

**ANEXO I**

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de irbesartan (como irbesartan hidroclicorida) y 12,5 mg de hidrocliclorotiazida.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de irbesartan (como irbesartan hidroclicorida) y 12,5 mg de hidrocliclorotiazida.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de irbesartan (como irbesartan hidroclicorida) y 25 mg de hidrocliclorotiazida.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película es rosa pálido, biconvexo y ovalado.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película es blanco, biconvexo y de forma de cápsula.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película es rosa pálido, biconvexo y de forma de cápsula.

## 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 irbesartan o hidrocliclorotiazida en monoterapia (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

Posología

Ifirmacombi puede administrarse una vez al día, con o sin alimentos.

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

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

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente con hidroclorotiazida o irbesartan 150 mg en monoterapia.
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con irbesartan 300 mg o con Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg.
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

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

Cuando sea necesario, Ifirmacombi puede administrarse 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 Ifirmacombi, debido al componente hidroclorotiazida. En esta población de pacientes es preferible administrar diuréticos del asa en lugar de diuréticos tiazídicos. No es preciso realizar un ajuste de dosis en aquellos pacientes con insuficiencia renal cuyo aclaramiento de creatinina sea  $\geq 30$  ml/min (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Insuficiencia hepática

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

#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar un ajuste de dosis de Ifirmacombi en pacientes de edad avanzada.

#### Población pediátrica

Ifirmacombi no está recomendado para uso en niños y adolescentes ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia. No hay datos disponibles.

#### Forma de administración

Por 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 fármacos derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es un fármaco derivado de la 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 Ifirmacombi con medicamentos con aliskiren 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 Ifirmacombi con hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin otros factores de riesgo para la hipotensión. Puede observarse 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 deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con Ifirmacombi.

##### 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 riñón único funcionante 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 Ifirmacombi, puede preverse un efecto similar.

##### Insuficiencia renal y trasplante renal:

Cuando se utiliza Ifirmacombi en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico.

No existe experiencia con la administración de Ifirmacombi en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Ifirmacombi no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3). En pacientes con deterioro de la función renal puede producirse uremia 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 aliskiren 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 aliskiren (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 estrecha y frecuente monitorización 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.

##### Insuficiencia hepática:

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que ligeras alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico podrían

precipitar un coma hepático. No existe experiencia clínica con Ifirmacombi 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 medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de Ifirmacombi.

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 agentes hipoglucemiantes. Durante la terapia con tiazidas puede manifestarse 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 contenida en Ifirmacombi, estos efectos no se han observado o han sido mínimos.

En algunos pacientes en tratamiento con tiazidas puede producirse hiperuricemia o precipitarse un ataque de gota.

Desequilibrio electrolítico:

Al igual que sucede con cualquier paciente en tratamiento con diuréticos, deben realizarse determinaciones periódicas de electrolitos séricos a los intervalos adecuados.

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, la terapia concomitante con irbesartan 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 de Ifirmacombi irbesartan puede aparecer hiperpotasemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o fallo cardíaco, y diabetes mellitus.

En pacientes con riesgo se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. Debe realizarse con precaución la administración concomitante de Ifirmacombi y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio (ver sección 4.5).

No hay evidencia de que irbesartan reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. En general, el déficit de cloruros es leve y habitualmente 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 debe interrumpirse el tratamiento con tiazidas.

Las tiazidas han demostrado incrementar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia.

Litio:

No se recomienda la combinación de litio e Ifirmacombi (ver sección 4.5).

Control del dopaje:

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

#### Generales:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima 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, uremia, 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, pero son más probables en pacientes con estos antecedentes.

Durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, se han observado 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 la Angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

#### Miopía aguda y glaucoma secundario agudo de ángulo cerrado:

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que resulte en una miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Aunque la hidroclorotiazida es una sulfonamida, hasta ahora sólo se han notificado casos aislados de glaucoma agudo de ángulo cerrado con el uso de hidroclorotiazida. Los síntomas incluyen un inicio agudo de una pérdida de agudeza visual o dolor ocular, y se producen 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 fármaco tan rápido 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 las sulfonamidas o penicilina (ver sección 4.8).

#### 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).

#### Sodio:

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

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

#### Otros agentes antihipertensivos:

El efecto antihipertensivo de Ifirmacombi puede incrementarse con el uso concomitante de otros agentes antihipertensivos. Irbesartan e hidroclorotiazida (con dosis de hasta 300 mg de irbesartan/25 mg de hidroclorotiazida) han sido administrados de forma segura con otros agentes antihipertensivos incluyendo calcio-antagonistas y bloqueantes beta-adrenérgicos. Al iniciar la terapia con irbesartan 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).

#### Medicamentos que contienen aliskiren o inhibidores de la ECA:

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 aliskiren 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 de conversión de la angiotensina, se han detectado incrementos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad. Muy raramente se han descrito efectos similares con irbesartan. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, por lo que Ifirmacombi podría incrementar el riesgo de la toxicidad. Por lo tanto, la combinación de litio y Ifirmacombi no está recomendada (ver sección 4.4). Si la combinación fuera necesaria, se recomienda monitorizar los niveles séricos de litio.

#### Medicamentos que modifican el potasio:

El efecto deplecionante de potasio de la hidroclorotiazida es atenuado por el efecto ahorrador de potasio de irbesartan. Sin embargo, este efecto de la hidroclorotiazida sobre el potasio sérico es posible que se potencie con otros medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (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 (ej: heparina sódica) pueden producir elevaciones del potasio sérico. Se recomienda la monitorización adecuada del potasio sérico en pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

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

Cuando se administre Ifirmacombi con medicamentos que puedan verse afectados por alteraciones del potasio sérico (ej: glucósidos digitálicos, antiarrítmicos), se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico.

### Antiinflamatorios no esteroideos:

Cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, inhibidores COX-2, ácido acetil salicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la ECA, la administración concomitante de los antagonistas de la angiotensina II y AINEs podría provocar un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de potasio sérico especialmente en pacientes con una pobre función renal previa. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

### Información adicional sobre las interacciones con irbesartan:

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

### Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida:

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

*Alcohol:* pueden potenciar la hipotensión ortostática;

*Medicamentos antidiabéticos (fármacos orales e insulina):* pueden ser necesarios ajustes de la dosis de los antidiabéticos (ver sección 4.4);

*Colestiramina y colestipol:* la absorción de hidroclorotiazida puede verse modificada en presencia de resinas de intercambio aniónico, Ifirmacombi deberá tomarse por lo menos 1 hora antes ó 4 horas después de estos medicamentos;

*Corticosteroides, ACTH:* puede incrementarse la depleción de electrolitos, especialmente puede producirse 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 un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos;

*Aminas presoras (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 (ej: tubocurarina):* la 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 la 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 al alopurinol;

*Sales de calcio:* los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a la reducción de la excreción. Deben monitorizarse 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 (ej. tratamiento con vitamina D).

*Carbamazepina:* el uso concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida se ha asociado con el riesgo de hiponatremia sintomática. Se deben monitorizar los electrolitos durante el uso concomitante. Si es posible, se debe utilizar otra clase de diurético.

*Otras interacciones:* las tiazidas pueden aumentar el efecto hiperglucémico de los beta-bloqueantes y el diazóxido.

Los agentes anticolinérgicos (ej: atropina, beperideno) 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 la amantadina. Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos (ej: ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar su efecto mielosupresor.

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

##### Embarazo

*Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI):*

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

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

##### *Hidroclorotiazida*

Existe limitada experiencia con el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios realizados en animales son insuficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Basándose en el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede comprometer la perfusión feto placentaria y puede causar trastornos en el feto y el neonato tales como ictericia, desequilibrios del balance electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe utilizar para tratar el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso durante el curso de la enfermedad.

No se debe utilizar para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en raras situaciones donde no pueda utilizarse otro tratamiento.

Debido a que Ifirmacombi contiene hidroclorotiazida, no se recomienda su administración durante el primer trimestre del embarazo. El tratamiento deberá cambiarse a una terapia alternativa adecuada en las pacientes que tengan intención de quedarse embarazadas.

### Lactancia

#### *Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI):*

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

Se desconoce si irbesartan o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado que irbesartan o sus metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

#### *Hidroclorotiazida*

La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche humana. Dosis elevadas de tiazidas, al provocar una diuresis intensa, pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Ifirmacombi durante el periodo de lactancia. Si se utiliza Ifirmacombi durante la lactancia, se deben mantener las dosis lo más bajas posibles.

### Fertilidad

Irbesartan 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 Ifirmacombi altere la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que, ocasionalmente, durante el tratamiento de la hipertensión pueden aparecer mareos o fatiga.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Irbesartan/hidroclorotiazida en combinación

De los 898 pacientes hipertensos que recibieron diferentes dosis de irbesartan/hidroclorotiazida en los ensayos controlados con placebo (intervalo: 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg), el 29,5% de los pacientes experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron mareos (5,6%), fatiga (4,9%), náusea/vómitos (1,8%), y micción anormal (1,4%). Además, en los ensayos también se observaron con mucha frecuencia incrementos en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) (2,3%), en la creatinina (1,7%) y en la creatinina-cinasa (1,1%).

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas observadas en las notificaciones espontáneas y en ensayos controlados frente a 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.

**Tabla 1:** Reacciones adversas en Ensayos clínicos controlados frente a placebo y Notificaciones espontáneas

<i>Exploraciones complementarias</i>	Frecuentes:	Incrementos del BUN (Nitrógeno ureico en sangre), creatinina y creatinina-cinasa.
	Poco frecuentes:	Descenso de los niveles séricos de sodio y potasio.
<i>Trastornos cardíacos</i>	Poco frecuentes:	Síncope, hipotensión, taquicardia, edema
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes:	Mareo
	Poco frecuentes:	Mareo ortostático
	No conocida:	Dolor de cabeza
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	No conocida:	Tinnitus
<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 renales y urinarios</i>	Frecuentes:	Anomalías en la micción
	No conocida:	Insuficiencia renal incluyendo casos aislados de fallo renal en pacientes de riesgo (ver sección 4.4)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Poco frecuentes:	Inflamación de las extremidades
	No conocida:	Artralgia, mialgia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	No conocida:	Hiperpotasemia
<i>Trastornos vasculares</i>	Poco frecuentes:	Rubor
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	Frecuentes:	Fatiga
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	No conocida:	Casos de reacciones de hipersensibilidad como angioedema, erupción cutánea y urticaria
<i>Trastornos hepato biliares</i>	Poco frecuentes:	Ictericia

	No conocida:	Hepatitis, anomalías en la función hepática
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Poco frecuentes:	Disfunción sexual, alteraciones de la libido

**Información adicional sobre cada uno de los componentes:** además de las reacciones adversas mencionadas anteriormente para la combinación, se han comunicado previamente otras reacciones adversas para cada uno de los componentes individuales y que pueden ser potenciales reacciones adversas para Ifirmacombi. Las Tablas 2 y 3 detallan las reacciones adversas notificadas para los principios activos individuales de Ifirmacombi.

**Tabla 2:** Reacciones adversas notificadas con el uso de **Irbesartan** en monoterapia:

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	No conocida:	Trombocitopenia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Poco frecuentes:	Dolor torácico
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	No conocida:	Reacción anafiláctica incluyendo shock anafiláctico

**Tabla 3:** Reacciones adversas notificadas con la utilización de **hidroclorotiazida** en monoterapia

<i>Exploraciones complementarias</i>	No conocida:	Desequilibrio electrolítico (incluyendo hipopotasemia e hiponatremia, ver sección 4.4), hiperuricemia, glucosuria, hiperglicemia, incremento de los niveles de colesterol y triglicéridos.
<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) <sup>1</sup>
<i>Trastornos cardíacos</i>	No conocida:	Arritmias cardíacas
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	No conocida:	Anemia aplásica, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	No conocida:	Vértigo, parestesia, mareo, agitación
<i>Trastornos oculares</i>	No conocida:	Visión borrosa transitoria, xantopsia, miopía aguda y glaucoma secundario agudo de ángulo cerrado
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	No conocida:	Insuficiencia respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	No conocida:	Pancreatitis, anorexia, diarrea, estreñimiento, irritación gástrica, sialadenitis, pérdida de apetito
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	No conocida:	Nefritis intersticial, trastornos de la función renal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	No conocida:	Reacciones anafilácticas, necrolisis epidérmica tóxica, angeitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), reacciones cutáneas del tipo lupus eritematoso, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, reacciones de fotosensibilidad, erupción cutánea, urticaria
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	No conocida:	Debilidad, espasmos musculares

<i>Trastornos vasculares</i>	No conocida: Hipotensión postural
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	No conocida: Fiebre
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	No conocida: Ictericia (ictericia colestática intrahepática)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	No conocida: Depresión, trastornos del sueño

<sup>1</sup> 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).

Los efectos adversos dosis dependientes de hidroclorotiazida (especialmente las alteraciones electrolíticas) pueden incrementarse al aumentar la 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 incluido en el [Apéndice V](#)

## **4.9 Sobredosis**

No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis por Ifirmacombi. El paciente debe ser monitorizado y debe administrarse el tratamiento sintomático y de soporte. El manejo 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 deberá ser colocado en posición supina, con aportes de sal y líquidos administrados rápidamente.

Las manifestaciones más probables por sobredosis con irbesartan 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 la utilización concomitante de glucósidos digitálicos o de determinados medicamentos antiarrítmicos.

Irbesartan 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.

#### Mecanismo de acción

Ifirmacombi es una asociación de un antagonista del receptor de angiotensina-II, irbesartan, 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.

Irbesartan es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (subtipo AT<sub>1</sub>), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT<sub>1</sub>, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT<sub>1</sub>), produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y 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 irbesartan en monoterapia (ver secciones 4.4 y 4.5). Irbesartan no inhibe la ECA (kininasa-II), un enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartan no requiere activación metabólica para ser activo.

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 la 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 irbesartan 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 con una duración de unas 6 a 12 horas.

La combinación de hidroclorotiazida e irbesartan, 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 irbesartan en monoterapia, la adición de 12,5 mg de hidroclorotiazida a 300 mg de irbesartan 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 mmHg. La combinación de 300 mg de irbesartan 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 mmHg.

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 mmHg respectivamente).

Una dosis única diaria de 150 mg de irbesartan 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 mmHg en pacientes con hipertensión de leve a moderada. El efecto pico se alcanza a las 3 -6 horas. En la monitorización ambulatoria de la presión arterial, la combinación de 150 mg de irbesartan 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 mmHg. Cuando se midió la presión arterial mediante la monitorización ambulatoria, el efecto pico-valle de Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg fue del 100%. El efecto pico-valle medido por manguito en la consulta fue del 68% y 76% para Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg y Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg, respectivamente. Este efecto de 24 horas se observó sin detectarse una reducción excesiva de la presión arterial en el punto pico y el 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 con 25 mg de hidroclorotiazida en monoterapia, la adición de irbesartan produce una reducción adicional media sistólica/diastólica de 11,1/7,2 mmHg tras la sustracción de placebo.

El efecto reductor de la presión arterial con irbesartan en combinación con hidroclorotiazida es evidente 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 irbesartan/hidroclorotiazida se mantuvo durante más de un año. Aunque no se ha estudiado específicamente con Ifirmacombi, no se ha observado hipertensión de rebote ni con irbesartan ni con hidroclorotiazida.

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

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de la combinación de irbesartan e hidroclorotiazida como tratamiento de inicio en hipertensión severa (definida como PADSe  $\geq$  110 mmHg) 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 irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg o para irbesartan 150 mg con escalado sistemático (antes de evaluar la respuesta a la dosis más baja), tras una semana, a irbesartan/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg o a irbesartan 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% tenía una edad igual o superior a 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 mmHg) 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 mmHg comparado con el 33,2% de los pacientes tratados con irbesartan ( $p = 0,0005$ ). La presión arterial basal media fue de, aproximadamente, 172/113 mmHg en cada grupo de tratamiento y la reducción de PASSe/PADSe a las cinco semanas fue de 30,8/24,0 mmHg y 21,1/19,3 mmHg para irbesartan/hidroclorotiazida e irbesartan, respectivamente ( $p < 0,0001$ ).

Los tipos e incidencia 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 comunicaron 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)) 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 farmacológicas, 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 aliskiren 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 e insuficiencia 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 aliskiren 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 aliskiren 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 irbesartan no tiene efectos sobre la farmacocinética de ninguno de los componentes.

### Absorción

Irbesartan e hidroclorotiazida son agentes activos por vía oral y no requieren biotransformación para ejercer su actividad. Tras la administración oral de Ifirmacombi, la biodisponibilidad oral absoluta es del 60-80% y del 50-80% para irbesartan e hidroclorotiazida, respectivamente. Los alimentos no modifican la



biodisponibilidad de Ifirmacombi. La concentración máxima plasmática se alcanza transcurridas 1,5-2 horas de la administración oral de irbesartan y de 1-2,5 horas de la de hidroclorotiazida.

### Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas de irbesartan es aproximadamente del 96%, con fijación despreciable a los componentes celulares sanguíneos. El volumen de distribución para irbesartan 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.

### Linealidad/no linealidad

Irbesartan 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 por qué mecanismo. El aclaramiento corporal total y el renal son de 157-176 y 3,0-3,5 ml/min, respectivamente. La semivida de eliminación terminal de irbesartan 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 irbesartan (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas ligeramente más elevadas de irbesartan en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la vida media y en la acumulación de irbesartan. No es necesario realizar un ajuste de la dosis en mujeres. Los valores de AUC y  $C_{max}$  de irbesartan 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.

### Biotransformación

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

### Eliminación

Irbesartan y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o intravenosa de irbesartan 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 irbesartan inalterado. La hidroclorotiazida no se metaboliza pero es rápidamente eliminada por el riñón. Al menos, el 61% de la dosis oral se elimina inalterada en 24 horas. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica, y se excreta con la leche materna.

### Insuficiencia renal

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

### Insuficiencia hepática

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

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

#### Irbesartan/hidroclorotiazida

Se evaluó la toxicidad potencial de la combinación irbesartan/hidroclorotiazida tras la administración oral a ratas y macacos durante 6 meses. No se observaron hallazgos 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 irbesartan/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 de urea y creatinina séricos, e hiperplasia/hipertrofia del sistema yuxtaglomerular, que es una consecuencia directa de la interacción de irbesartan 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 un estudio de toxicidad en algunas ratas de 6 meses de duración a las que se les administraron 90 mg/kg/día de irbesartan, 90 mg/kg/día de hidroclorotiazida y 10/10 mg/kg/día de irbesartan/hidroclorotiazida. Estas lesiones no se observaron en macacos;
- descensos del potasio sérico debidos a la hidroclorotiazida, y parcialmente evitado cuando la hidroclorotiazida se administró en combinación con irbesartan.

La mayoría de los efectos anteriormente mencionados parecen debidos a la actividad farmacológica de irbesartan (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 de conversión de angiotensina. Estos hallazgos parecen no tener relevancia para el uso de dosis terapéuticas de irbesartan/hidroclorotiazida en humanos.

No se han observado efectos teratogénicos en ratas a las dosis de la asociación de irbesartan e hidroclorotiazida que producen toxicidad materna. Los efectos sobre la fertilidad de la asociación irbesartan/hidroclorotiazida, no han sido evaluados en estudios en animales, ya que no hay evidencia de efectos adversos sobre la fertilidad en animales o en el hombre cuando se administra irbesartan o hidroclorotiazida en monoterapia. Sin embargo, los parámetros de fertilidad se vieron afectados por otros antagonistas de la angiotensina-II administrados en monoterapia. Estos hallazgos 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 asociación irbesartan/hidroclorotiazida. No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico de irbesartan e hidroclorotiazida en asociación.

#### Irbesartan

No hubo evidencia de toxicidad sistémica ni toxicidad en órganos diana a dosis clínicamente significativas. En estudios no-clínicos de seguridad, dosis elevadas de irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/día en ratas y  $\geq 100$  mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores ( $\geq 500$  mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartan indujo cambios degenerativos en el riñón (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basofílicos, concentraciones plasmáticas elevadas de urea y creatinina) considerados como secundarios a los efectos hipotensores del medicamento que originan una disminución de la perfusión renal.

Además, irbesartan 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 hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartan. A dosis terapéuticas de irbesartan en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

En estudios con ratas macho y hembra, la fertilidad y la capacidad reproductiva de éstas no se vieron afectadas incluso a aquellas dosis orales de irbesartan que causan 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, implantes o fetos vivos. Irbesartan no afectó a la supervivencia, desarrollo o reproducción de la descendencia. Estudios en animales indican que el irbesartan radiomarcado se detecta en fetos de ratas y conejos. El irbesartan se excreta en la leche materna de las ratas.

Los estudios realizados en animales con irbesartan 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

Aunque en algunos modelos experimentales se han observado evidencias equívocas de un efecto genotóxico o carcinogénico, la amplia experiencia disponible en humanos no ha demostrado ninguna asociación entre su utilización y un aumento de neoplasias.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Comprimido:

Manitol  
Hidroxipropil celulosa  
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución  
Almidón glicolato sódico  
Talco  
Macrogol 6000  
Aceite de castor hidrogenado

#### Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg y 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Recubierto pelicular:  
Polivinil alcohol  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)

#### Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Recubierto pelicular:  
Polivinil alcohol  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol

Talco

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

5 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Envase de cartón con blíster (OPA/Aluminio/PVC/Aluminio) de 14, 28, 30, 56, 56x1, 84, 90 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

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

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
EU/1/11/673/017-024

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

Fecha de la primera autorización: 04 de marzo de 2011

Fecha de la última renovación: 19 de noviembre de 2015

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

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

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

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Eslovenia

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Alemania

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**



## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Envase de cartón**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Irbesartan/Hidroclorotiazida

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de irbesartan (como irbesartan hidroclicorida) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

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

Comprimido recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
56x1 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película

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

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

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

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

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

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

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

EU/1/11/673/001 (14 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/002 (28 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/003 (30 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/004 (56 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/005 (56 x 1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/006 (84 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/007 (90 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/008 (98 comprimidos recubiertos con película)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comp. EFG

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

<PC:  
SN:  
NN:>

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

**Blísters**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimidos EFG  
Irbesartan/Hidroclorotiazida

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

KRKA

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Envase de cartón**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Irbesartan/Hidroclorotiazida

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de irbesartan (como irbesartan hidroclicorida) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

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

Comprimido recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
56x1 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película

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

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

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

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

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

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

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

EU/1/11/673/009 (14 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/010 (28 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/011 (30 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/012 (56 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/013 (56 x 1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/014 (84 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/015 (90 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/016 (98 comprimidos recubiertos con película)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comp. EFG

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

<PC:  
SN:  
NN:>



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

**Blísters**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos EFG  
Irbesartan/Hidroclorotiazida

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

KRKA

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Envase de cartón**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Irbesartan/Hidroclorotiazida

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de irbesartan (como irbesartan hidroclicorida) y 25 mg de hidroclorotiazida.

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

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

Comprimido recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
56x1 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película

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

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

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

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

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

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

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

EU/1/11/673/017 (14 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/018 (28 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/019 (30 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/020 (56 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/021 (56 x 1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/022 (84 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/023 (90 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/11/673/024 (98 comprimidos recubiertos con película)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg comp. EFG

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

<PC:  
SN:  
NN:>

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

**Blísters**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimidos EFG  
Irbesartan/Hidroclorotiazida

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

KRKA

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto:información para el usuario

**Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG**  
**Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG**  
**Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG**  
Irbesartan/Hidroclorotiazida

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

### Contenido del prospecto:

1. Qué es Ifirmacombi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ifirmacombi
3. Cómo tomar Ifirmacombi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ifirmacombi
6. Contenido del envase e información adicional

### 1. Qué es Ifirmacombi y para qué se utiliza

Ifirmacombi es una asociación de dos principios activos, irbesartan e hidroclorotiazida.

Irbesartan pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina-II.

La angiotensina-II es una sustancia producida en el organismo que se une a los receptores de los vasos sanguíneos produciendo su contracción. Ello origina un incremento de la presión arterial. Irbesartan impide la unión de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial.

Hidroclorotiazida pertenece al grupo de medicamentos (llamados diuréticos tiazídicos) que aumentando la cantidad de orina eliminada, disminuyen la presión arterial.

Los dos principios activos de Ifirmacombi actúan conjuntamente para lograr una disminución de la presión arterial superior a la obtenida con cada uno de ellos por separado.

**Ifirmacombi se utiliza para tratar la presión arterial elevada**, cuando el tratamiento sólo con irbesartan o sólo con hidroclorotiazida no proporciona el control adecuado de su presión arterial.

### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ifirmacombi

#### No tome Ifirmacombi

- si es **alérgico** a irbesartan, o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si es **alérgico** a la hidroclorotiazida o a cualquier otro medicamento derivado de las sulfonamidas
- si está **embarazada de más de 3 meses**. (En cualquier caso es mejor evitar tomar Ifirmacombi también al inicio de su embarazo – ver sección Embarazo)
- si tiene **problemas graves de hígado o riñón**

- si tiene **dificultades para orinar**
- si su médico detecta que tiene **niveles persistentemente elevados de calcio o niveles bajos de potasio en sangre**
- si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren

### **Advertencias y precauciones**

**Consulte a su médico** antes de empezar a tomar Ifirmacombi y **en cualquiera de los siguientes casos:**

- si tiene **vómitos o diarrea excesivos**
- si padece **alteraciones del riñón** o si tiene un **trasplante de riñón**
- si padece **alteraciones del corazón**
- si padece **alteraciones del hígado**
- si padece **diabetes**
- si padece **lupus eritematoso** (también conocido como lupus o LES)
- si padece **aldosteronismo primario** (una condición relacionada con la producción elevada de la hormona aldosterona, lo que provoca retención de sodio y, a su vez, un aumento de la presión arterial)
- Si ha tenido **cáncer de piel** o si le aparece una lesión de la piel inesperada durante el tratamiento. El tratamiento con hidroclorotiazida, en particular su uso a largo plazo a dosis altas, puede aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer de piel y labios (cáncer de piel no- melanoma). Proteja la piel de la exposición al sol y a los rayos UV mientras esté tomando Ifirmacombi.
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
  - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
  - aliskiren

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Ver también la información bajo el encabezado “No tome Ifirmacombi”.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Ifirmacombi al inicio del embarazo (3 primeros meses), y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección Embarazo).

### **También debe comunicar a su médico:**

- si sigue una **dieta baja en sal**
- si presenta alguno de estos signos: **sensación de sed, sequedad de boca, debilidad generalizada, sensación de sueño, dolores musculares o calambres, náuseas, vómitos, o latido cardiaco acelerado**, ya que pueden indicar un efecto excesivo de hidroclorotiazida (contenida en Ifirmacombi)
- si experimenta un aumento de la **sensibilidad de la piel al sol** con síntomas de quemadura solar (como enrojecimiento, picor, hinchazón, ampollas) que se produce más rápidamente de lo normal
- si **va a ser operado** (intervención quirúrgica) o si **le van a administrar anestésicos**.
- si experimenta **cambios en su visión o dolor en uno o ambos ojos** al tomar Ifirmacombi. Esto podría ser un signo de desarrollo de glaucoma, aumento de la presión en sus ojos. Debe interrumpir el tratamiento con Ifirmacombi y pedir atención médica.

La hidroclorotiazida que contiene este medicamento puede ocasionar resultados positivos en el control del dopaje.



## **Niños y adolescentes**

Ifirmacombi no se debe administrar a niños y adolescentes (menores de 18 años).

## **Uso de Ifirmacombi otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Los diuréticos, como la hidroclorotiazida que contiene Ifirmacombi, pueden tener un efecto sobre otros medicamentos. No debe tomar junto con Ifirmacombi los preparados que contengan litio sin la supervisión de su médico.

Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

- Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No tome Ifirmacombi” y “Advertencias y precauciones”).

## **Puede que necesite hacerse análisis de sangre si toma:**

- suplementos de potasio
- sustitutos de la sal que contengan potasio
- medicamentos ahorradores de potasio u otros diuréticos (comprimidos que aumentan la producción de orina)
- algunos laxantes
- medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota
- suplementos de vitamina D
- medicamentos para controlar el ritmo cardíaco
- medicamentos para la diabetes (agentes orales o insulinas)
- carbamazepima (un medicamento para el tratamiento de la epilepsia)

También es importante comunicar a su médico si está tomando otros medicamentos para bajar su presión arterial, esteroides, y medicamentos para tratar el cáncer, analgésicos, medicamentos para la artritis o resinas de colestiramina o colestipol para reducir el colesterol en sangre.

## **Toma de Ifirmacombi con alimentos, bebidas y alcohol**

Ifirmacombi puede tomarse con o sin alimentos.

Debido a la hidroclorotiazida que contiene Ifirmacombi, si bebe alcohol mientras está en tratamiento con este medicamento, puede tener una mayor sensación de mareo al ponerse de pie, especialmente al levantarse de una posición sentada.

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

### **Embarazo**

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

### **Lactancia**

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

### **Conducción y uso de máquinas**

Es poco probable que Ifirmacombi modifique su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión pueden aparecer ocasionalmente mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas hable con su médico antes de conducir o usar máquinas.

### **Ifirmacombi contiene sodio**

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

### **3. Cómo tomar Ifirmacombi**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### **Dosis de Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg**

La dosis recomendada de Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg es un comprimido al día. En general, el médico le prescribirá Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg cuando los tratamientos anteriores que recibiera no hubieran reducido suficientemente su presión arterial. El médico le indicará cómo pasar de tratamientos anteriores a Ifirmacombi.

Si esta dosis no le ayude reducir suficientemente su presión arterial, el médico podría prescribirle Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

#### **Dosis de Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg**

La dosis recomendada de Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg es un comprimido al día. En general, el médico le prescribirá Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg cuando los tratamientos anteriores que recibiera no hubieran reducido suficientemente su presión arterial. El médico le indicará cómo pasar de tratamientos anteriores a Ifirmacombi.

Si esta dosis no le ayude reducir suficientemente su presión arterial, el médico podría prescribirle Ifirmacombi 300 mg/25 mg.

#### **Dosis de Ifirmacombi 300 mg/25 mg**

La dosis recomendada de Ifirmacombi 300 mg/25 mg es un comprimido al día. Esta dosis no debe ser incrementada. En general, el médico le prescribirá Ifirmacombi 300 mg/25 mg cuando los tratamientos anteriores que recibiera no hubieran reducido suficientemente su presión arterial. El médico le indicará cómo pasar de tratamientos anteriores a Ifirmacombi.

Si este medicamento no le ayude reducir suficientemente su presión arterial, el médico podría prescribirle un tratamiento adicional.

### **Forma de administración**

Ifirmacombi se administra por **vía oral**. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p. ej. un vaso de agua). Puede tomar Ifirmacombi con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria a la misma hora cada día. Es importante que continúe tomando Ifirmacombi hasta que su médico le aconseje lo contrario.

El efecto máximo reductor de la presión arterial debe alcanzarse a las 6-8 semanas después del inicio del tratamiento.

### **Si toma más Ifirmacombi del que debe**

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

### **Los niños no deben tomar Ifirmacombi**

Ifirmacombi no debe darse a niños menores de 18 años de edad. Si un niño traga algunos comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

### **Si olvidó tomar Ifirmacombi**

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

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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

Algunos de estos efectos pueden ser graves y pueden requerir atención médica.

En raras ocasiones se han comunicado casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria) en pacientes tratados con irbersartan, así como también inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. **Si tiene alguno de los síntomas anteriores o presenta respiración entrecortada**, deje de tomar Ifirmacombi y póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Los efectos adversos comunicados en los estudios clínicos para los pacientes tratados con Ifirmacombi fueron:

### **Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- náuseas/vómitos,
- anomalías en la micción,
- fatiga
- mareos (incluyendo el que se produce al ponerse de pie desde una posición tumbada o sentada)
- los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de un enzima que mide la función del músculo y corazón (creatina-cinasa) o niveles elevados de sustancias que miden la función del riñón (nitrógeno uréico en la sangre, creatinina).

**Si cualquiera de estos efectos adversos le ocasiona problemas**, consulte a su médico.

### **Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- diarrea,
- presión arterial baja,
- desmayo,
- taquicardia,
- enrojecimiento,
- hinchazón por retención de líquido (edema)
- disfunción sexual (alteraciones de la función sexual).
- los análisis de sangre pueden mostrar bajos niveles de sodio y potasio en su sangre.

**Si cualquiera de estos efectos adversos le ocasiona problemas**, consulte a su médico.

### **Efectos adversos desde la comercialización de la combinación irbesartan e hidroclorotiazida**

Desde la comercialización de Ifrimacombi se han comunicado algunos efectos adversos. Los efectos adversos observados con frecuencia no conocida son:

- dolor de cabeza,
- zumbidos en los oídos,
- tos,
- alteración del gusto,
- indigestión,
- dolor de las articulaciones y muscular,
- alteraciones de la función hepática e insuficiencia del riñón,

- niveles elevados de potasio en su sangre y
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea, urticaria, hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta
- también se han observado casos poco frecuentes de ictericia (coloración amarillenta de la piel y/o blanco de los ojos).

Tal y como sucede con todas las combinaciones de dos principios activos, no se pueden excluir los efectos adversos asociados a cada uno de los componentes.

#### **Efectos adversos asociados únicamente con irbesartan**

Además de los efectos adversos descritos anteriormente, también se ha observado dolor en el pecho, reacciones alérgicas graves (shock anafiláctico) y disminución en el número de plaquetas (una célula sanguínea esencial para la coagulación de la sangre).

#### **Efectos adversos asociados con hidroclorotiazida en monoterapia:**

Cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma); pérdida del apetito; irritación del estómago; calambres en el estómago; estreñimiento; ictericia (coloración amarillenta de la piel y/o blanco de los ojos); inflamación del páncreas caracterizada por dolor severo del estómago superior, a menudo con náuseas y vómitos; trastornos del sueño; depresión; visión borrosa; falta de glóbulos blancos, lo que puede dar lugar a infecciones frecuentes, fiebre; disminución del número de plaquetas (células sanguíneas esenciales para la coagulación de la sangre), disminución del número de glóbulos rojos (anemia) caracterizado por cansancio, dolores de cabeza, respiración entrecortada al realizar ejercicio, mareos y palidez; enfermedad renal; alteraciones pulmonares incluyendo neumonía o acumulación de líquido en los pulmones; aumento de la sensibilidad de la piel al sol; inflamación de los vasos sanguíneos; una enfermedad de la piel caracterizada por el pelado de la piel en todo el cuerpo; lupus eritematoso cutáneo, que se identifica por una erupción que puede aparecer en la cara, cuello y cuero cabelludo; reacciones alérgicas; debilidad y espasmos musculares; alteración del ritmo cardíaco; reducción de la presión arterial después de un cambio de la posición corporal; hinchazón de las glándulas salivares; niveles altos de azúcar en la sangre; azúcar en la orina; aumentos en algunos tipos de grasas de la sangre; niveles altos de ácido úrico en la sangre, lo que puede causar gota.

Se sabe que los efectos adversos asociados a la hidroclorotiazida pueden aumentar con dosis mayores de hidroclorotiazida.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Ifirmacombi**

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Ifirmacombi

- Los principios activos son irbesartan e hidroclorotiazida.  
Cada Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimido recubierto con película contiene 150 mg de irbesartan (como irbesartan hidrocliclorida) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.  
Cada Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimido recubierto con película contiene 300 mg de irbesartan (como irbesartan hidrocliclorida) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.  
Cada Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimido recubierto con película contiene 300 mg de irbesartan (como irbesartan hidrocliclorida) y 25 mg de hidroclorotiazida.
- Los demás componentes de Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg son: manitol, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón glicolato sódico, talco, macrogol 6000 y aceite de castor hidrogenado en el núcleo del comprimido y polivinil alcohol, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172) en el recubierto pelicular. Ver sección 2 “Ifirmacombi contiene sodio”.
- Los demás componentes de Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg son: manitol, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón glicolato sódico, talco, macrogol 6000 y aceite de castor hidrogenado en el núcleo del comprimido y polivinil alcohol, dióxido de titanio (E171), macrogol y talco en el recubierto pelicular. Ver sección 2 “Ifirmacombi contiene sodio”.
- Los demás componentes de Ifirmacombi 300 mg/25 mg son: manitol, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón glicolato sódico, talco, macrogol 6000 y aceite de castor hidrogenado en el núcleo del comprimido y polivinil alcohol, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172) en el recubierto pelicular. Ver sección 2 “Ifirmacombi contiene sodio”.

### Aspecto de Ifirmacombi y contenido del envase

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Comprimido recubierto con película (comprimido) es rosa pálido, biconvexo y ovalado.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Comprimido recubierto con película (comprimido) es blanco, biconvexo y de forma de cápsula.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Comprimido recubierto con película (comprimido) es rosa pálido, biconvexo y de forma de cápsula.

Ifirmacombi comprimidos recubiertos con película está disponible en envases tipo blíster con 14, 28, 30, 56, 56x1, 84, 90 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

### Responsable de la fabricación

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemania

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

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**България**

KRKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: + 30 210 6256177

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Κύπρος**

Kira Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.  
Tel: + 44(0)203 751 1888

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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

**Anexo IV**  
**Conclusiones científicas**



## Conclusiones científicas

Los medicamentos que contienen sartanes son opciones terapéuticas importantes para trastornos graves o potencialmente graves como la hipertensión o determinadas enfermedades cardíacas o renales. La eficacia y la seguridad de los medicamentos que contienen sartanes en estas indicaciones están bien establecidas *per se* y no se cuestionan en este procedimiento de arbitraje. La cuestión fundamental de este procedimiento de arbitraje es la detección de contaminación por *N*-nitrosaminas (esp. NDMA o NDEA) en los sartanes, el posible riesgo resultante a largo plazo para los pacientes y las medidas para minimizar todo lo posible estas contaminaciones.

Las nitrosaminas son moléculas químicamente sencillas y pueden formarse en las fases de fabricación farmacéutica siempre que haya presentes aminas y nitritos secundarios (o terciarios), habitualmente en condiciones ácidas. Este es el fundamento del presente procedimiento de arbitraje. Sin embargo, hay que señalar que también pueden formarse nitrosaminas en muchas otras situaciones, incluso en procesos biológicos.

La NDMA y la NDEA son dos de los carcinógenos mutagénicos más potentes que se conocen. En cuanto se conoció el problema de la contaminación por nitrosaminas, las autoridades competentes de toda la UE adoptaron inmediatamente medidas de precaución, como la retirada de los lotes afectados de las farmacias. Al principio, esto solo fue necesario para los principios activos que contenían valsartán de unos pocos fabricantes, pero más tarde también para algunos otros sartanes con un anillo tetrazólico.

### Evaluación del riesgo de cáncer adicional

En la actualidad, los efectos de la NDMA y la NDEA en la salud humana se han extrapolado únicamente a partir de estudios en animales. Sin embargo, dado que los mecanismos de lesión del ADN documentados en estos estudios también son importantes en las personas y que los datos *in vitro* en células humanas no son significativamente diferentes de los obtenidos en células animales, es prudente suponer que los efectos observados en animales también pueden aparecer en personas tras la exposición a cantidades suficientemente altas de estas nitrosaminas.

Además de NDMA y NDEA, se han detectado otras *N*-nitrosaminas en algunos medicamentos que contienen sartanes. Se considera que los riesgos resultantes de exposiciones múltiples son aditivos en los pacientes, ya que los carcinógenos mutagénicos se consideran actualmente toxinas sumadoras.

La directriz M7(R1) de la ICH establece los principios para determinar los límites de impurezas mutagénicas/reactivas al ADN. La determinación de una ingesta aceptable (IA) se basa en la extrapolación del riesgo carcinógeno a partir de los datos de carcinogenicidad en roedores, como la dosis que da lugar a un caso de cáncer entre 100 000 personas expuestas durante toda la vida a la impureza. Las *N*-nitrosaminas pertenecen a un «grupo de compuestos preocupantes» de esta directriz. Por estos motivos, las impurezas de *N*-nitrosaminas en fármacos como los sartanes previstos para uso a largo plazo deben reducirse lo máximo posible.

No es posible realizar una evaluación completa del riesgo en los pacientes expuestos previamente a impurezas de NDMA o NDEA en los sartanes, especialmente valsartán que se ha comprobado que contiene la mayor contaminación por nitrosaminas, ya que se desconoce el grado real de exposición de los pacientes. Para hacer una evaluación del riesgo individual se necesitarían datos sobre los medicamentos y lotes exactos utilizados por cada paciente. Por tanto, la evaluación del riesgo se basa en el peor de los casos, que sería una exposición parcialmente combinada a los niveles más altos de NDEA durante 4 años (2011–2015) y de NDMA durante 6 años (2012–2018) descritos con un sartán, lo que depararía un riesgo de cáncer adicional teórico acumulado de 29,5:100 000 o 1:3390 (0,029 %) cuando se extrapolan los datos a partir de los estudios disponibles en ratas según la M7(R1) de la ICH.

En comparación con el riesgo de cáncer a lo largo de la vida en la población europea, que es aproximadamente del 50 %, este riesgo adicional se considera muy bajo.

#### Consideraciones sobre la vigilancia de los pacientes expuestos

Es preciso sopesar el riesgo teórico muy pequeño indicado anteriormente frente a los riesgos de las posibles medidas para vigilar a los pacientes, como la colonoscopia o la gastroscopia, que podrían superar el riesgo de cáncer adicional teórico. Por ejemplo, en una revisión reciente se han calculado riesgos de perforación de 4 por 10 000 (intervalo de confianza del 95 %, 2-5) y de hemorragia grave de 8 por 10 000 (intervalo de confianza del 95 %, 5-14) con la colonoscopia de cribado. Además, la edad avanzada, las enfermedades concomitantes y el uso de anticoagulantes se asociaron estrechamente a complicaciones tanto gastrointestinales como no gastrointestinales. Por otra parte, todavía no están suficientemente claros los órganos diana de la toxicidad por NDMA/NDEA en las personas.

Por estos motivos, el CHMP no pudo identificar métodos de cribado del cáncer que pudieran ser beneficiosos para los pacientes.

#### Medidas para mitigar el riesgo

Se han adoptado las medidas reglamentarias pertinentes (como cuarentena o retiradas de lotes) en los casos pertinentes.

Se necesitan medidas adicionales para minimizar prospectivamente la reaparición de esta contaminación.

Tras examinar todos los datos disponibles, el CHMP exige lo siguiente:

1. Valoraciones de riesgos obligatorias en los procesos de fabricación de los principios activos con el fin de evaluar el riesgo teórico de formación y contaminación de *N*-nitrosaminas
2. Modificación de los procesos de fabricación, en caso necesario, para minimizar la contaminación todo lo posible.
3. Implantación de una estrategia de control para detectar y controlar las impurezas de *N*-nitrosaminas en el principio activo (o el producto intermedio, si está justificado).

En concreto, el CHMP consideró que los límites de NDMA y NDEA deberían ser lo más bajos posible desde el punto de vista técnico. En este sentido, se podría alcanzar un límite de cuantificación de 0,03 ppm para la NDMA y la NDEA según los datos disponibles sobre métodos analíticos. Este límite se considera un umbral suficientemente robusto para los principios activos que puede alcanzarse técnicamente. En comparación con los niveles de ingesta diaria calculados según la M7(R1) de la ICH mediante toxicología no clínica, es posible generar factores de seguridad adicionales comprendidos entre 2,73 y 27,3 para la NDMA y entre 10,0 y 100 para la NDEA, definiendo 0,03 ppm como el límite técnico común para la NDEA y la NDMA en los principios activos con sartanes tetrazólicos. El concepto subyacente del enfoque propuesto es mantener la cantidad de impurezas de *N*-nitrosaminas lo más baja posible, independientemente del tipo de sartán o de la dosis.

El límite de 0,03 ppm para la NDMA y la NDEA será aplicable después de un periodo de transición de 2 años desde la notificación de la Decisión de la Comisión. Durante este periodo, se solicita a los TAC y a los fabricantes que introduzcan cambios relevantes en los procesos de fabricación de los principios activos, así como que desarrollen métodos analíticos adecuados al tiempo que garantizan un

suministro adecuado del mercado para estos medicamentos esenciales. Se ha fijado un límite intermedio basado en las ingestas diarias conforme a los principios de la M7(R1) de la ICH utilizando datos de toxicología para controlar mientras tanto estas impurezas en un nivel aceptable. Estos límites intermedios se basan en la dosis diaria máxima autorizada en la UE para cada uno de los sartanes y, por tanto, varían entre ellos, como se indica en la tabla siguiente:

Principio activo	Dosis diaria máxima (mg)	NDEA Límite en ppm en el principio activo	NDMA Límite en ppm en el principio activo
Valsartán	320	0,082	0,300
Losartán	150	0,177	0,640
Olmesartán	40	0,663	2,400
Irbesartán	300	0,088	0,320
Candesartán	32	0,820	3,000

En caso de que se detecten NDMA y NDEA en paralelo en un lote del principio activo, se debería rechazar el lote correspondiente, teniendo en cuenta que una contaminación combinada se traduciría en un riesgo combinado, que podría ser superior a un caso adicional de cáncer por 100 000 personas.

Aunque las medidas se centran en la NDMA y la NDEA, los principios utilizados en este procedimiento en cuanto a evaluación toxicológica, estrategia de control y cambios en los procesos de fabricación de los principios activos deben aplicarse por analogía con otras nitrosaminas.

En caso de identificación de otras nitrosaminas, deberá notificarse inmediatamente a las autoridades competentes, junto con una evaluación toxicológica de la impureza, una evaluación clínica de los pacientes expuestos, un análisis de la causa primordial y un plan de acción corrector (p. ej., cambios en el proceso de fabricación).

En general, teniendo en cuenta los datos disponibles evaluados en este procedimiento, la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen un sartán con un anillo tetrazólico sigue siendo positiva, siempre que se cumplan las condiciones impuestas.

### Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El CHMP examinó el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los productos que contienen sartanes con un grupo tetrazólico (candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, valsartán).
- El CHMP examinó los datos de calidad referentes a los procesos de fabricación de sartanes con un grupo tetrazólico, los datos analíticos, incluidos los resultados de las pruebas y los métodos disponibles, y los datos toxicológicos disponibles relativos a las N-nitrosaminas presentes en algunos de estos productos. El CHMP también llevó a cabo una evaluación del riesgo para los pacientes expuestos previamente a NDMA y NDEA en sartanes y calculó los niveles de ingesta diaria basándose en los principios de la M7(R1) de la ICH, que se asocian a un riesgo adicional a lo largo de la vida de 1 de cada 100 000 pacientes.
- Basándose en el análisis de las posibles causas primordiales, el CHMP consideró que todos los TAC debían realizar una evaluación del riesgo de los procesos de fabricación utilizados para los principios activos en sus productos terminados con el fin de evaluar el riesgo de formación y contaminación de N-nitrosaminas.
- Se considera aceptable un periodo de transición de dos años para modificar los procesos de producción para conseguir síntesis en las que no se formen N-nitrosaminas, adoptar métodos analíticos para la estrategia de control y evitar la escasez de producto.

- Durante este periodo, las impurezas de NDMA y NDEA en el principio activo deben controlarse durante un periodo de transición en los límites calculados basándose en los principios de la M7(R1) de la ICH utilizando análisis validados
- Después del periodo de transición, debe aplicarse un límite máximo de 0,03 ppm para la NDMA y la NDEA, que refleja el nivel cuantificable más bajo basado en la capacidad de los métodos analíticos disponibles.
- En caso de detección de otras N-nitrosaminas, deberá notificarse inmediatamente a las autoridades competentes, junto con una evaluación toxicológica de la impureza, una evaluación clínica de los pacientes expuestos, un análisis de la causa primordial y un plan de acción corrector.
- El CHMP no pudo identificar métodos de cribado del cáncer que pudieran ser beneficiosos para los pacientes, teniendo en cuenta la incertidumbre de los órganos diana de la toxicidad de la NDMA/NDEA en las personas y los riesgos de las medidas para vigilar a los pacientes, como la colonoscopia o la gastroscopia, que podrían superar el riesgo de cáncer adicional teórico.

### **Dictamen del CHMP**

En consecuencia, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán y valsartán sigue siendo favorable, siempre que se cumplan las condiciones descritas anteriormente.

Por consiguiente, el CHMP recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los productos que contienen candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, valsartán.