

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irbesartán/hidroclorotiazida NORMON 150 mg/12,5 mg comprimidos EFG

Irbesartán/hidroclorotiazida NORMON 300 mg/12,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Irbesartán/hidroclorotiazida NORMON 150 mg/12,5 mg comprimidos contiene 150 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: 30,75 mg de lactosa monohidrato, 15 mg de aceite de ricino hidrogenado y 15 mg de almidón de maíz.

Cada comprimido de Irbesartán/hidroclorotiazida NORMON 300 mg/12,5 mg comprimidos contiene 300 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: 61,50 mg de lactosa monohidrato, 30 mg de aceite de ricino hidrogenado y 30 mg de almidón de maíz.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Irbesartán/hidroclorotiazida NORMON 150 mg/12,5 mg comprimidos: comprimidos cilíndricos y de color blanco.

Irbesartán/hidroclorotiazida NORMON 300 mg/12,5 mg comprimidos: comprimidos oblongos, biconvexos y de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

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

4.2. Posología y forma de administración

Irbesartán/hidroclorotiazida NORMON puede administrarse una vez al día, con o sin alimentos.

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

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

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

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

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

Insuficiencia renal: en pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) no se recomienda utilizar irbesartán/hidroclorotiazida NORMON, 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 la dosis en aquellos pacientes con insuficiencia renal cuyo aclaramiento de creatinina sea ≥ 30 ml/min (ver secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia hepática: irbesartán/hidroclorotiazida NORMON 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 IRBESARTÁN/HIDROCLOROTIAZIDA NORMON en pacientes con alteración de la función hepática de leve a moderada (ver sección 4.3).

Pacientes ancianos: no es necesario realizar un ajuste de dosis de irbesartán/hidroclorotiazida NORMON en pacientes ancianos.

Pacientes pediátricos: irbesartán/hidroclorotiazida NORMON no está indicado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activo, o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1) o a otros fármacos derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es un fármaco derivado de la sulfonamida).
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión - Pacientes con depleción de volumen: en raras ocasiones se ha relacionado irbesartán/hidroclorotiazida con hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin otros factores de riesgo para la hipotensión.

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 irbesartán/hidroclorotiazida NORMON.

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 irbesartán/hidroclorotiazida, puede preverse un efecto similar.

Insuficiencia renal y trasplante renal: cuando se utiliza irbesartán/hidroclorotiazida NORMON 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 irbesartán/hidroclorotiazida en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal. Irbesartán/hidroclorotiazida NORMON 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 ≥ 30 ml/min. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min pero < 60 ml/min) esta combinación a dosis fija se deberá administrar con precaución.

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

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

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

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la 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 irbesartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Aldosteronismo primario: los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden al tratamiento con medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de irbesartán/hidroclorotiazida NORMON.

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, 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 irbesartán puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con aumento de la diuresis, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes en tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH. Por el contrario, debido al componente de irbesartán/hidroclorotiazida NORMON irbesartán puede aparecer hiperpotasemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o fallo cardiaco, y diabetes mellitus. En pacientes con riesgo se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. Debe realizarse con precaución la administración concomitante de irbesartán/hidroclorotiazida NORMON 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 irbesartán 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 irbesartán/hidroclorotiazida NORMON (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. 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).

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).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado: Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Excipientes:

Lactosa: este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Aceite de ricino hidrogenado: este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Otros agentes antihipertensivos: el efecto antihipertensivo de irbesartán/hidroclorotiazida NORMON puede incrementarse con el uso concomitante de otros agentes antihipertensivos. Irbesartán e hidroclorotiazida (con dosis de hasta 300 mg de irbesartán/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 irbesartán con o sin diuréticos tiazídicos, el tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión, a no ser que previamente se corrija la depleción de volumen (ver sección 4.4).

Productos que contienen aliskirén 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 aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como

hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Litio: durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima 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 irbesartán. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, por lo que irbesartán/hidroclorotiazida NORMON podría incrementar el riesgo de la toxicidad. Por lo tanto, la combinación de litio y irbesartán/hidroclorotiazida NORMON 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 irbesartán. 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 irbesartán/hidroclorotiazida NORMON 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 ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

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

Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida: los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se administran 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, irbersantán/hidroclorotiazida deberá tomarse por lo menos 1 hora antes o 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 cardiacas 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).

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: 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 ARA II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, 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).

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y se detectan en sangre del cordón umbilical. Pueden provocar un descenso de la perfusión placentaria, desequilibrios electrolíticos y posiblemente otras reacciones observadas en adultos. Se han comunicado casos de trombocitopenia neonatal o ictericia fetal o neonatal durante el tratamiento materno con tiazidas. Debido a que irbesartán/hidroclorotiazida NORMON 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: Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar irbesartán/hidroclorotiazida NORMON durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacido o prematuros.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Atendiendo a sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartán/hidroclorotiazida NORMON altere esta capacidad. 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

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Irbesartán/hidroclorotiazida en combinación:

En ensayos controlados frente a placebo en los que 898 pacientes hipertensos recibieron varias dosis (rango de dosis: de 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg de irbesartán/ hidroclorotiazida), se comunicaron las siguientes reacciones adversas:

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: incremento de BUN (nitrógeno ureico), creatinina y creatina-cinasa

Poco frecuentes: descenso de los niveles séricos de sodio y potasio

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: síncope, hipotensión, taquicardia, edema

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareo
Poco frecuentes: mareo ortostático
No conocida: dolor de cabeza

Trastornos del oído y laberinto:

No conocida: tinnitus

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

No conocida: tos

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas/vómitos
Poco frecuentes: diarrea
No conocida: dispepsia, disgeusia

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: anomalías en la micción
No conocida: insuficiencia renal incluyendo casos aislados de fallo renal en pacientes de riesgo (ver sección 4.4)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuentes: inflamación de las extremidades
No conocida: artralgia, mialgia

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

No conocida: hiperpotasemia

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: rubor

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: fatiga

Trastornos del sistema inmunológico:

No conocida: casos de hipersensibilidad como angioedema, erupción cutánea y urticaria

Trastornos hepatobiliares:

No conocida: hepatitis, anomalías en la función hepática

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

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 para cada uno de los componentes individuales y que pueden ser potenciales reacciones adversas para irbesartán/hidroclorotiazida NORMON.

Irbesartán:

Las reacciones adversas (independientemente de su relación con el medicamento) comunicadas con la utilización de irbesartán en monoterapia incluyen:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: dolor torácico

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

No conocida: trombocitopenia

Hidroclorotiazida:

Las reacciones adversas (independientemente de su relación con el medicamento) comunicadas con la utilización de hidroclorotiazida en monoterapia incluyen:

Exploraciones complementarias:

No conocida: Desequilibrio electrolítico (incluyendo hipopotasemia e hiponatremia, ver sección 4.4), hiperuricemia, glucosuria, hiperglicemia, incremento de los niveles de colesterol y triglicéridos.

Trastornos cardíacos:

No conocida: Arritmias cardíacas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

No conocida: Anemia aplásica, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema nervioso:

No conocida: Vértigo, parestesia, mareo, agitación.

Trastornos oculares:

No conocida: Visión borrosa transitoria, xantopsia, derrame coroideo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

No conocida: Insuficiencia respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar).

Trastornos gastrointestinales:

No conocida: Pancreatitis, anorexia, diarrea, estreñimiento, irritación gástrica, sialadenitis, pérdida de apetito.

Trastornos renales y urinarios:

No conocida: Nefritis intersticial, trastornos de la función renal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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.

Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo:

No conocida: Debilidad, espasmos musculares

Trastornos vasculares:

No conocida: Hipotensión postural.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

No conocida: Fiebre.

Trastornos hepato biliares:

No conocida: Ictericia (ictericia colestática intrahepática).

Trastornos psiquiátricos:

No conocida: Depresión, trastornos del sueño.

Los efectos adversos dosis dependiente de hidroclorotiazida (especialmente las alteraciones electrolíticas) pueden incrementarse al aumentar la hidroclorotiazida.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):

No conocida: Cáncer de piel no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Descripción de determinadas reacciones adversas

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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis por irbesartán/hidroclorotiazida NORMON. 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 irbesartán son hipotensión y taquicardia; también podría aparecer bradicardia.

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

Irbesartán no se elimina por hemodiálisis. No se ha establecido el grado de eliminación de hidroclorotiazida por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la angiotensina-II, asociaciones

Código ATC: C09DA04.

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

Irbesartán es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (subtipo AT1), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT1, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT1), produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y una disminución en la concentración de aldosterona plasmática. En los pacientes sin riesgo de desequilibrio electrolítico, los niveles séricos de potasio no se modifican significativamente a las dosis recomendadas de irbesartán en monoterapia (ver secciones 4.4 y 4.5). Irbesartán no inhibe la ECA (kininasa-II), un enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartán no requiere activación metabólica para ser activo.

Hidrocortiazida 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 hidrocortiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática, aumenta la secreción de aldosterona, con el consiguiente aumento en la pérdida urinaria de potasio y bicarbonato y disminución en el potasio sérico. Probablemente, a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración conjunta de irbesartán tiende a revertir la pérdida de potasio asociada a estos diuréticos. La diuresis comienza a las 2 horas de la administración de hidrocortiazida, alcanzándose los máximos aproximadamente a las 4 horas y con una duración de unas 6 a 12 horas.

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 (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~ 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~ 100.000 mg) (ver también sección 4.4).

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

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

Se disponen de datos clínicos limitados (7 de cada 22 pacientes), que sugieren que los pacientes no controlados con la combinación 300 mg/12,5 mg pueden responder si se les aumenta la dosis a 300 mg/25 mg. En estos pacientes, se observó un incremento en el descenso de la presión arterial tanto sistólica como diastólica (13,3 y 8.3 mm Hg respectivamente).

Una dosis única diaria de 150 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida proporcionó unas reducciones de la presión arterial media sistólica/diastólica ajustada frente a placebo en el punto valle (24 horas post-dosificación) de 12,9/6,9 mm Hg en pacientes con hipertensión de leve a moderada. El efecto pico se alcanza a las 3-6 horas. En la monitorización ambulatoria de la presión arterial, la combinación de 150 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida una vez al día, da lugar a la reducción esperada de la presión arterial en el período de 24 horas con unas reducciones medias sistólica/diastólica tras la sustracción de placebo durante 24 horas de 15,8/10,0 mm Hg. Cuando se midió la presión arterial mediante la monitorización ambulatoria, el efecto pico-valle de irbesartán/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg fue del 100%. El efecto pico-valle medido por manguito en la consulta fue del 68% y 76% para irbesartán/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg y irbesartán/hidroclorotiazida 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 irbesartán produce una reducción adicional media sistólica/diastólica de 11,1/7,2 mm Hg tras la sustracción de placebo.

El efecto reductor de la presión arterial con irbesartán en combinación con hidroclorotiazida 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 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 irbesartán e hidroclorotiazida sobre la morbilidad y la mortalidad. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

No existe diferencia en la respuesta a irbesartán/hidroclorotiazida en relación a la edad o el sexo. Como ocurre con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, la respuesta a irbesartán en monoterapia de los pacientes de raza negra es notablemente inferior. Cuando irbesartán 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.

La eficacia y seguridad de irbesartán/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 irbesartán/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg o para irbesartán 150 mg con escalado sistemático (antes de evaluar la respuesta a la dosis más baja), tras una semana, a irbesartán/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg o a irbesartán 300 mg respectivamente.

El 58% de los pacientes incluidos en el ensayo eran varones. La edad media de los pacientes fue de 52,5 años, el 13% 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 irbesartán ($p = 0,0005$). 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 irbesartán/hidroclorotiazida e irbesartán, 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.

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, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

Irbesartán presenta una farmacocinética lineal y dosis-dependiente en el rango de dosis de 10 mg a 600 mg. A dosis superiores a 600 mg se observó un incremento proporcional de la absorción oral inferior al esperado; se desconoce 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 irbesartán es de 11-15 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 3 días de iniciar la pauta de dosificación de dosis única diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas ligeramente más elevadas de irbesartán en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la vida media y en la acumulación de irbesartán. No es necesario realizar un ajuste de la dosis en mujeres. Los valores de AUC y Cmax de irbesartán fueron también algo más elevados en pacientes ancianos (≥ 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 ancianos. La semivida media plasmática de hidroclorotiazida oscila entre 5-15 horas.

Tras la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con ^{14}C , el 80-85% de la radioactividad plasmática circulante se atribuye a irbesartán inalterado. Irbesartán se metaboliza en el hígado por la vía de la conjugación glucurónida y oxidación. El principal metabolito circulante es el irbesartán glucurónido (aproximadamente el 6%). Los estudios *in vitro* indican que irbesartán se oxida principalmente por el enzima del citocromo P450 CYP2C9; el isoenzima CYP3A4 tiene un efecto despreciable. Irbesartán y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartán marcado con ^{14}C , aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartán inalterado. 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.

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Irbesartán/hidroclorotiazida: se evaluó la toxicidad potencial de la combinación irbesartán/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 irbesartán/hidroclorotiazida, también se observaron con la administración de uno de los dos medicamentos en monoterapia y/o fueron secundarios a la reducción de la presión arterial (no se observaron interacciones toxicológicas significativas):

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

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

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

Irbesartán: no hubo evidencia de toxicidad sistémica ni toxicidad en órganos diana a dosis clínicamente significativas. En estudios no-clínicos de seguridad, dosis elevadas de irbesartán (≥ 250 mg/kg/día en ratas y ≥ 100 mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores (≥ 500 mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartán indujo cambios degenerativos en el riñón (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basofílicos, concentraciones plasmáticas elevadas de urea y creatinina) considerados como secundarios a los efectos hipotensores del medicamento que originan una disminución de la perfusión renal. Además, irbesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtglomerulares (en ratas con ≥ 90 mg/kg/día, en macacos con ≥ 10 mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de

irbesartán. A dosis terapéuticas de irbesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células renales yuxtglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

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

Hidroclorotiazida: 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

Povidona

Estearato de magnesio

Celulosa microcristalina

Lactosa monohidrato

Croscarmelosa de sodio

Sílice coloidal anhidra

Aceite de ricino hidrogenado

Almidón de maíz

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Estuches de cartón con 28 comprimidos en blister de PVC/PE/PVDC/Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento o utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON 300 mg/25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON 300 mg/25 mg comprimidos contiene 300 mg de irbesartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: 61,50 mg de lactosa monohidrato y 30 mg de aceite de ricino hidrogenado.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON 300 mg/25 mg comprimidos: comprimidos oblongos, biconvexos y de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

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

4.2. Posología y forma de administración

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

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

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

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

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

Cuando sea necesario, Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON puede administrarse junto con otro medicamento antihipertensivo (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Insuficiencia renal: en pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) no se recomienda utilizar Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON, 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 la dosis en aquellos pacientes con insuficiencia renal cuyo aclaramiento de creatinina sea ≥ 30 ml/min (ver secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia hepática: Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON 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 Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON en pacientes con alteración de la función hepática de leve a moderada (ver sección 4.3).

Pacientes ancianos: no es necesario realizar un ajuste de dosis de Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON en pacientes ancianos.

Pacientes pediátricos: Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON no está indicado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activo, o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1) o a otros fármacos derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es un fármaco derivado de la sulfonamida).
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- El uso concomitante de Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión - Pacientes con depleción de volumen: en raras ocasiones se ha relacionado irbesartán/hidroclorotiazida con hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin otros factores de riesgo para la hipotensión.

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 Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON.

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 funcional se tratan con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. Aunque esto no se ha descrito con irbesartán/hidroclorotiazida, puede preverse un efecto similar.

Insuficiencia renal y trasplante renal: cuando se utiliza Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON 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 irbesartán/hidroclorotiazida en pacientes recientemente sometidos a trasplante renal.

Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON 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 ≥ 30 ml/min. Sin embargo,

en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min pero < 60 ml/min) esta combinación a dosis fija se deberá administrar con precaución.

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

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

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una 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 irbesartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Aldosteronismo primario: los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden al tratamiento con medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON.

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

contrario, debido al componente de Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON irbesartán 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 Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON 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 irbesartán 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 Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON (ver sección 4.5).

Uso en deportistas: se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de 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. 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).

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).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado: los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Advertencias sobre excipientes:

Lactosa: este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Aceite de ricino hidrogenado: este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Otros agentes antihipertensivos: el efecto antihipertensivo de Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON puede incrementarse con el uso concomitante de otros agentes antihipertensivos. Irbesartán e hidroclorotiazida (con dosis de hasta 300 mg de irbesartán/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 irbesartán con o sin diuréticos tiazídicos, el tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión, a no ser que previamente se corrija la depleción de volumen (ver sección 4.4).

Productos que contienen aliskirén 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 aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Litio: durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima 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 irbesartán. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, por lo que Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON podría incrementar el riesgo de la toxicidad. Por lo tanto, la combinación de litio y Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON 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 irbesartán. 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 Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON 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 ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

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

Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida: los siguientes medicamentos pueden interaccionar 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, irbersantán/hidroclorotiazida deberá tomarse por lo menos 1 hora antes o 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 sulfipirazona. 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).

Otras interacciones: las tiazidas pueden aumentar el efecto hiperglucémico de los beta-bloqueantes y el diazóxido. Los agentes anticolinérgicos (ej: atropina, biperideno) pueden incrementar la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida disminuyendo la motilidad gastrointestinal y la frecuencia del vaciamiento gástrico. Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de efectos adversos causados por 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:

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 ARA II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, 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).

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y se detectan en sangre del cordón umbilical. Pueden provocar un descenso de la perfusión placentaria, desequilibrios electrolíticos y posiblemente otras reacciones observadas en adultos. Se han comunicado casos de trombocitopenia neonatal o ictericia fetal o neonatal durante el tratamiento materno con tiazidas. Debido a que Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON 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: Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacido o prematuros.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Atendiendo a sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON altere esta capacidad. 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

Irbesartán/hidroclorotiazida en combinación:

De los 898 pacientes hipertensos que recibieron diferentes dosis de irbesartán/hidroclorotiazida en los ensayos controlados con placebo (intervalo: 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg de irbesartán/hidroclorotiazida), el 29,5% de los pacientes experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron: mareos (5,6%), fatiga (4,9%), náusea/vómito (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 cinasa (1,7%) y en la creatinina (1,1%).

A continuación, se adjuntan 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: incremento de BUN (nitrógeno ureico en sangre), creatinina y creatinina-cinasa.

Poco frecuentes: descenso de los niveles séricos de sodio y potasio.

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: síncope, hipotensión, taquicardia, edema.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareo.

Poco frecuentes: mareo ortostático.

No conocida: dolor de cabeza.

Trastornos del oído y laberinto:

No conocida: tinnitus.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

No conocida: tos.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas/vómitos.

Poco frecuentes: diarrea.

No conocida: dispepsia, disgeusia.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: anomalías en la micción.

No conocida: insuficiencia renal incluyendo casos aislados de fallo renal en pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuentes: inflamación de las extremidades.

No conocida: artralgia, mialgia.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

No conocida: hiperpotasemia.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: rubor.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: fatiga.

Trastornos del sistema inmunológico:

No conocida: casos de hipersensibilidad como angioedema, erupción cutánea y urticaria.

Trastornos hepatobiliares:

No conocida: hepatitis, anomalías en la función hepática.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

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 para cada uno de los componentes individuales y que pueden ser potenciales reacciones adversas para Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON.

Irbesartán:

Las reacciones adversas (independientemente de su relación con el medicamento) comunicadas con la utilización de irbesartán en monoterapia incluyen:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: dolor torácico.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

No conocida: trombocitopenia.

Hidroclorotiazida:

Las reacciones adversas (independientemente de su relación con el medicamento) comunicadas con la utilización de hidroclorotiazida en monoterapia incluyen:

Exploraciones complementarias:

No conocida: Desequilibrio electrolítico (incluyendo hipopotasemia e hiponatremia, ver sección 4.4), hiperuricemia, glucosuria, hiperglicemia, incremento de los niveles de colesterol y triglicéridos.

Trastornos cardíacos:

No conocida: Arritmias cardíacas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

No conocida: Anemia aplásica, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema nervioso:

No conocida: Vértigo, parestesia, mareo, agitación.

Trastornos oculares:

No conocida: Visión borrosa transitoria, xantopsia, derrame coroideo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

No conocida: Insuficiencia respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar).

Trastornos gastrointestinales:

No conocida: Pancreatitis, anorexia, diarrea, estreñimiento, irritación gástrica, sialadenitis, pérdida de apetito.

Trastornos renales y urinarios:

No conocida: Nefritis intersticial, trastornos de la función renal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

No conocida: Reacciones anafilácticas, necrosis epidérmica tóxica, anguitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), reacciones cutáneas del tipo lupus eritematoso, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, reacciones de fotosensibilidad, erupción cutánea, urticaria.

Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo:

No conocida: Debilidad, espasmos musculares

Trastornos vasculares:

No conocida: Hipotensión postural.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

No conocida: Fiebre.

Trastornos hepatobiliares:

No conocida: Ictericia (ictericia colestática intrahepática).

Trastornos psiquiátricos:

No conocida: Depresión, trastornos del sueño.

Los efectos adversos dosis dependiente de hidroclorotiazida (especialmente las alteraciones electrolíticas) pueden incrementarse al aumentar la hidroclorotiazida.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):

No conocida: Cáncer de piel no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Descripción de determinadas reacciones adversas

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).

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis por Irbesartán/Hidroclorotiazida NORMON. 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 irbesartán son hipotensión y taquicardia; también podría aparecer bradicardia.

La sobredosis por hidroclorotiazida está relacionada con depleción electrolítica (hipotasemia, 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.

Irbesartán no se elimina por hemodiálisis. No se ha establecido el grado de eliminación de hidroclorotiazida por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la angiotensina-II, asociaciones

Código ATC: C09DA04.

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

Irbesartán es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (subtipo AT₁), activo por vía oral. Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT₁, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT₁), produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y una disminución en la concentración de aldosterona plasmática. En los pacientes sin riesgo de desequilibrio electrolítico, los niveles séricos de potasio no se modifican significativamente a las dosis recomendadas de irbesartán en monoterapia (ver secciones 4.4 y 4.5). Irbesartán no inhibe la ECA (kininasa-II), un enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartán no requiere activación metabólica para 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 irbesartán tiende a revertir la pérdida de potasio asociada a estos diuréticos. La diuresis comienza a las 2 horas de la administración de hidroclorotiazida, alcanzándose los máximos aproximadamente a las 4 horas y con una duración de unas 6 a 12 horas.

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 (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una

OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

La combinación de hidroclorotiazida e irbesartán, en sus rangos de dosis terapéuticas, da lugar a reducciones aditivas dosis-dependientes de la presión arterial. En pacientes no adecuadamente controlados con 300 mg de irbesartán en monoterapia, la adición de 12,5 mg de hidroclorotiazida a 300 mg de irbesartán en dosis única diaria, dio lugar a reducciones de la presión arterial diastólica superiores a las corregidas con placebo en el punto valle (24 horas post-dosificación) de 6,1 mm Hg. La combinación de 300 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida da lugar a unas reducciones globales sistólica/diastólica tras la sustracción de placebo de hasta 13,6/11,5 mm Hg.

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

Una dosis única diaria de 150 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida proporcionó unas reducciones de la presión arterial media sistólica/diastólica ajustada frente a placebo en el punto valle (24 horas post-dosificación) de 12,9/6,9 mm Hg en pacientes con hipertensión de leve a moderada. El efecto pico se alcanza a las 3-6 horas. En la monitorización ambulatoria de la presión arterial, la combinación de 150 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida una vez al día, da lugar a la reducción esperada de la presión arterial en el período de 24 horas con unas reducciones medias sistólica/diastólica tras la sustracción de placebo durante 24 horas de 15,8/10,0 mm Hg. Cuando se midió la presión arterial mediante la monitorización ambulatoria, el efecto pico-valle de irbesartán/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg fue del 100%. El efecto pico-valle medido por manguito en la consulta fue del 68% y 76% para irbesartán/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg y irbesartán/hidroclorotiazida 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 irbesartán produce una reducción adicional media sistólica/diastólica de 11,1/7,2 mm Hg tras la sustracción de placebo.

El efecto reductor de la presión arterial con irbesartán en combinación con hidroclorotiazida 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 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 irbesartán e hidroclorotiazida sobre la morbilidad y la mortalidad. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

No existe diferencia en la respuesta a irbesartán/hidroclorotiazida en relación a la edad o el sexo. Como ocurre con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, la respuesta a irbesartán en monoterapia de los pacientes de raza negra es notablemente inferior. Cuando irbesartán 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.

La eficacia y seguridad de irbesartán/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 irbesartán/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg o para irbesartán 150 mg con escalado sistemático (antes de evaluar la respuesta a la dosis más baja), tras una semana, a irbesartán/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg o a irbesartán 300 mg respectivamente.

El 58% de los pacientes incluidos en el ensayo eran varones. La edad media de los pacientes fue de 52,5 años, el 13% 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 irbesartán ($p = 0,0005$). 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 irbesartán/hidroclorotiazida e irbesartán, 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.

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, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

Irbesartán presenta una farmacocinética lineal y dosis-dependiente en el rango de dosis de 10 mg a 600 mg. A dosis superiores a 600 mg se observó un incremento proporcional de la absorción oral inferior al esperado; se desconoce 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 irbesartán es de 11-15 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 3 días de iniciar la pauta de dosificación de dosis única diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (< 20%). En un estudio se observaron concentraciones plasmáticas ligeramente más elevadas de irbesartán en mujeres hipertensas. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la vida media y en la acumulación de irbesartán. No es necesario realizar un ajuste de la dosis en mujeres. Los valores de AUC y C_{max} de irbesartán fueron también algo más elevados en pacientes ancianos (≥ 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 ancianos. La semivida media plasmática de hidroclorotiazida oscila entre 5-15 horas.

Tras la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con ^{14}C , el 80-85% de la radioactividad plasmática circulante se atribuye a irbesartán inalterado. Irbesartán se metaboliza en el hígado por la vía de la conjugación glucurónida y oxidación. El principal metabolito circulante es el irbesartán glucurónido (aproximadamente el 6%). Los estudios *in vitro* indican que irbesartán se oxida principalmente por el enzima del citocromo P450 CYP2C9; el isoenzima CYP3A4 tiene un efecto despreciable. Irbesartán y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartán marcado con ^{14}C , aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del

2% de la dosis se excreta en orina como irbesartán inalterado. 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 irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con alteración renal o en pacientes en hemodiálisis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis. En pacientes con una aclaramiento de creatinina < 20 ml/min, se ha observado que la semivida de eliminación de hidroclorotiazida aumenta a 21 horas.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Irbesartán/hidroclorotiazida: se evaluó la toxicidad potencial de la combinación irbesartán/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 irbesartán/hidroclorotiazida, también se observaron con la administración de uno de los dos medicamentos en monoterapia y/o fueron secundarios a la reducción de la presión arterial (no se observaron interacciones toxicológicas significativas):

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

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

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

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico de irbesartán e hidroclorotiazida en asociación.

Irbesartán: no hubo evidencia de toxicidad sistémica ni toxicidad en órganos diana a dosis clínicamente significativas. En estudios no-clínicos de seguridad, dosis elevadas de irbesartán (≥ 250 mg/kg/día en ratas y ≥ 100 mg/kg/día en macacos) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). A dosis muy superiores (≥ 500 mg/kg/día) en la rata y el macaco, irbesartán indujo cambios degenerativos en el riñón (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basofílicos, concentraciones plasmáticas elevadas de urea y creatinina) considerados como secundarios a los efectos hipotensores del medicamento que originan una disminución de la perfusión renal. Además, irbesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares (en ratas con ≥ 90 mg/kg/día, en macacos con ≥ 10 mg/kg/día). Todos estos hallazgos se consideraron relacionados con la acción farmacológica de irbesartán. A dosis terapéuticas de irbesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

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

Hidroclorotiazida: 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

Povidona
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa de sodio
Sílice coloidal anhidra
Aceite de ricino hidrogenado
Almidón de maíz

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Estuches de cartón con 28 comprimidos en blister de PVC/PE/PVDC/Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento o utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

SEPTIEMBRE 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020