

IBERYL® D

Irbesartán/Hidroclorotiazida
Vía oral



FÓRMULAS

| | IBERYL® D 150/12.5 | IBERYL® D 300/12.5 | IBERYL® D 300/25 |
|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Irbesartán | 150 mg | 300 mg | 300 mg |
| Hidroclorotiazida | 12.5 mg | 12.5 mg | 25 mg |
| Excipientes c.s.p | 1 comp. | 1 comp. | 1 comp. |

DESCRIPCIÓN:

IBERYL® D es una asociación de dos principios activos irbesartán y hidroclorotiazida. El Irbesartán: es un antagonista del receptor AT1 de la angiotensina II, se opone por tanto a los efectos de la angiotensina II, impidiendo la vasoconstricción y la producción de aldosterona.

Hidroclorotiazida: es un diurético con actividad antihipertensiva que aumenta la actividad de la renina plasmática. Aunque la administración de irbesartán como agente único es eficaz en pacientes hipertensos con niveles bajos de renina, la administración concomitante de hidroclorotiazida en estos pacientes da lugar a una mayor reducción de la presión arterial.

INDICACIONES:

Está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Se puede utilizar ya sea solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos (por ejemplo, agentes beta bloqueadores, agentes bloqueadores de los canales del calcio de larga acción).

POSOLOGÍA:

- Adultos: 150/12,5 mg (1 comprimido)/24 h (pacientes en los que no haya control con hidroclorotiazida o irbesartán 150 mg en monoterapia); 300/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con irbesartán 300 mg o con la dosis anterior de 150/12,5 mg: dosis máxima, 300/25 mg/día (pacientes en los que no haya control con irbesartán 300 mg o con la dosis 300/12,5 mg). El máximo efecto antihipertensivo se alcanza a las 3 semanas del inicio del tratamiento.

- Insuficiencia renal: no administrar a pacientes con $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$. No es necesario ajustar la dosis en caso de $\text{ClCr} > 30 \text{ ml/min}$.

- Deplección de volumen intravascular: antes de iniciar el tratamiento, corregir la deplección de sal y/o volumen.

- Insuficiencia hepática: contraindicado en insuficiencia hepática grave. En insuficiencia hepática moderada no es necesario ajustar la dosis.

- Ancianos: dosis similares a los adultos.

- Normas para la correcta administración: administrar una vez al día, preferentemente por la mañana a la misma hora del día, con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al irbesartán o a hidroclorotiazida. Aunque no es una contraindicación absoluta, debido a su similitud química con las sulfonilureas y las sulfamidas, se recomienda evitar la utilización de hidroclorotiazida en pacientes con alergia a sulfamidas ante el riesgo de reacciones de hipersensibilidad cruzada. Insuficiencia renal grave ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/minuto}$). No se ha evaluado la seguridad y eficacia en estos pacientes, por lo que se recomienda evitar su utilización. De igual manera, los pacientes con (ANURIA), no suelen responder a la hidroclorotiazida, por lo que se recomienda evitar su utilización. Segundo y tercer trimestre del embarazo. Lactancia. No coadministrar IBERYL® D 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 m²). No coadministrar con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) en pacientes con nefropatía diabética.

- Insuficiencia hepática grave y/o obstrucción biliar.

- Segundo y tercer trimestre del embarazo.

- Porfiria: Existen datos contradictorios acerca de la seguridad de la hidroclorotiazida en pacientes con porfiria, probablemente como consecuencia de la propia susceptibilidad del paciente y del efecto variable del fármaco sobre la ALA-sintetasa. Debido al grave riesgo para la vida del paciente, se recomienda evitar la utilización de hidroclorotiazida en estos pacientes.

EFEKTOS ADVERSOS:

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 los 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/mm³) 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.

Efectos secundarios que debe informar a su médico o a su profesional de la salud tan pronto como sea posible:

- Reacciones alérgicas como erupción cutánea, picazón o urticarias, hinchazón de la cara, labios o lengua
- Problemas respiratorios
- Cambios en la visión
- Orina de color amarillo oscuro
- Dolor en los ojos
- Pulso cardíaco rápido o irregular, palpitaciones o dolor en el pecho
- Aturdimiento o desmayos
- Calambres musculares

- Tos seca persistente
- Enrojecimiento, formación de ampollas, descamación o distensión de la piel, inclusive dentro de la boca
- Dolor de estómago
- Dificultad para orinar o cambios en el volumen de orina
- Sangrado o magulladuras inusuales
- Aumento del dolor de la gata
- Color amarillento de los ojos o la piel.

INTERACCIONES:

- Alopurinol: hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad de ambos fármacos, con aparición de reacciones alérgicas.
- Amantadina: hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad de la amantadina, por disminución de su secreción tubular.
- Antidiabéticos: posible reducción del efecto hipoglucemante con riesgo de hiperglucemia. No suele tener gran importancia clínica. Sin embargo, si se emplean dosis elevadas de diurético, o el cuadro diabético es de cierta intensidad, monitorizar de forma estrecha la glucemia; considerar la necesidad de aumentar la dosis de antidiabético. En algunos casos los efectos han tardado algunos meses en aparecer.
- Betablockantes (propranolol): hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de su toxicidad al adicionarse sus efectos hipoglucemiantes.
- Carbamazepina: hay un estudio en el que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad de ambos, con presencia de hiponatremia.
- Digitálicos (digoxina): hay estudios con otras tiazidas en las que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad del digitalico debido a la eliminación de potasio causada por el diurético, con riesgo de aparición de arritmias.
- Indometacina: hay estudios en los que se ha registrado inhibición del efecto diurético debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Inhibidores de la angiotensina convertasa (captopril, enalapril): hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de toxicidad con presencia de hipokalemia.
- Orlistat: Hay algún estudio en el que se ha registrado la posibilidad de interacción entre ambos fármacos con posible aparición de crisis hipertensivas. Se recomienda guardar precaución si se asocian, realizando controles de la presión arterial.
- Propantelina, bromuro: hay algún estudio en el que se ha registrado posible incremento en la absorción del diurético.
- AINE. La indometacina podría reducir la eficacia del irbesartán, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras. No se han evaluado los posibles efectos de otros AINE sobre los efectos del irbesartán, aunque cabría esperar que fueran similares. De igual manera, los AINE podrían incrementar el riesgo de hipertotasemias e insuficiencia renal reversible asociada a los ARAII.
- Antihipertensivos (diuréticos, antagonistas alfa y beta adrenérgicos, nitroprusiató sódico). A pesar de que los ARAII se han asociado con éxito a otros antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión, se puede potenciar el riesgo de hipotensión, especialmente al combinar con diuréticos. Se recomienda suspender el tratamiento con diuréticos 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con irbesartán. Si pasados unos días, el control de la presión arterial no fuera el deseado, se podrá reinstaurar el diurético con precaución, controlando periódicamente la presión arterial.
- Fármacos hipercalemiantes, como diuréticos ahorreadores de potasio, suplementos de

potasio, eplerenona o heparina. Se han descrito casos de hipercalemia al combinar un ARAII junto con un suplemento de potasio o con un fármaco que incremente sus niveles, como los diuréticos ahorreadores de potasio. Se recomienda monitorizar los niveles de potasio periódicamente.

EMBARAZO: ARA I: Categoría C de la FDA (1er trimestre), categoría D de la FDA (2º y 3er trimestre). Hidroclorotiazida: Categoría B de la FDA. Los estudios experimentales en animales han demostrado toxicidad fetal. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en humanos con ARAII durante el embarazo. Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina (ARAI II e IECA), administrados durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, pueden causar lesiones fetales y neonatales (hipotensión, disfunción renal, oliguria y/o anuria, oligohidramnios, hipoplasia craneal, crecimiento intrauterino retardado) e incluso la muerte

ANCIANOS: Los valores de AUC y Cmax de irbesartán fueron algo más elevados en pacientes ancianos (>65 años) que en los más jóvenes. Sin embargo, la semivida de eliminación no se modificó significativamente. No es, necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes ancianos. No obstante, los ancianos pueden ser más susceptibles a la hipotensión y las alteraciones hidroelectrolíticas de esta asociación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

-Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal: No obstante que no se tiene experiencia con **IBERYL® D** en mujeres embarazadas, se ha reportado que la exposición en útero a los inhibidores de ECA administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestres causa lesiones y muerte del feto en crecimiento. Por tanto, igual que cualquier otro fármaco que actúa directamente sobre el sistema renina angiotensina aldosterona, **IBERYL® D** no debe administrarse en el embarazo.

Alteraciones de las funciones hepática y renal: No se recomienda el uso de **IBERYL® D** en pacientes con enfermedad renal severa.

IBERYL® D debe ser utilizado con precaución en los pacientes con alteraciones de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que alteraciones menores en el equilibrio hidroelectrolítico, pueden precipitar el desarrollo de coma hepático.

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 hipertotasemias. Aunque la hipertotasemias 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 hipertotasemias 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 glucurónico. 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.

MEDIDAS ADOPTADAS EN CASO DE INTOXICACIÓN:

En caso de intoxicación acudir al centro médico más cercano. La experiencia con adultos expuestos a dosis hasta de 900 mg/día por 8 semanas no reveló toxicidad. No se dispone de información específica acerca del tratamiento de la sobredosificación con **IBERYL® D**. Se debe hacer un monitoreo estrecho del paciente, y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte, incluyendo líquidos y reemplazo de electrolitos. Las medidas sugeridas incluyen la inducción del vómito y/o el lavado gástrico.

PRESENTACIONES:

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

IBERYL® D 300/12.5: se presenta en caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

IBERYL® D 300/25: 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:

Grob Pharma Corp., Santo Domingo, Rep. Dom.

Para: **LAM, S.A., Santo Domingo, Rep. Dom.**

