



# IBERYL<sup>®</sup> PLUS D

Irbesartán / Amlodipina / Hidroclorotiazida

Vía oral

FORMULAS	IBERYL <sup>®</sup> PLUS D 150/5/12.5 Comprimido recubierto	IBERYL <sup>®</sup> PLUS D 300/10/25 Comprimido recubierto
Irbesartán	150 mg	300 mg
Amlodipina Besilato Equivalente a Amlodipina Base	5 mg	10 mg
Hidroclorotiazida	12.5 mg	25 mg
Excipientes c.s.p	1 Comp.	1 Comp.

## DESCRIPCIÓN

**IBERYL<sup>®</sup> PLUS D** es un medicamento que contiene Irbesartan que pertenece al grupo de los antihipertensivos antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ara II), Amlodipina la cual es un calcioantagonista (bloqueador de los canales lentos del calcio o antagonista de los iones calcio) que impide el paso de los iones calcio a través de la membrana al músculo liso y cardiaco, e hidroclorotiazida que es un diurético tiazídico utilizado para el tratamiento del edema y de la hipertensión.

## INDICACIONES

Está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de la hipertension arterial. Además es útil como coadyuvante en la protección renal en pacientes con diabetes mellitus tipo II.

Está indicado para reducir el riesgo de revascularización coronaria y la necesidad de hospitalización debido a angina en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Está indicado para el tratamiento de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo II con hipertensión arterial. En estos pacientes se reduce el rango de progresión y el grado de nefropatía.

Esta combinación también se indica para reducir el riesgo de enfermedad coronaria fatal y de infarto al miocardio no fatal, y para reducir el riesgo de enfermedad vascular cerebral.

## POSOLOGÍA

La dosis usual es de un comprimido una vez al día vía oral. Se puede administrar con ó sin alimentos.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de sus componentes. También en pacientes menores de 18 años, mujeres en estado de embarazo y lactancia. No coadministrar con medicamentos que contengan aliskiren, en pacientes con diabetes o con disfunción renal moderada a severa (Tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). No coadministrar con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) en pacientes con nefropatía diabética.

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a las dihidropiridinas.

Contraindicado en pacientes con estenosis aórtica avanzada ya que puede empeorar el gradiente de presión anormal asociado a esta condición

Se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal, debido a que la hipovolemia producida por el fármaco puede desencadenar una azotemia. Si se observase un aumento de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento. Cuando el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min, los diuréticos tiazídicos son inefectivos (una excepción es la metolazona). La hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con anuria.

## EFFECTOS ADVERSOS

Por lo general, los eventos adversos cuando se presentan son leves y transitorios y en un porcentaje menor que el placebo y no tienen relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no se relaciona con la edad, el género o la raza. Los siguientes eventos adversos ocurren con una incidencia del 1%: dolor

abdominal, ansiedad, nerviosismo, dolor precordial, mareo, edema, cefalea, dolor musculo esquelético, faringitis, náuseas, vómito, rash, rinitis, taquicardia.

Los efectos adversos gastrointestinales de la hidroclorotiazida incluyen anorexia, irritación gástrica, náuseas y vómitos, calambres abdominales, diarrea, constipación, sialoadenitis y pancreatitis. Durante un tratamiento con hidroclorotiazida puede producirse una alcalosis hipoclorémica siendo está más probable en pacientes con vómitos, diarrea o sudoración excesiva u otras condiciones en las que se pierde excesivo potasio. También puede producirse hiponatremia, pero esta suele ser por regla general poco importante y asintomática. La discontinuación del tratamiento, la restricción de fluidos o la administración de suplementos de potasio o magnesio, rápidamente normalizan los niveles séricos de sodio. Los ancianos son más propensos a desarrollar un hiponatremia, por lo que se deben tomar precauciones.

El irbesartán es generalmente bien tolerado. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de efectos adversos en los pacientes tratados con irbesartán fue similar a la descrita en pacientes tratados con placebo. La interrupción del tratamiento debido a un evento adverso se informó en el 3,3% de los pacientes tratados con irbesartán y el 4,5% de los pacientes que recibieron placebo. Los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes tratados con irbesartán y con una incidencia mayor en comparación con placebo incluyeron la diarrea (3% vs 2%), dispepsia (2% vs 1%), dolor musculoesquelético (2% vs 1%), fatiga (4% vs 3%), y la infección respiratoria superior (9% vs 6%). Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. La impotencia (disfunción sexual) se produce <1% en el grupo tratado con irbesartán, sin tener en cuenta la causalidad. La incidencia de la tos es menor con irbesartán que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En estudios controlados con placebo, la incidencia de tos seca fue del 2,8% en el grupo tratado con irbesartán y el 2,7% en pacientes tratados con placebo. Se ha observado angioedema en un cierto número de pacientes que reciben IECA. Teóricamente, los antagonistas de los receptores la angiotensina II (AG II) deberían ser menos propensos que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) para precipitar angioedema porque el bloqueo de la angiotensina II no da lugar a la acumulación de cinina. Sin embargo, han sido reportados algunos casos raros de angioedema (hinchazón de la cara, labios, faringe y / o lengua) y urticaria, en pacientes tratados con irbesartán (después de la comercialización). El irbesartán se asocia con una baja incidencia de hipotensión o hipotensión ortostática (0,4%). Durante los ensayos clínicos iniciales, la hipotensión no fue relacionada con la dosis y fue similar en su incidencia entre los pacientes tratados con placebo (0,2%). Los mareos, síncope, vértigo aparecen con una frecuencia igual o menor en los pacientes tratados con irbesartán en comparación con placebo. La monoterapia con irbesartán está asociado con una escasa incidencia de hipotensión excesiva en pacientes hipertensos sin complicaciones (<0,1%), pero puede ocurrir en pacientes con depleción de volumen (por ejemplo, los que reciben dosis elevadas de diuréticos o diálisis). Raras veces se detectan alteraciones de laboratorio clínicamente significativas con irbesartán. Incrementos menores en el BUN o creatinina sérica (es decir, azotemia) se observaron en <0,7% de los pacientes con hipertensión esencial tratados con irbesartán en monoterapia frente a 0,9% con placebo. Neutropenia (ANC <1000 células/mm<sup>3</sup>) en frecuencias similares entre los pacientes que recibieron irbesartán (0,3%) y los pacientes que recibieron placebo (0,5%). Las concentraciones plasmáticas de aldosterona en general disminuyen, pero la concentración sérica de potasio por lo general no aumentó significativamente a las dosis recomendadas. Sin embargo, la hiperpotasemia se ha comunicado raramente en la experiencia post-comercialización. Los fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina se han asociado con anomalías fetales y neonatales cuando se administran a mujeres durante los trimestres segundo y tercero del embarazo. Los efectos adversos fetales y neonatales han incluido hipotensión, hipoplasia del cráneo neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible, oligohidramnios y la muerte. El oligohidramnios se ha asociado con contracturas de las extremidades fetales, deformación craneofacial y desarrollo pulmonar hipoplásico. Debido a la posibilidad de teratogénesis, irbesartán no se debe utilizar durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. De vez en cuando, elevación de enzimas hepáticas, ictericia o hiperbilirrubinemia se han producido durante el tratamiento con irbesartán.

#### **INTERACCIONES**

Productos que contienen aliskiren o inhibidores de la ECA: los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los

receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

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 podría incrementar el riesgo de la toxicidad del litio. Por lo tanto, la combinación de litio e Irbesartán/Hidroclorotiazida no está recomendada. 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.

Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida: cuando se administran conjuntamente, los siguientes medicamentos pueden interaccionar con los diuréticos tiazídicos:

*Alcohol*: puede potenciar la hipotensión ortostática;

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

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

*Corticosteroides, ACTH*: puede incrementarse la depleción de electrolitos, especialmente puede producirse hipopotasemia;

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

Interacciones con la Amlodipina:

Concentración plasmática aumentada por: inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem.

Concentración plasmática reducida por: rifampicina, hierba de San Juan, dexametasona, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, nevirapina y rifabutina.

Potencia efecto antihipertensor de: agentes bloqueantes del receptor  $\beta$ -adrenérgico, inhibidores de la ECA, alfa-1-bloqueantes y diuréticos.

Aumenta las concentraciones plasmáticas de: tacrolimús, ciclosporina, simvastatina.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

-Debe ser empleado con precaución en pacientes con severa bradicardia o fallo cardiaco debido a la posibilidad de un shock cardiogénico por sus propiedades inotrópicas negativas y potentes efectos hipotensores.

-Manténgase fuera del alcance de los niños.

-Medicamento de venta con receta médica.

-No usar este producto una vez pasada la fecha de vencimiento o caducidad.

Los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden causar lesión fetal y neonatal al ser utilizados durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, por lo tanto IBERYL® PLUS 300/10 no debe ser utilizado durante este período. Si durante su uso es detectado un embarazo, debe suspenderse el medicamento de forma inmediata. Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona se pueden esperar cambios en la función renal de los individuos susceptibles.

**Poblaciones Especiales:**

-Pediatria: no se tiene aún experiencia documentada con el uso de este fármaco en pediatría, por lo que no se recomienda para este grupo etario.

-Geriatría: puede ser utilizado en este grupo ya que se ha comprobado que tiene la misma efectividad y seguridad que en grupos etarios de jóvenes (18 a 40 años).

Este fármaco se debe utilizar con precaución en pacientes cuya función renal es críticamente dependiente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS) (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardiaca). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II afectan el sistema RAS y han causado el aumento de la creatinina sérica en individuos susceptibles. Aunque la creatinina sérica basal se estabiliza en la mayoría de los pacientes con el uso continuado, se han descrito oliguria, azotemia progresiva e insuficiencia renal aguda. El irbesartán se debe utilizar con precaución los pacientes con hiperpotasemia. Aunque la hiperpotasemia generalmente no se produce con dosis recomendadas de irbesartán, el bloqueo de la angiotensina II teóricamente puede elevar las concentraciones séricas de potasio mediante el bloqueo de la secreción de aldosterona y podría empeorar una hiperpotasemia pre-existente. Los pacientes deben ser instruidos para que no usen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio sin consultar con el médico. Aunque la farmacocinética de irbesartán no se ha alterado en un estudio de 10 pacientes con hepatitis leve a cirrosis hepática moderada, hay que tener en cuenta que aproximadamente el 80% del irbesartán se elimina por la vía biliar como irbesartán o irbesartán glucurónido. El irbesartán no se ha estudiado en pacientes con enfermedad hepática grave. El fabricante no recomienda ningún ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática, pero hasta que haya más datos disponibles, debe mantenerse una estrecha vigilancia de los pacientes con enfermedad hepática. Los aumentos de dosificación deben hacerse con cuidado. En los pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que reducen la presión arterial, el irbesartán puede aumentar los efectos hipotensores través del bloqueo de la angiotensina II. Por lo tanto, el irbesartán se debe usar con precaución antes de la cirugía. El irbesartán no debe utilizarse durante el segundo o tercer trimestre del embarazo (categoría D de riesgo en el embarazo), a menos que los beneficios superen a los riesgos potenciales. Los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina se han asociado con daño fetal y neonatal cuando se administra a mujeres embarazadas. Estos efectos incluyen hipotensión, hipoplasia del cráneo neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y la muerte. También se ha descrito oligohidramnios, que se atribuye a la disminución de la función renal fetal y está asociado con contracturas de las extremidades fetales, deformación craneofacial y desarrollo pulmonar hipoplásico. Los efectos sobre la morbilidad fetal / neonatal y la mortalidad podrían ser el resultado de la exposición al fármaco durante el primer trimestre. Por ello, una vez que se detecta el embarazo, todos los esfuerzos deben hacerse para interrumpir el tratamiento con irbesartán. El irbesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No se sabe si irbesartán se excreta en la leche humana. Sin embargo, debido a la posibilidad de efectos adversos en el lactante, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con este fármaco.

#### **MEDIDAS ADOPTADAS EN CASO DE INTOXICACIÓN**

En caso de intoxicación acudir al centro médico más cercano.

Síntomas: Existen datos muy limitados sobre sobredosificaciones con esta combinación. Se espera que aparezcan síntomas como hipotensión y taquicardia. En ocasiones podría aparecer bradicardia por estimulación vagal.

Tratamiento: En caso de sobredosis, se procederá a llevar a cabo las medidas habituales de eliminación, y a instaurar un tratamiento sintomático. La hipotensión se contrarrestará colocando al paciente en posición de shock, y si fuera necesario, administrando una solución de cloruro sódico al 0,9%.

Debido a la gran unión a proteínas plasmáticas, el Irbesartán no es eliminable mediante hemodiálisis.

#### **PRESENTACIONES**

**IBERYL® PLUS D 150/5/12.5:** se presenta en caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**IBERYL® PLUS D 300/10/25:** se presenta en caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**CONSERVACIÓN**

Protéjase de la luz. Conservar a temperatura ambiente entre 15°C- 30°C. Protegido de la humedad.

**LEYENDA DE PROTECCIÓN**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños. Venta bajo receta médica.

**FABRICADO POR**

Laboratorios de Aplicaciones Médicas, S.A., Santo Domingo, República Dominicana.

