron en macacos;
- descensos del potasio sérico debidos a hidroclorotiazida, que se evita parcialmente cuando hidroclorotiazida se administró en combinación con irbesartán.

La mayoría de los efectos anteriormente mencionados aparecen debido a la actividad farmacológica de irbesartán (bloqueo de la inhibición inducida por la angiotensina-II sobre la liberación de renina, con estimulación de las células productoras de renina) y también ocurre con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Estos hallazgos parecen no tener relevancia para el uso de dosis terapéuticas de irbesartán/hidroclorotiazida en humanos.

No se han observado efectos teratogénicos en ratas a las dosis de la asociación de irbesartán e hidroclorotiazida que producen toxicidad materna. Los efectos sobre la fertilidad de la asociación irbesartán/hidroclorotiazida, no han sido evaluados en estudios en animales, ya que no hay evidencia de reacciones adversas sobre la fertilidad en animales o en humanos cuando se administra irbesartán o hidroclorotiazida en monoterapia. Sin embargo, los parámetros de fertilidad se vieron afectados por otros antagonistas de la angiotensina-II administrados en monoterapia. Estos resultados también se observaron con dosis más bajas de estos antagonistas de la angiotensina-II cuando se administraron en combinación con hidroclorotiazida.

No hubo evidencia de mutagenicidad o clastogenicidad con la combinación irbesartán/hidroclorotiazida. No se ha evaluado el potencial carcinogénico de irbesartán e hidroclorotiazida en combinación en estudios animales.

#### Irbesartán

No hubo evidencia de toxicidad sistémica ni toxicidad en órganos diana a dosis clínicamente significativas. En estudios no-clínicos de seguridad, dosis elevadas de irbesartán ( $\geq 250$  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 elevadas ( $\geq 500$  mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartán 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, irbesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con  $\geq 90$  mg/kg/día, en macacos con  $\geq 10$  mg/kg/día). Todos estos cambios se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartán. A dosis terapéuticas de irbesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

En estudios con ratas macho y hembra, la capacidad reproductiva y la fertilidad de éstas no se vieron afectadas incluso a dosis orales a las que irbesartán produce toxicidad parental (de 50 a 650 mg/kg/día), incluyendo mortalidad a la dosis más alta. No se observaron efectos significativos en el número de cuerpos lúteos, implantaciones, o fetos vivos. Irbesartán no afectó a la supervivencia, desarrollo o reproducción de la descendencia. Los estudios en animales indican que se detecta el irbesartán radiomarcado en fetos de ratas y conejos. Irbesartán se excreta en la leche de ratas lactantes.

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

#### Hidroclorotiazida

En algunos modelos experimentales se han observado evidencias equívocas de un efecto genotóxico o carcinogénico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Lactosa monohidrato

Croscarmelosa sódica

Sílice coloidal anhidra

Hipromelosa 3mPas

Celulosa microcristalina silificada

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa 6mPas

Hidroxipropilcelulosa  
Macrogol 6000  
Lactosa monohidrato  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxidos de hierro (amarillo y rojo) (E172)  
Talco

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

Blíster PVC/PVDC/ALU:

2 años.

Frasco HDPE y blísters ALU/ALU:

3 años.

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

Blíster PVC/PVDC/ALU:

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frasco de HDPE y blíster ALU/ALU:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Los comprimidos se envasan en blíster PVC/PDVC/ALU o blísters ALU/ALU y se introducen en un envase de cartón o se envasan en un frasco HDPE con tapón de PP y cápsula con desecante de sílice gel.

Blister PVC/PVDC/ALU: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Blister ALU/ALU: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Frasco de HDPE: 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56

28033 Madrid  
España

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

74.247

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

20/06/2011

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

12/05/2019