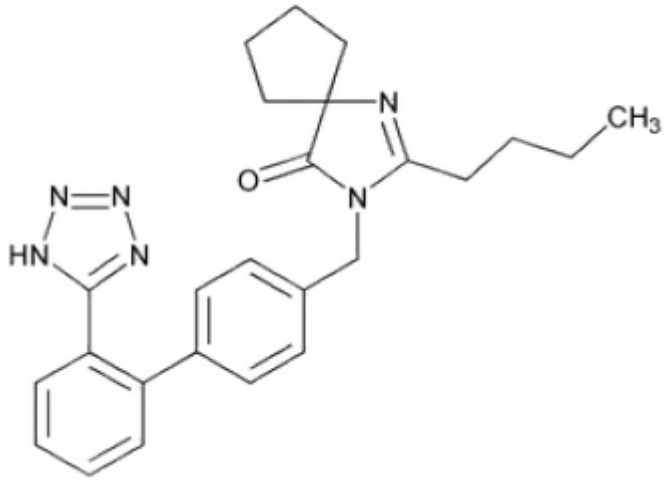
1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IRBESARTAN E HIDROCLOROTIAZIDA TABLETAS USP (150 MG + 12.50 MG)

2. COMPOSICIÓN:

IRBESARTAN

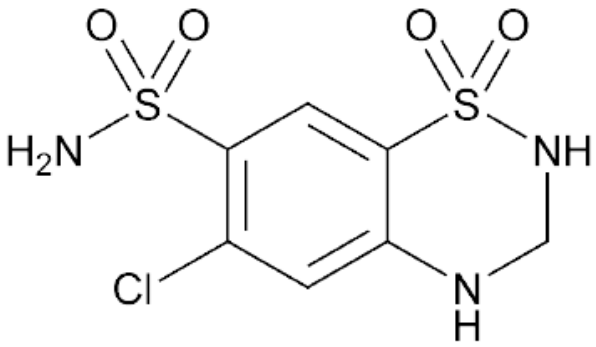
Estructura química y nombre químico del ingrediente activo:



Nombre químico: 2-Butil-3-[p-(o-1H-tetrazol-5- ilfenil)bencil]-1,3- diazaspiro [4.4]non-1-en-4-ona

HIDROCLOROTIAZIDA

Estructura química y nombre químico del ingrediente activo:



Nombre químico: 2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida, 6-cloro-3,4-dihidro-,1,1-dióxido;

Reclamo de etiqueta:

Cada tableta sin recubrir contiene:

Irbesartán USP……...150 mg

Hidroclorotiazida USP……12,50 mg

Excipientes ….. QS

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta sin recubrimiento

4. Detalles clínicos:

4.1 Indicaciones Terapéuticas:

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Esta combinación de dosis fija está indicada en pacientes adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente con irbesartán o hidroclorotiazida solos.

4.2 Posología y método de administración:

Posología

Irbesartán/Hidroclorotiazida se puede tomar una vez al día, con o sin alimentos.

Puede recomendarse una titulación de la dosis con los componentes individuales (es decir , irbesartán e hidroclorotiazida).

Cuando sea clínicamente apropiado, se podrá considerar el cambio directo de la monoterapia a combinaciones fijas:

• Irbesartán/Hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con hidroclorotiazida o irbesartán 150 mg solos;

• Irbesartán/Hidroclorotiazida 300 mg/12,5 mg se puede administrar en pacientes no controlados suficientemente con irbesartán 300 mg o Irbesartán/Hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg.

• Irbesartán/Hidroclorotiazida 300 mg/25 mg puede administrarse en pacientes insuficientemente controlados con Irbesartán/Hidroclorotiazida 300 mg/12,5 mg.

No se recomiendan dosis superiores a 300 mg de irbesartán/25 mg de hidroclorotiazida una vez al día. Cuando sea necesario, Irbesartán/Hidroclorotiazida se puede administrar con otro medicamento antihipertensivo.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Debido al componente hidroclorotiazida, no se recomienda irbesartán/hidroclorotiazida en pacientes con disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). En esta población se prefieren los diuréticos de asa a las tiazidas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal cuyo aclaramiento de creatinina renal es ≥ 30 ml/min.

Deterioro hepático:

Irbesartán/Hidroclorotiazida no está indicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Las tiazidas deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis de Irbesartán/Hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Personas mayores:

no es necesario ajustar la dosis de Irbesartán/Hidroclorotiazida en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de Irbesartán + Hidroclorotiazida en niños y adolescentes porque no se ha establecido la seguridad y eficacia. No hay datos disponibles.

Método de administración

Para uso oral.

4.3 Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas (la hidroclorotiazida es una sustancia derivada de las sulfonamidas)

• Segundo y tercer trimestre del embarazo

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

• Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia

• Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis

• El uso concomitante de Irbesartán/Hidroclorotiazida con productos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m^2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso:

Hipotensión - Pacientes con depleción de volumen: Irbesartán/Hidroclorotiazida rara vez se ha asociado con hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin otros factores de riesgo de hipotensión. Se puede esperar que se produzca hipotensión sintomática en pacientes con depleción de volumen y/o sodio debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta,

diarrea o vómitos. Estas condiciones deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con Irbesartán/Hidroclorotiazida.

Estenosis de la arteria renal - Hipertensión renovascular : existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria de un solo riñón funcional son tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II. Aunque esto no está documentado con Irbesartán/Hidroclorotiazida, se debe anticipar un efecto similar.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: cuando se utiliza Irbesartán/Hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. No hay experiencia con respecto a la administración de Irbesartán/Hidroclorotiazida en pacientes con un trasplante de riñón reciente. Irbesartán/Hidroclorotiazida no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). La azotemia asociada al diurético tiazídico puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal cuyo aclaramiento de creatinina es ≥ 30 ml/min. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min pero < 60 ml/min), esta combinación de dosis fija debe administrarse con precaución.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren .

Si se considera absolutamente necesaria la terapia de doble bloqueo, ésta sólo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y sujeto a una estrecha monitorización frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben usarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Insuficiencia hepática: las tiazidas deben usarse con precaución en pacientes con función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva, ya que alteraciones menores del equilibrio de líquidos

y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No existe experiencia clínica con Irbesartán/Hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva: al igual que con otros vasodilatadores, se indica especial precaución en pacientes que padecen estenosis aórtica o mitral, o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario: los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responderán a los medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de Irbesartán/Hidroclorotiazida.

Efectos metabólicos y endocrinos: el tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas. Irbesartán puede inducir hipoglucemia, especialmente en pacientes diabéticos. En pacientes tratados con insulina o antidiabéticos se debe considerar una monitorización adecuada de la glucemia; Puede ser necesario un ajuste de dosis de insulina o antidiabéticos cuando esté indicado. Se han asociado aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos con el tratamiento con diuréticos tiazídicos; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en Irbesartán/Hidroclorotiazida, se informaron efectos mínimos o nulos.

Puede producirse hiperuricemia o precipitarse gota franca en ciertos pacientes que reciben tratamiento con tiazidas.

Desequilibrio electrolítico: como ocurre con cualquier paciente que recibe tratamiento con diuréticos, se deben realizar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden provocar un desequilibrio de líquidos o electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos de advertencia de un desequilibrio de líquidos o electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas o vómitos.

Aunque se puede desarrollar hipopotasemia con el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concomitante con irbesartán puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis intensa, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que

reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH. Por el contrario, debido al componente irbesartán de Irbesartán/Hidroclorotiazida, puede producirse hiperpotasemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Se recomienda una monitorización adecuada del potasio sérico en pacientes de riesgo. Los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio o los sustitutos de las sales que contienen potasio deben coadministrarse con precaución con Irbesartán/Hidroclorotiazida.

No hay evidencia de que irbesartán reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruro es generalmente leve y no suele requerir tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y provocar una elevación ligera e intermitente del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. La hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. Se deben suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede provocar hipomagnaesemia .

Litio: no se recomienda la combinación de litio e Irbesartán/Hidroclorotiazida.

Prueba antidopaje: la hidroclorotiazida contenida en este medicamento podría producir un resultado analítico positivo en una prueba antidopaje.

General: en pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluida estenosis de la arteria renal), tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o inhibidores de la angiotensina. Los antagonistas de los receptores II que afectan a este sistema se han asociado con hipotensión aguda, azotemia , oliguria o, raramente, insuficiencia renal aguda (ver sección 4.5).

Como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con dichos antecedentes. Se ha informado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos.

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos. Si se produce una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento, se recomienda suspender el tratamiento. Si se considera necesaria una nueva administración del diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Embarazo: Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII) no deben iniciarse durante el embarazo. A menos que se considere esencial continuar con el tratamiento con AIIRA, las pacientes que planean quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con AIARA y, si corresponde, iniciar una terapia alternativa.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado: las sulfonamidas o fármacos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica, resultando en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y generalmente ocurren entre horas y semanas después del inicio del fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede provocar una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es suspender la ingesta de fármacos lo más rápido posible. Es posible que sea necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilina.

Cáncer de piel no melanoma

En dos estudios epidemiológicos basados en el Instituto Nacional Danés del Cáncer se ha observado un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (NMSC) [carcinoma de células basales (BCC) y carcinoma de células escamosas (SCC)] con una dosis acumulativa creciente de exposición a hidroclorotiazida (HCTZ). Registro. Las acciones fotosensibilizantes de HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo para NMSC.

Se debe informar a los pacientes que toman HCTZ sobre el riesgo de NMSC y recomendarles que revisen periódicamente su piel para detectar nuevas lesiones y que informen de inmediato sobre cualquier lesión cutánea sospechosa. Se deben recomendar a los pacientes posibles medidas preventivas, como una exposición limitada a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición,

una protección adecuada para minimizar el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones cutáneas sospechosas deben examinarse de inmediato, incluidos potencialmente exámenes histológicos de biopsias. Es posible que también sea necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que han experimentado NMSC previamente.

Lactosa: este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada tableta recubierto con película , es decir, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Otros agentes antihipertensivos: el efecto antihipertensivo de Irbesartán/Hidroclorotiazida puede aumentar con el uso concomitante de otros agentes antihipertensivos. Irbesartán e hidroclorotiazida (en dosis de hasta 300 mg de irbesartán/25 mg de hidroclorotiazida) se han administrado de forma segura con otros agentes antihipertensivos, incluidos bloqueadores de los canales de calcio y bloqueadores betaadrenérgicos. El tratamiento previo con diuréticos en dosis altas puede provocar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con irbesartán con o sin diuréticos tiazídicos, a menos que primero se corrija la depleción de volumen.

aliskiren o inhibidores de la ECA:

Los datos de ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y Disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente que actúa sobre el SRAA.

Litio: se han informado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Hasta el momento se han notificado muy raramente efectos similares con irbesartán. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, por lo que el riesgo de toxicidad por litio podría aumentar con Irbesartán/Hidroclorotiazida. Por tanto, no se recomienda la combinación

de litio e Irbesartán/Hidroclorotiazida. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda un control cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Medicamentos que afectan al potasio: el efecto depleción de potasio de la hidroclorotiazida se ve atenuado por el efecto ahorrador de potasio de irbesartán. Sin embargo, se espera que este efecto de la hidroclorotiazida sobre el potasio sérico se vea potenciado por otros medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica). Por el contrario, según la experiencia con el uso de otros medicamentos que inhiben el sistema renina - angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores **de potasio** , suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que pueden aumentar los niveles séricos de potasio (p. ej. , heparina sódica) puede provocar aumentos del potasio sérico. Se recomienda una monitorización adecuada del potasio sérico en pacientes de riesgo.

Medicamentos afectados por alteraciones del potasio sérico: se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico cuando se administra Irbesartán/Hidroclorotiazida con medicamentos afectados por alteraciones del potasio sérico (por ejemplo , glucósidos digitálicos, antiarrítmicos).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides : cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con medicamentos antiinflamatorios no esteroides (es decir, inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINE no selectivos), la atenuación de la Puede producirse un efecto antihipertensivo. Al igual que con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINE puede provocar un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal preexistente deficiente. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la posibilidad de controlar la función renal después del inicio del tratamiento concomitante y periódicamente a partir de entonces.

Repaglinida: irbesartán tiene el potencial de inhibir OATP1B1. En un estudio clínico, se informó que irbesartán aumentó la Cmax y el AUC de repaglinida (sustrato de OATP1B1) 1,8 veces y 1,3 veces, respectivamente, cuando se administró 1 hora antes de repaglinida. En otro estudio, no se informó ninguna interacción farmacocinética relevante cuando se administraron los dos fármacos

de forma conjunta. Por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosis del tratamiento antidiabético como repaglinida.

Información adicional sobre las interacciones de irbesartán: en estudios clínicos, la farmacocinética de irbesartán no se ve afectada por la hidroclorotiazida. Irbesartán se metaboliza principalmente por CYP2C9 y, en menor medida, por glucuronidación. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se coadministró irbesartán con warfarina, un medicamento metabolizado por CYP2C9. No se han evaluado los efectos de los inductores de CYP2C9 como la rifampicina sobre la farmacocinética de irbesartán. La farmacocinética de digoxina no se vio alterada por la coadministración de irbesartán.

Información adicional sobre las interacciones de hidroclorotiazida : cuando se administran simultáneamente, los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

Alcohol: puede producirse una potenciación de la hipotensión ortostática;

Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulinas): puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético;

de colestiramina y colestipol: la absorción de hidroclorotiazida se ve afectada en presencia de resinas de intercambio aniónico. Irbesartán/Hidroclorotiazida debe tomarse al menos una hora antes o cuatro horas después de estos medicamentos;

Corticosteroides, ACTH: puede aumentar la depleción de electrolitos, particularmente la hipopotasemia;

Glucósidos digitálicos: la hipopotasemia o hipomagnaesemia inducida por tiazidas favorecen la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos;

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos: la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos en algunos pacientes;

Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina): el efecto de las aminas presoras puede disminuir, pero no lo suficiente como para impedir su uso;

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina): el efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes puede potenciarse con hidroclorotiazida;

Medicamentos antigota: pueden ser necesarios ajustes de dosis de los medicamentos antigota, ya que la hidroclorotiazida puede aumentar el nivel de ácido úrico sérico. Puede ser necesario

aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. **La administración** concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol;

Sales de calcio: los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se deben prescribir suplementos de calcio o medicamentos ahorradores de calcio (por ejemplo, terapia con vitamina D), se deben controlar los niveles de calcio sérico y ajustar la dosis de calcio en consecuencia;

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

Otras interacciones: el efecto hiperglucemiante de los betabloqueantes y del diazóxido puede verse potenciado por las tiazidas. Los agentes anticolinérgicos (p. ej. , atropina, beperidena) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos de tipo tiazida al disminuir la motilidad gastrointestinal y la tasa de vaciado del estómago. Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina. Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos (por ejemplo , ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:

El embarazo:

Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII):

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Si bien no existen datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial continuar con el tratamiento con AIIRA, las pacientes que planean quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con AIIRA y, si corresponde, iniciar una terapia alternativa.

Se sabe que la exposición al tratamiento con AIIRA durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si la exposición a AIIRA se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función renal y del cráneo. Los bebés cuyas madres hayan tomado AIIRA deben ser observados de cerca para detectar hipotensión.

Hidroclorotiazida

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

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Según el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe usarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe usarse para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras en las que no se puede usar otro tratamiento.

Desde Irbesartán/ Hidroclorotiazida Milpharm contiene hidroclorotiazida, no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo. Se debe realizar un cambio a un tratamiento alternativo adecuado antes de un embarazo planificado.

<u>Amamantamiento:</u>

Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII):

Debido a que no hay información disponible sobre el uso de Irbesartán/Hidroclorotiazida durante la lactancia, no se recomienda Irbesartán/Hidroclorotiazida y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente durante la lactancia de un recién nacido o un bebé prematuro.

Se desconoce si irbesartán o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han demostrado la excreción de irbesartán o sus metabolitos en la leche.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas en dosis elevadas que provocan una diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Irbesartán + Hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se utiliza Irbesartán + Hidroclorotiazida durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

Fertilidad :

Irbesartán no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas y sus crías hasta los niveles de dosis que indujeron los primeros signos de toxicidad parental.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Según sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que Irbesartán/Hidroclorotiazida afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir vehículos o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o cansancio durante el tratamiento de la hipertensión.

4.8 Efectos indeseables

Combinación de irbesartán/hidroclorotiazida:

Entre 898 pacientes hipertensos que recibieron diversas dosis de irbesartán/hidroclorotiazida (rango: 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg) en ensayos controlados con placebo, el 29,5% de los pacientes experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron mareos (5,6%), fatiga (4,9%), náuseas/vómitos (1,8%) y micción anormal (1,4%). Además, en los ensayos también se observaron con frecuencia aumentos en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) (2,3%), la creatina quinasa (1,7%) y la creatinina (1,1%).

La tabla muestra las reacciones adversas observadas en informes espontáneos y en ensayos controlados con placebo.

La frecuencia de las reacciones adversas que se enumeran a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raro (< 1/10.000): frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas en ensayos controlados con placebo e informes espontáneos

Trastornos del sistema inmunológico:	No conocida:	casos de reacciones de hipersensibilidad como angioedema, erupción cutánea, urticaria
Trastornos del metabolismo y la nutrición:	No conocida:	hiperpotasemia
Trastornos del sistema nervioso:	Común:	Mareo
	Poco común:	mareos ortostáticos
	No conocida:	Dolor de cabeza
Trastornos del oído y del laberinto:	No conocida:	Tinnitus
Trastornos cardíacos:	Poco común:	síncope, hipotensión, taquicardia, edema
Trastornos vasculares:	Poco común:	enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	No conocida:	tos
Desórdenes gastrointestinales:	Común:	náuseas vómitos
	Poco común:	diarrea
	No conocida:	dispepsia, disgeusia
Trastornos hepatobiliares:	Poco común No conocida:	Ictericia hepatitis, función hepática anormal
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:	Poco común:	extremidad hinchada
	No conocida:	artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios:	Común:	micción anormal
	No conocida:	insuficiencia renal, incluidos casos aislados de insuficiencia renal en pacientes de riesgo (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama.	Poco común:	disfunción sexual, cambios en la libido
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio:	Común:	Fatiga
Investigaciones:	Común:	Aumentos del nitrógeno ureico en sangre (BUN), la creatinina y la creatina quinasa.

	Poco común:	Disminuciones del potasio y sodio séricos.

Información adicional sobre los componentes individuales: además de las reacciones adversas enumeradas anteriormente para el producto combinado, otras reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales pueden ser reacciones adversas potenciales con Irbesartán/Hidroclorotiazida. Las tablas 2 y 3 a continuación detallan las reacciones adversas notificadas con los componentes individuales de Irbesartán/Hidroclorotiazida.

Reacciones adversas notificadas con el uso de irbesartán solo

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	No conocida:	Anemia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico:	No conocida:	Reacción anafiláctica, incluido shock anafiláctico.
Trastornos del metabolismo y la nutrición:	No conocida:	hipoglucemia
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio:	Poco común:	dolor en el pecho

Reacciones adversas notificadas con el uso de hidroclorotiazida sola

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	No conocida:	Cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	No conocida:	anemia aplásica, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia , trombocitopenia
Desórdenes psiquiátricos:	No conocida:	depresión, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso:	No conocida:	vértigo, parestesia, aturdimiento, inquietud
Trastornos oculares:	No conocida:	visión borrosa transitoria, xantopsia, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado, derrame coroideo
Trastornos cardíacos:	No conocida:	arritmia cardíaca
Trastornos vasculares:	No conocida:	hipotensión postural
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	No conocida:	dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
Desórdenes gastrointestinales:	No conocida:	pancreatitis, anorexia, diarrea, estreñimiento, irritación gástrica, sialoadenitis, pérdida de apetito

Trastornos hepatobiliares:	No conocida:	ictericia (ictericia colestásica intrahepática)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	No conocida:	angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, reacciones de fotosensibilidad, erupción cutánea, urticaria.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:	No conocida:	debilidad, espasmo muscular
Trastornos renales y urinarios:	No conocida:	nefritis intersticial, disfunción renal
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio:	No conocida:	Fiebre
Investigaciones:	No conocida:	desequilibrio electrolítico (incluidas hipopotasemia e hiponatremia, ver sección 4.4), hiperuricemia, glucosuria, hiperglucemia, aumento del colesterol y los triglicéridos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Cáncer de piel no melanoma: según los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dosis-dependiente acumulativa entre HCTZ y NMSC.

Los eventos adversos dependientes de la dosis de hidroclorotiazida (particularmente alteraciones electrolíticas) pueden aumentar al titular la hidroclorotiazida.

4.9 Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con Irbesartán/Hidroclorotiazida. Se debe vigilar estrechamente al paciente y el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Las medidas sugeridas incluyen la inducción de la emesis y/o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Los electrolitos séricos y la creatinina deben controlarse con frecuencia. Si se produce hipotensión, se debe colocar al paciente en decúbito supino, administrándole rápidamente sal y reposición de volumen.

Se espera que las manifestaciones más probables de una sobredosis de irbesartán sean hipotensión y taquicardia; También puede producirse bradicardia.

La sobredosis de hidroclorotiazida se asocia con depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia , hiponatremia) y deshidratación resultante de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede provocar espasmos musculares y/o acentuar las arritmias cardíacas asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Irbesartán no se elimina mediante hemodiálisis. No se ha establecido el grado en que la hidroclorotiazida se elimina mediante hemodiálisis.

5. Propiedades farmacológicas:

5.1 Propiedades farmacodinámicas :

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la angiotensina II, combinaciones.

Código ATC: C09DA04.

Mecanismo de acción

Irbesartán/Hidroclorotiazida es una combinación de un antagonista del receptor de angiotensina II, irbesartán, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La combinación de estos ingredientes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor medida que cualquiera de los componentes por separado.

Irbesartán es un potente antagonista selectivo del receptor de angiotensina II (subtipo AT1), activo por vía oral. Se espera que bloquee todas las acciones de la angiotensina II mediadas por el receptor AT1, independientemente de la fuente o ruta de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de angiotensina II (AT1) produce aumentos en los niveles plasmáticos de renina y angiotensina II, y una disminución en la concentración plasmática de aldosterona. Los niveles séricos de potasio no se ven afectados significativamente por irbesartán solo en las dosis recomendadas en pacientes sin riesgo de desequilibrio electrolítico. Irbesartán no inhibe la ECA (quininasa II), una enzima que genera angiotensina II y también degrada la bradicinina en metabolitos inactivos. Irbesartán no requiere activación metabólica para su actividad.

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. El mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos no se conoce completamente. Las tiazidas afectan los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrolitos, aumentando directamente la excreción de sodio y cloruro 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 los consiguientes aumentos de la pérdida urinaria de potasio y bicarbonato, y disminuciones del potasio sérico. Presumiblemente a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la coadministración de irbesartán tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos. Con hidroclorotiazida, el inicio de la diuresis ocurre en 2 horas y el efecto máximo ocurre aproximadamente a las 4 horas, mientras que la acción persiste durante aproximadamente 6 a 12 horas.

La combinación de hidroclorotiazida e irbesartán produce reducciones aditivas relacionadas con la dosis en la presión arterial en todos sus rangos de dosis terapéuticas. La adición de 12,5 mg de hidroclorotiazida a 300 mg de irbesartán una vez al día en pacientes no controlados adecuadamente con 300 mg de irbesartán solo dio lugar a reducciones adicionales de la presión arterial diastólica corregida con placebo en el mínimo (24 horas después de la dosificación) de 6,1 mm Hg. La combinación de 300 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida dio como resultado reducciones sistólicas/diastólicas generales restadas con placebo de hasta 13,6/11,5 mm Hg.

Los datos clínicos limitados (7 de 22 pacientes) sugieren que los pacientes no controlados con la combinación de 300 mg/12,5 mg pueden responder cuando se aumenta la dosis a 300 mg/25 mg. En estos pacientes, se observó un efecto reductor incremental de la presión arterial tanto para la presión arterial sistólica (PAS) como para la presión arterial diastólica (PAD) (13,3 y 8,3 mm Hg, respectivamente).

La dosificación una vez al día de 150 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida produjo reducciones medias de la presión arterial sistólica/diastólica ajustada con placebo en el valle (24 horas después de la dosificación) de 12,9/6,9 mm Hg en pacientes con hipertensión leve a moderada. Los efectos máximos se produjeron a las 3-6 horas. Cuando se evaluó mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial, la combinación de 150 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida una vez al día produjo una reducción constante de la presión arterial durante el período de 24 horas con reducciones sistólicas/diastólicas medias de 24 horas restadas con placebo de 15,8/10,0 mm Hg. Cuando se midió mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial, los efectos mínimo a máximo de Irbesartán/Hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg fueron del 100%. Los efectos mínimo a máximo medidos con el manguito durante las visitas al consultorio fueron del 68% y el 76% para Irbesartán/Hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg e

Irbesartán/Hidroclorotiazida 300 mg/12,5 mg, respectivamente. Estos efectos de 24 horas se observaron sin una reducción excesiva de la presión arterial en el pico y son consistentes con una reducción segura y eficaz de la presión arterial durante el intervalo de dosificación de una vez al día.

En pacientes que no estaban adecuadamente controlados con 25 mg de hidroclorotiazida sola, la adición de irbesartán produjo una reducción media sistólica/diastólica añadida, sustraída con placebo, de 11,1/7,2 mm Hg.

El efecto reductor de la presión arterial de irbesartán en combinación con hidroclorotiazida es evidente después de la primera dosis y se presenta sustancialmente al cabo de 1 a 2 semanas, produciéndose el efecto máximo a las 6 a 8 semanas. En estudios de seguimiento a largo plazo, el efecto de irbesartán/hidroclorotiazida se mantuvo durante más de un año. Aunque no se ha estudiado específicamente con Irbesartán/Hidroclorotiazida, no se ha observado hipertensión de rebote ni con irbesartán ni con hidroclorotiazida.

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

No hay diferencias en la respuesta a Irbesartán/Hidroclorotiazida, independientemente de la edad o el sexo. Como ocurre con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, los pacientes hipertensos de raza negra tienen una respuesta notablemente menor a la monoterapia con irbesartán. Cuando irbesartán se administra concomitantemente con una dosis baja de hidroclorotiazida (p. ej., 12,5 mg al día), la respuesta antihipertensiva en pacientes de raza negra se acerca a la de los pacientes de otra raza.

<u>Eficacia clínica y seguridad.</u>

La eficacia y seguridad de Irbesartán/Hidroclorotiazida como tratamiento inicial para la hipertensión grave (definida como PADSe ≥ 110 mmHg) se evaluaron en un estudio multicéntrico , aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, de 8 semanas y de brazos paralelos. Un total de 697 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a irbesartán/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg o a irbesartán 150 mg y se tituló sistemáticamente (antes de evaluar la respuesta a la dosis más baja) después de una semana a irbesartán/hidroclorotiazida. 300 mg/25 mg o irbesartán 300 mg, respectivamente.

El estudio reclutó al 58% de hombres. La edad media de los pacientes fue de 52,5 años, el 13% tenía ≥ 65 años y solo el 2% tenía ≥ 75 años. El doce por ciento (12%) de los pacientes eran diabéticos, el 34% eran hiperlipidémicos y la condición cardiovascular más frecuente fue la angina de pecho estable en el 3,5% de los participantes.

El objetivo principal de este estudio fue comparar la proporción de pacientes cuya PADSe estaba controlada (PADSe <90 mmHg) en la semana 5 de tratamiento. Cuarenta y siete por ciento (47,2%) de los pacientes que recibieron la combinación alcanzaron el punto mínimo SeDBP < 90 mmHg en comparación con el 33,2% de los pacientes tratados con irbesartán (p = 0,0005). La presión arterial media inicial fue de aproximadamente 172/113 mmHg en cada grupo de tratamiento y las disminuciones de PASSe/ PADSe a las cinco semanas fueron 30,8/24,0 mmHg y 21,1/19,3 mmHg para irbesartán/hidroclorotiazida e irbesartán, respectivamente (p < 0,0001).

Los tipos e incidencias de eventos adversos informados para los pacientes tratados con la combinación fueron similares al perfil de eventos adversos para los pacientes en monoterapia. Durante el período de tratamiento de 8 semanas, no se informaron casos de síncope en ninguno de los grupos de tratamiento. Hubo un 0,6% y un 0% de pacientes con hipotensión y un 2,8% y un 3,1% de pacientes con mareos como reacciones adversas notificadas en los grupos de combinación y monoterapia, respectivamente.

<u>Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)</u>

Dos grandes ensayos controlados y aleatorizados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combine with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han examinado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un inhibidor de la angiotensina. Bloqueador del receptor II.

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

Estos estudios no han demostrado ningún efecto beneficioso significativo sobre los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, aunque se observó un mayor riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina II.

Por lo tanto, los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para probar el beneficio de agregar aliskiren a una terapia estándar de un inhibidor de la ECA o un bloqueador de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y diabetes crónica. enfermedad renal, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio se terminó antes de tiempo debido a un mayor riesgo de resultados adversos. La muerte cardiovascular y el accidente cerebrovascular fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo y los eventos adversos y eventos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) se informaron con mayor frecuencia en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo.

Cáncer de piel no melanoma:

Según los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulativa entre HCTZ y NMSC. Un estudio incluyó una población compuesta por 71.533 casos de BCC y 8.629 casos de SCC emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de población, respectivamente. El uso elevado de HCTZ (≥50.000 mg acumulado) se asoció con un OR ajustado de 1,29 (IC del 95 %: 1,23-1,35) para BCC y 3,98 (IC del 95 %: 3,68-4,31) para SCC. Se observó una clara relación dosis-respuesta acumulativa tanto para BCC como para SCC. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (SCC) y la exposición a HCTZ: se compararon 633 casos de cáncer de labio con 63.067 controles de población, utilizando una estrategia de muestreo basada en riesgos. Se demostró una relación dosis-respuesta acumulada con un OR ajustado de 2,1 (IC del 95 %: 1,7-2,6) que aumenta a OR 3,9 (3,0-4,9) para el uso elevado (~25 000 mg) y OR 7,7 (5,7-10,5) para el uso más alto. dosis acumulada (~100.000 mg)

5.2 Propiedades farmacocinéticas:

La administración concomitante de hidroclorotiazida e irbesartán no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de ninguno de los medicamentos.

<u>Absorción</u>

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

Distribución

La unión de irbesartán a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 96%, con una unión insignificante a los componentes sanguíneos celulares. El volumen de distribución de irbesartán es de 53 a 93 litros. La hidroclorotiazida se une a proteínas en un 68% del plasma y su volumen de distribución aparente es de 0,83 a 1,14 l/kg.

Linealidad/no linealidad

Irbesartán exhibe una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis en el rango de dosis de 10 a 600 mg. Se observó un aumento menos que proporcional en la absorción oral en dosis superiores a 600 mg; se desconoce el mecanismo para esto. El aclaramiento corporal total y renal es de 157 a 176 y de 3,0 a 3,5 ml/min, respectivamente. La vida media de eliminación terminal de irbesartán es de 11 a 15 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan dentro de los 3 días posteriores al inicio de un régimen de dosificación una vez al día. Se observa una acumulación limitada de irbesartán (< 20%) en plasma tras la administración repetida una vez al día. En un estudio, se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartán algo más elevadas en pacientes femeninas hipertensas. Sin embargo, no hubo diferencias en la vida media y la acumulación de irbesartán. No es necesario ajustar la dosis en pacientes femeninas. Los valores de AUC y Cmax de irbesartán también fueron algo mayores en sujetos de mayor edad (≥ 65 años) que en sujetos jóvenes (18-40 años). Sin embargo, la vida media terminal no se alteró significativamente. No es necesario ajustar la dosis en personas mayores. La vida media plasmática media de la hidroclorotiazida oscila entre 5 y 15 horas.

Biotransformación

Después de la administración oral o intravenosa de irbesartán 14C, entre el 80 y el 85 % de la radiactividad plasmática circulante es atribuible al irbesartán inalterado. Irbesartán se metaboliza en el hígado mediante conjugación y oxidación de glucurónidos. El principal metabolito circulante

es el glucurónido de irbesartán (aproximadamente el 6%). Los estudios in vitro indican que irbesartán es oxidado principalmente por la enzima CYP2C9 del citocromo P450; La isoenzima CYP3A4 tiene un efecto insignificante.

Eliminación

Irbesartán y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o intravenosa de ^{14}C irbesartán, aproximadamente el 20% de la radiactividad se recupera en la orina y el resto en las heces. Menos del 2% de la dosis se excreta por la orina como irbesartán inalterado. La hidroclorotiazida no se metaboliza pero se elimina rápidamente por los riñones. Al menos el 61% de la dosis oral se elimina sin cambios en 24 horas. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria pero no la barrera hematoencefálica y se excreta en la leche materna.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal o en hemodiálisis, los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se alteran significativamente. Irbesartán no se elimina mediante hemodiálisis. En pacientes con aclaramiento de creatinina < 20 ml/min, se informó que la vida media de eliminación de hidroclorotiazida aumentó a 21 horas.

Insuficiencia hepática :

En pacientes con cirrosis leve a moderada, los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se alteran significativamente. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos de seguridad preclínicos:

Irbesartán/hidroclorotiazida : la toxicidad potencial de la combinación irbesartán/hidroclorotiazida después de la administración oral se evaluó en ratas y macacos en estudios que duraron hasta 6 meses. No se observaron hallazgos toxicológicos relevantes para el uso terapéutico en humanos. Los siguientes cambios, observados en ratas y macacos que recibieron la combinación irbesartán/hidroclorotiazida a dosis de 10/10 y 90/90 mg/kg/día, también se observaron con uno de los dos medicamentos solos y/o fueron secundarios a disminuciones de la presión arterial. (no se observaron interacciones toxicológicas significativas):

• cambios renales, caracterizados por ligeros aumentos de la urea y creatinina séricas, e hiperplasia/hipertrofia del aparato yuxtaglomerular, que son una consecuencia directa de la interacción de irbesartán con el sistema renina-angiotensina;

• ligeras disminuciones en los parámetros de los eritrocitos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito);

• se observaron decoloración del estómago, úlceras y necrosis focal de la mucosa gástrica en unas pocas ratas en un estudio de toxicidad de 6 meses con irbesartán 90 mg/kg/día, hidroclorotiazida 90 mg/kg/día e irbesartán/hidroclorotiazida 10/10 mg/kg/ día. Estas lesiones no se observaron en macacos;

• Disminuciones del potasio sérico debido a la hidroclorotiazida y que se evitaron parcialmente cuando se administró hidroclorotiazida en combinación con irbesartán.

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

No se observaron efectos teratogénicos en ratas que recibieron irbesartán e hidroclorotiazida en combinación en dosis que produjeron toxicidad materna. Los efectos de la combinación irbesartán/hidroclorotiazida sobre la fertilidad no se han evaluado en estudios con animales, ya que no hay evidencia de efectos adversos sobre la fertilidad en animales o humanos con irbesartán o hidroclorotiazida cuando se administran solos. Sin embargo, otro antagonista de la angiotensina II afectó los parámetros de fertilidad en estudios con animales cuando se administró solo. Estos hallazgos también se observaron con dosis más bajas de este otro antagonista de la angiotensina II cuando se administra en combinación con hidroclorotiazida.

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

<u>Irbesartán:</u>

No hubo evidencia de toxicidad sistémica o de órganos diana anormales en dosis clínicamente relevantes. En estudios de seguridad no clínicos, dosis altas de irbesartán (≥ 250 mg/kg/día en ratas

y ≥ 100 mg/kg/día en macacos) provocaron una reducción de los parámetros de los glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy altas (≥ 500 mg/kg/día), irbesartán indujo cambios degenerativos en los riñones (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basófilos, aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) en ratas y macacos. Se considera secundario a los efectos hipotensores del medicamento que provocaron una disminución de la perfusión renal. Además, irbesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas a ≥ 90 mg/kg/día, en macacos a ≥ 10 mg/kg/día). Se consideró que todos estos cambios eran causados por la acción farmacológica de irbesartán. Para dosis terapéuticas de irbesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

La fertilidad y el rendimiento reproductivo no se vieron afectados en estudios con ratas macho y hembra, incluso con dosis orales de irbesartán que causaron cierta toxicidad parental (de 50 a 650 mg/kg/día), incluida la mortalidad con la dosis más alta. No se observaron efectos significativos sobre el número de cuerpos lúteos, implantes o fetos vivos. Irbesartán no afectó la supervivencia, el desarrollo o la reproducción de la descendencia. Los estudios en animales indican que el irbesartán radiomarcado se detecta en fetos de ratas y conejos . Irbesartán se excreta en la leche de ratas lactantes.

Los estudios en animales con irbesartán mostraron efectos tóxicos transitorios (aumento de la cavitación pélvica renal, hidrouréter o edema subcutáneo) en fetos de ratas, que se resolvieron después del nacimiento. En conejos, se observó aborto o resorción temprana a dosis que causaron una toxicidad materna significativa, incluida la mortalidad. No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos.

Hidroclorotiazida:

Aunque en algunos modelos experimentales se encontraron pruebas equívocas de un efecto genotóxico o cancerígeno, la amplia experiencia humana con hidroclorotiazida no ha demostrado una asociación entre su uso y un aumento de neoplasias.

6. Datos farmacéuticos:

6.1 Lista de excipientes

Croscarmelosa sódica

Lactosa

Microcristalina (PH 101)

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E5)

Agua purificada

Polacrilina potásica

Crospovidona XL 10

Croscarmelosa sódica

Talco purificado

Dióxido de silicio coloidal

Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades:

Sin incompatibilidades.

6.3 Vida útil:

36 meses.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento:

Almacenar por debajo de 30 ℃. Proteger de la luz. No congelar.

Mantener fuera del alcance de los niños

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor:

Blíster de Aluminio-Aluminio con 10 tabletas, 30 y 100 tabletas x caja.

7. Titular de la autorización de comercialización:

CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED

PF-23, Polígono Industrial GIDC, Ciudad-Sanad-II,

Dist-Ahmedabad-382110,

Estado de Gujrat, INDIA

8. Número de autorización de comercialización:

9. Fecha de Primera Autorización / Renovación de Autorización:

10. Fecha de Revisión del Texto:

19-06-2023

11. Lista de referencias bibliográficas

https://www.medicines.org.uk/emc/product/14248/smpc#gref

Farmacopea de los Estados Unidos

Farmacopea británica