



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

IRBESARTAN / AMLODIPINO

1. DESCRIPCIÓN

Aprovasc® 150/5 mg, 150/10 mg, 300/5 mg y 300 /10 mg comprimidos recubiertos.

COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Aprovasc® 150/5 mg: Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo	mg/tab:
Irbesartán	150 mg
Amlodipino	5 mg (como besilato 7mg)

Excipientes

celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry blanco 03B28796 (hipromelosa, polietilenglicol 400 y dióxido de titanio E171 CI77891).

Aprovasc® 150/10 mg: Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo	mg/tab:
Irbesartán	150 mg
Amlodipino	10 mg (como besilato 14mg)

Excipientes

celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry rosa 02G84667 (hipromelosa, polietilenglicol 400 y 8000, dióxido de titanio E171 CI77891 y óxido de hierro rojo CI77491).

Aprovasc® 300/5 mg: Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo	mg/tab:
Irbesartán	300 mg
Amlodipino	5 mg (como besilato 7mg)

Excipientes

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry amarillo 02G82676 (hipromelosa, polietilenglicol 400 y 8000, dióxido de titanio E171 CI77891 y óxido de hierro amarillo CI77492).

Aprovasc® 300/10 mg: Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo	mg/tab:
Irbesartán	300 mg
Amlodipino	10 mg (como besilato 14mg)

Excipientes

celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry blanco 03B28796 (hipromelosa, polietilenglicol 400, dióxido de titanio E171 CI77891)

2. DATOS CLINICOS

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Acción terapéutica:

Irbesartán: Antihipertensivo. Antagonista del receptor de angiotensina II.

Amlodipino: Antihipertensivo. Bloqueante de los canales de calcio de acción prolongada.

Código ATC: C09DB05

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Aprovasc® está indicado en pacientes cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartán o amlodipino.

3. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

3.1. Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Aprovasc® es de un comprimido por día.

Aprovasc® se debe administrar en pacientes cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartán o amlodipino o para la continuación del tratamiento en pacientes que reciben irbesartán y amlodipino como comprimidos separados. La dosis debe individualizarse según la respuesta al tratamiento con los componentes individuales y la respuesta

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

antihipertensiva requerida. La dosis máxima recomendada de Aprovasc® es de 300 mg/10 mg por día.

3.2. Poblaciones especiales

- **Niños:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aprovasc® en esta población.
- **Ancianos:** No se requieren ajustes de la dosis de Aprovasc® en pacientes ancianos. (Véase “Farmacocinética”)
- **Pacientes con deterioro renal:** No se requieren ajustes de la dosis de Aprovasc® en pacientes con deterioro renal.
- **Pacientes con deterioro hepático:** Debido a la presencia de amlodipino, Aprovasc® debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. (Véase “Advertencias” para amlodipino y “Farmacocinética” de irbesartán).

Administración:

Aprovasc® se puede administrar con alimentos o en ayunas.

4. CONTRAINDICACIONES

Debido a la presencia de irbesartán y amlodipino en el producto medicinal, Aprovasc® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a las dihidropiridinas. hipersensibilidad a irbesartán, amlodipino, derivados de dihidropiridinas o cualquiera de los excipientes
- Shock (incluido shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis aórtica de alto grado).
- insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después de un infarto agudo de miocardio.
- Hipotensión severa.
- Embarazo y lactancia. (Véase “Embarazo” y “Lactancia”).
- No co-administrar Aprovasc® con medicamentos que contienen aliskiren en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal moderada a severa (índice de filtración glomerular (IFG) <60mL/min/1,73m²). (Véase Precauciones e Interacciones).

No co-administrar Aprovasc® con IECAs (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) en pacientes con nefropatía diabética

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

5.1 PRECAUCIONES

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona por combinación de Aprovasc® con un IECA (Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) o con aliskiren no es recomendado debido a que existe un riesgo incrementado de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

función renal. La coadministración requeriría una estrecha vigilancia de la función renal, el balance de electrolitos y la tensión arterial.

El uso de Aprovasc® en combinación con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (IFG<60mL/min/1,73m²).

El uso de Aprovasc® en combinación con IECAs está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética (*Véase Contraindicaciones*).

El uso de Aprovasc® en pacientes con psoriasis o antecedentes de psoriasis debe evaluarse cuidadosamente ya que puede agravar la psoriasis (*Véase "Reacciones Adversas"*).

Generales

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se anticipan cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones o pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con fármacos que afectan a este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raras veces) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. No se puede descartar la posibilidad de un efecto similar con el uso de un antagonista del receptor de angiotensina II, incluido el irbesartán.

5.2 ADVERTENCIAS

Pacientes con hipotensión – depleción de volumen:

El irbesartán rara vez se ha asociado con hipotensión en pacientes hipertensos sin otras afecciones concomitantes. Podría producirse hipotensión sintomática, como sucede con los inhibidores de la ECA, en pacientes con depleción de sodio/volumen como aquellos tratados enérgicamente con diuréticos y/o restricción de sal o que se encuentran en hemodiálisis debe corregirse la depleción de volumen y sodio antes de iniciar el tratamiento con Aprovasc® o se deberá considerar la utilización de una menor dosis inicial.

Hipoglicemia:

El irbesartán puede inducir hipoglicemia, particularmente en pacientes con diabetes. Por lo tanto, puede ser requerido ajustar la dosis en el tratamiento antidiabetes como la repaglinida o la insulina.

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal:

Aunque no existe experiencia con irbesartán en mujeres embarazadas, se informó que la exposición intrauterina a inhibidores de la ECA administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre de gestación produjo lesiones y muerte de los fetos en desarrollo. Por lo tanto, como sucede con cualquier fármaco que también actúe directamente sobre el sistema renina-

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

angiotensina-aldosterona, Aprovasc® no debe utilizarse durante el embarazo. Si se detecta embarazo durante el tratamiento, debe discontinuarse la administración de Aprovasc® lo antes posible.

Pacientes con insuficiencia cardíaca:

Pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio de largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de grados NYHA III y IV de etiología no isquémica, el amlodipino se asoció con un mayor número de informes de edema pulmonar a pesar de no observarse una diferencia significativa en la incidencia de agravamiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo (véase “Farmacodinamia”). Los bloqueadores de canales de calcio, incluido el amlodipino, deben ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros problemas cardiovasculares y mortalidad.

Disfunción hepática:

Para Amlodipino:

Como sucede con todos los antagonistas del calcio, la vida media del amlodipino es prolongada y los valores de ABC (área bajo la curva) son más alto en pacientes con disfunción hepática y no se han establecido las recomendaciones posológicas. Amlodipino, por lo tanto, debe iniciar en el rango de dosis más bajo y debe ser usado con precaución, tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis en estos pacientes. Puede ser necesario un ajuste lento de la dosis y un control cuidadoso en pacientes con disfunción hepática grave.

Pacientes ancianos:

En los ancianos, el aumento de la dosis debe realizarse con cuidado.

Pacientes con insuficiencia renal:

Amlodipino puede usarse en estos pacientes a dosis normales. Cambios en las concentraciones de amlodipino en plasma no están correlacionadas con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

Crisis hipertensiva:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aprovasc® en las crisis hipertensivas.

Litio

No se recomienda la combinación de litio e Irbesartán. (ver interacciones)

Hiperaldosteronismo primario

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden al tratamiento con los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda la utilización de Irbesartán. (ver Precauciones)

Hiperkalemia

existe riesgo de aumento sérico del potasio en algunas circunstancias (ver Interacciones), por lo que se debe contar con seguimiento estricto del potasio. (ver Precauciones)

5.3 EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

La seguridad de amlodipino durante el embarazo o lactancia no se ha establecido (ver inserto).

Después de la administración concomitante de inductores del CYP3A4 la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo anterior, la presión arterial debe ser monitoreada y la regulación de la dosis considerada durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina).

Un estudio clínico evidenció que el amlodipino se transfiere a la leche materna. La decisión sobre continuar o interrumpir la lactancia materna, o continuar vs interrumpir el tratamiento con amlodipino debe hacerse teniendo en cuenta el riesgo-beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento con amlodipino para la madre.

No se realizaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Aprovasc® está contraindicado durante el embarazo. Aprovasc® no se debe administrar a mujeres con potencial fértil excepto que utilicen un método anticonceptivo efectivo. Cuando se detecte un embarazo, la administración de Aprovasc® debe discontinuarse lo antes posible. (Véase “Contraindicaciones” y “Advertencias” para irbesartán: Morbilidad y Mortalidad fetal/neonatal).

Lactancia

Aprovasc® está contraindicado en la lactancia (véase “Contraindicaciones”).

Amlodipino es excretado en la leche materna. Los efectos del amlodipino sobre los infantes es desconocido.

Fertilidad

La información clínica es insuficiente respecto al efecto potencial del amlodipino sobre la fertilidad.

5.4. EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

Para irbesartan: cuando conduzca vehículos u opere maquinas, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o cansancio ocurrir durante el tratamiento de la hipertensión.

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Para amlodipino: es recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Para irbesartán y amlodipino

De acuerdo con un estudio farmacocinético en el que se administraron irbesartán y amlodipino solos o en combinación, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre irbesartán y amlodipino.

No se realizaron estudios de interacciones medicamentosas con Aprovasc® y otros productos medicinales.

Para irbesartán

Sobre la base de datos in vitro, no se esperan interacciones cuando irbesartán se administra en forma concomitante con fármacos metabolizados principalmente por CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4.

El irbesartán es metabolizado principalmente por el CYP2C9; no obstante, durante los estudios de interacciones clínicas no se observaron interacciones farmacodinámicas significativas cuando irbesartán se administró en forma concomitante con warfarina (metabolizada por CYP2C9).

El irbesartán no afecta la farmacocinética de la simvastatina (metabolizada por CYP3A4) o digoxina (sustrato del transportador de eflujo glicoproteína P).

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no son afectados por la administración concomitante con nifedipina o hidroclorotiazida.

La combinación de Aprovasc® con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a severa (IFG < 60 mL/min/1,73 m²) y no está recomendada en otros pacientes.

IECAs (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina): el uso de Aprovasc® en combinación con IECAs está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética y no está recomendado en otros pacientes (Véase “Contraindicaciones” y “Precauciones”).

Repaglinida: Puede ser requerido ajustar la dosis en el tratamiento antidiabetes como la repaglinida.

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Sobre la base de la experiencia con el uso de otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan incrementar la potasemia con irbesartán, puede producir aumentos del potasio sérico, pudiendo ser severo y requiere un estrecho seguimiento del potasio sérico.

En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluyendo aquellos tratados con terapia diurética), o con función renal comprometida, la co-administración de AINEs, incluyendo a los inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas del receptor de angiotensina II, incluyendo irbesartán, puede provocar deterioro de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Se recomienda monitorear periódicamente la función renal de los pacientes que reciben irbesartán y terapia con AINEs. El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluyendo irbesartán, puede ser atenuado por AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2.

Los pacientes con diuréticos, y especialmente aquellos en quienes se instituyó recientemente un tratamiento con diuréticos, pueden experimentar ocasionalmente una reducción excesiva de la presión arterial después de iniciar el tratamiento con irbesartán. La posibilidad de hipotensión sintomática con el uso de irbesartán puede minimizarse suspendiendo el diurético antes del inicio del tratamiento y / o reduciendo la dosis inicial de irbesartán. No se ha identificado ninguna interacción farmacológica de importancia clínica con los diuréticos tiazídicos.":

Para amlodipino

El amlodipino se ha administrado en forma segura con diuréticos tiazídicos, bloqueantes alfa, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de acción prolongada, trinitrato de glicerilo sublingual, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos y fármacos hipoglucemiantes orales.

Datos in vitro indican que el amlodipino no afecta la unión de digoxina, fenitoína, warfarina e indometacina a las proteínas plasmáticas humanas.

Cimetidina: la administración concomitante de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética del amlodipino.

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Pomelo: La administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo no es recomendado ya que la disponibilidad puede incrementar en algunos pacientes resultando en el incremento de la presión arterial que reduce los efectos.

Sildenafil: cuando se utilizaron amlodipino y sildenafil en combinación, cada agente ejerció de manera independiente su propio efecto de disminución de la presión arterial.

Atorvastatina: la administración concomitante de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina no produjo cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos de atorvastatina en el estado de equilibrio.

Digoxina: la administración concomitante de amlodipino con digoxina no modificó los niveles séricos ni la depuración renal de digoxina en voluntarios normales.

Warfarina: la administración concomitante de amlodipino no modificó el tiempo de respuesta de la protrombina a la warfarina.

Efectos de otros medicamentos sobre el amlodipino

Inhibidores de CYP3A4: El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos tales como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la concentración del nivel plasmático de amlodipino que resulta en un mayor riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones farmacocinéticas puede ser más pronunciada en los ancianos. Por lo tanto, la monitorización clínica y el ajuste de la dosis pueden ser necesarios.

Inductores de CYP3A4: Cuando se coadministran inductores conocidos de CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y se debe considerar el ajuste de la dosis durante y después de la administración concomitante de medicamentos, en particular con fuertes inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan)".

Dantroleno (infusión): Debido al riesgo de hipercalemia, se recomienda que la co-administración de bloqueadores de canales de calcio como el amlodipino sea evitado en pacientes susceptibles a hipercalemia maligna y en el manejo de hipertermia maligna.

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Efecto del amlodipino sobre otros medicamentos:

Tacrolimus: Existe el riesgo de un aumento de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus cuando se administra concomitantemente con amlodipino, pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se conoce completamente. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y el ajuste de la dosis de tacrolimus cuando sea apropiado.

Inhibidores mecánicos de diana de la rapamicina (mTOR): Los inhibidores de mTOR como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos de CYP3A. La amlodipina es un inhibidor débil del CYP3A. En el uso concomitante con amlodipina, los inhibidores de mTOR pueden tener un aumento en su actividad.

Ciclosporina: Se debe considerar dar monitoreo a los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal tratados con amlodipino, y la dosis de ciclosporina deberá ser reducida en caso de que sea necesario.

Simvastatina: Limitar la dosis de la simvastatina en pacientes tratados con amlodipino a 20mg diarios.

Interacciones con fármacos/pruebas de laboratorio:

ninguna conocida.

7. REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones extremadamente variables, las tasas de eventos adversos observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas informadas en estudios clínicos sobre otro fármaco y podrían no reflejar las observadas en la práctica.

Para irbesartán

Se evaluó la seguridad de irbesartán en alrededor de 5000 sujetos en estudios clínicos. Esta experiencia incluye a 1300 pacientes hipertensos tratados durante más de 6 meses y más de 400 pacientes tratados durante 1 año o más. Los eventos adversos en general fueron leves y

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

transitorios, sin relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no se relacionó con la edad, el sexo o la raza.

En estudios clínicos controlados con placebo que incluyeron a 1965 pacientes tratados con irbesartán (duración habitual del tratamiento, de 1 a 3 meses), las discontinuaciones por cualquier evento adverso clínico o de laboratorio fueron de 3,3% para los pacientes tratados con irbesartán y de 4,5% para los tratados con placebo ($p=0,029$).

Los eventos adversos informados en estudios con irbesartán o en la post-comercialización se clasifican a continuación de acuerdo con la clase de sistema orgánico y la frecuencia (véase la Tabla 1).

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente $\geq 1\%$ y $< 10\%$; Infrecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Se desconocen las frecuencias de reacciones adversas a partir de la experiencia post-comercialización, debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria para una población de tamaño incierto.

Tabla 1: Eventos adversos informados en estudios clínicos con irbesartán o en informes post-comercialización			
	Frecuentes^a	Infrecuentes^b	Desconocidos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			<u>Anemia, trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica)</u>
Trastornos del sistema inmunitario			reacciones de hipersensibilidad <u>(reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico)</u>
Trastornos metabólicos y nutricionales			Hipercalemia, hipoglucemia.
Trastornos del sistema nervioso	mareos, cefalea	mareo ortostático	
Trastornos cardíacos		taquicardia	
Trastornos respiratorios,		tos	

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

torácicos y mediastínicos			
Trastornos gastrointestinales	náuseas/vómitos	diarrea, dispepsia/pirosis	
Trastornos hepatobiliares			ictericia, elevación de las pruebas funcionales hepáticas, hepatitis
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			angioedema, urticaria, <u>fotosensibilidad, psoriasis (y exacerbación de la psoriasis)</u> (véase "Precauciones")
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor musculoesquelético		mialgia
Trastornos renales y urinarios			función renal alterada, incluyendo insuficiencia renal en pacientes en riesgo
Trastornos del aparato reproductivo y mamarios		disfunción sexual	
Trastornos del oído y laberínticos			tinnitus
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	fatiga, edema	dolor torácico	astenia

a Incluyen todos los eventos adversos probablemente o posiblemente relacionados o con relación incierta con el tratamiento, independientemente de su incidencia en los pacientes tratados con placebo

b Incluyen todos los eventos adversos probablemente o posiblemente relacionados o con relación incierta con el tratamiento, producidos con una frecuencia de 0,5% a < 1% y con una incidencia similar o ligeramente aumentada en pacientes tratados con irbesartán que en pacientes tratados con placebo (ninguno de ellos fue significativamente diferente desde un punto de vista estadístico entre los 2 grupos de tratamiento)

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Anomalías en pruebas de laboratorio: no se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros de las pruebas de laboratorio en estudios clínicos controlados de hipertensión. No se requiere un control especial de los parámetros de laboratorios en pacientes con hipertensión esencial que reciben tratamiento con irbesartán.

Para amlodipino

Los eventos adversos informados en estudios con amlodipino se clasifican a continuación según la clase de sistema orgánico y la frecuencia (véase la Tabla 2).

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente $\geq 1\%$ y $< 10\%$; Infrecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Tabla 2: Eventos adversos informados en estudios clínicos con amlodipino

	Muy Frecuente	Frecuentes	Infrecuentes	Raros	Muy raros	Desconocidas
Trastornos de la sangre y el sistema linfático					Leucocitopenia trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunitario					reacción alérgica	
Trastornos metabólicos y nutricionales					hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos			insomnio, cambios en el estado de ánimo, depresión	confusión		
Trastornos del sistema nervioso		mareos, cefalea, somnia	hipoestesia, parestesia, temblor, perversión del sentido		neuropatía periférica, hipertonía	



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

			del gusto, síncope			
Trastornos oculares		Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)				
Trastornos del oído y laberínticos			tinnitus			
Trastornos cardíacos		palpitaciones	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)		infarto de miocardio.	
Trastornos vasculares		rubor	hipotensión		vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea	rinitis, tos			
Trastornos gastrointestinales		náuseas, dolor abdominal, dispepsia, alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimient o)	vómitos, sequedad de boca		pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival	
Trastornos hepatobiliares					hepatitis, ictericia y elevaciones de las enzimas hepáticas (en la mayoría de los casos	

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

					compatibles con colestasis)	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			prurito, erupción, púrpura, aumento de la sudoración, alteraciones de la pigmentación cutánea, alopecia.		Angioedema (edema de Quincke), eritema multiforme, dermatitis exfoliante, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, fotosensibilidad,	Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Edema de los tobillos, calambres musculares	artralgia, mialgia, dolor de espalda			
Trastornos renales y urinarios			aumento de la frecuencia urinaria, alteración de la micción, nocturia.			
Trastornos del aparato reproductivo y mamarios			impotencia, ginecomastia			
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	edema	fatiga, astenia	dolor torácico, malestar, dolor			
Investigaciones			aumento de peso,			

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
 Clean: VV-LBL-0192142
 Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
 Clean: VV-LBL-0192144
 Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

			descenso de peso			
--	--	--	------------------	--	--	--

En los estudios clínicos que compararon la combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino con la monoterapia con irbesartán o amlodipino, los tipos e incidencias de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) posiblemente relacionados con el tratamiento del estudio fueron similares a los observados en los primeros estudios clínicos sobre monoterapia y en los informes post-comercialización. El evento adverso informado con mayor frecuencia fue el edema periférico, asociado principalmente con amlodipino.

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente $\geq 1\%$ y $< 10\%$; Infrecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Tabla 3: Eventos adversos emergentes del tratamiento calificados como posiblemente relacionados con la medicación del estudio en estudios clínicos con irbesartán/amlodipino (I-ADD, I-COMBINE e I-COMBO)		
	Frecuentes	Infrecuentes
Monoterapia con irbesartán		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga
Trastornos del oído y laberínticos	vértigo	
Trastornos del sistema nervioso	mareos	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	dolor gastrointestinal superior, náuseas, trastorno de la lengua	Diarrea
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia
Lesiones traumáticas, envenenamientos y complicaciones de procedimientos		Caída
Monoterapia con amlodipino		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	edema periférico	edema, edema facial
Trastornos del oído y laberínticos		Vértigo

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Trastornos gastrointestinales	glosodinia	
Trastornos del sistema nervioso	mareos	Cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	dermatitis por contacto	
Trastornos vasculares	sofocos	Rubor
Combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	edema periférico, edema	astenia
Trastornos del oído y laberínticos		vértigo
Trastornos cardíacos	palpitaciones	bradicardia sinusal
Trastornos del sistema nervioso	mareos, cefalea, somnolencia	parestesia
Trastornos del aparato reproductivo y mamarios		disfunción eréctil
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos
Trastornos vasculares	hipotensión ortostática	hipotensión
Trastornos gastrointestinales	tumefacción gingival	náuseas, dolor abdominal superior, estreñimiento
Trastornos renales y urinarios	proteinuria	azoemia, hipercreatininemia
Trastornos metabólicos y nutricionales		hiperpotasemia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		rigidez articular, artralgia, mialgia

8. SOBREDOSIS

Signos y síntomas

La experiencia en adultos expuestos a dosis de hasta 900 mg/día de irbesartán por 8 semanas no reveló toxicidad.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de irbesartán.

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Los datos disponibles para amlodipino sugieren que una sobredosis evidente podría producir vasodilatación periférica excesiva y posiblemente, taquicardia refleja. Se informó hipotensión sistémica acentuada y probablemente prolongada, inclusive con shock y evolución fatal.

Tratamiento

Se debe controlar atentamente al paciente y el tratamiento debe ser sintomático y de sostén.

Las medidas sugeridas incluyen lavado gástrico. Se demostró que la administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de 10 mg de amlodipino disminuye significativamente la absorción de amlodipino.

Como el amlodipino se une intensamente a las proteínas y el irbesartán no se elimina del organismo por hemodiálisis, es improbable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

Si se produjera una sobredosis masiva, iniciar el control cardíaco y respiratorio activo. Son esenciales las mediciones frecuentes de la presión arterial. La hipotensión clínicamente significativa por sobredosis de amlodipino requiere apoyo cardiovascular activo, incluida la elevación de las extremidades y atención del volumen de líquido circulante y de la diuresis. Un vasoconstrictor puede ser útil para restaurar el tono vascular y la presión sanguínea, siempre que su utilización no esté contraindicada. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO

9. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

9.1. PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

El efecto hipotensor del irbesartán es evidente después de la primera dosis y está presente de manera sustancial en 1-2 semanas, observándose el efecto máximo a las 4-6 semanas. En estudios de seguimiento a largo plazo, el efecto del irbesartán se mantuvo durante más de un año.

Dosis administradas una vez por día de hasta 900 mg produjeron descensos de la presión arterial relacionados con la dosis. Las dosis de 150 mg-300 mg una vez por día disminuyen la presión arterial en posición supina o sentada, en valle (es decir, 24 horas después de la administración) en un promedio de 8-13/5-8 mm Hg (sistólica/diastólica) más que los descensos asociados con placebo. Los efectos en valle son entre 60% y 70% de las respuestas diastólica y sistólica pico correspondientes. Con la administración de una sola dosis diaria se obtienen efectos óptimos sobre la presión arterial de 24 horas.

La presión arterial disminuye aproximadamente en la misma magnitud en las posiciones de pie y en decúbito supino. Los efectos ortostáticos no son frecuentes, pero como sucede con los inhibidores de la ECA, pueden producirse en pacientes con depleción de sodio y/o de volumen.

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Los efectos hipotensores del irbesartán y los diuréticos tiazídicos son aditivos. En pacientes sin control adecuado con irbesartán solo, la adición de una dosis baja de hidroclorotiazida (12,5 mg) a irbesartán una vez por día produce mayor reducción de la presión ajustada según el placebo en la concentración valle (trough) de 7-10/3-6 mmHg (sistólica/diastólica).

La efectividad del irbesartán no está influida por la edad ni el sexo. Como sucede con otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, los pacientes de raza negra presentan una respuesta notablemente menor a la monoterapia con irbesartán. Cuando el irbesartán se administra en forma concomitante con hidroclorotiazida en bajas dosis (por ejemplo, 12,5 mg diarios), la respuesta antihipertensiva en pacientes negros se aproxima a la observada en pacientes blancos.

Después de la discontinuación del irbesartán la presión arterial regresa gradualmente a los valores basales. No se observó hipertensión de rebote.

9.2. MECANISMO DE ACCIÓN

Irbesartan/amlodipino:

Las características farmacodinámicas de cada fármaco, irbesartán y amlodipino, sugieren una adición de los efectos antihipertensivos cuando se considera su utilización combinada en vez de la monoterapia: tanto los antagonistas del receptor AT₁ como los bloqueantes de los canales de calcio disminuyen la presión arterial mediante la reducción de la resistencia periférica, pero el bloqueo del ingreso de calcio y la disminución de la vasoconstricción causada por la angiotensina II son mecanismos complementarios.

Irbesartan:

El irbesartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (subtipo AT₁). La angiotensina II es un componente importante del sistema renina-angiotensina y está involucrado en la fisiopatología de la hipertensión y en la homeostasis del sodio. El irbesartán no requiere activación metabólica para su actividad.

El irbesartán bloquea los potentes efectos vasoconstrictores e inductores de la secreción de aldosterona de la angiotensina II, por antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (subtipo AT₁) localizados en las células del músculo liso vascular y en la corteza de las glándulas suprarrenales. No posee actividad agonista en el receptor AT₁ y su afinidad es mucho mayor por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂ (receptor que no ha demostrado asociación con la homeostasis cardiovascular).

El irbesartán no inhibe a las enzimas involucradas en el sistema renina-angiotensina (es decir, renina, enzima convertidora de angiotensina [ECA]) ni afecta a otros receptores hormonales o canales iónicos que intervienen en la regulación de la presión arterial y la homeostasis del sodio. El bloqueo de los receptores AT₁ por el irbesartán interrumpe la vía de retroalimentación en el sistema

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

renina-angiotensina, lo que resulta en aumento de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina. Las concentraciones plasmáticas de aldosterona disminuyen después de la administración de irbesartán, sin embargo, los niveles séricos de potasio no se afectan significativamente (incremento medio $<0,1$ mEq/l) en las dosis recomendadas. El irbesartán no tuvo efectos notables sobre las concentraciones séricas de triglicéridos o colesterol. No se observaron efectos sobre el ácido úrico sérico o la excreción urinaria de ácido úrico.

Amlodipino:

El amlodipino es un antagonista dihidropiridínico del calcio (antagonista de los iones de calcio o bloqueante de los canales lentos) que inhibe el ingreso de iones de calcio a través de la membrana en el músculo liso cardíaco y vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva del amlodipino debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. No se ha determinado por completo el mecanismo exacto por el cual el amlodipino alivia la angina de pecho, sin embargo, el fármaco disminuye la carga isquémica total por las dos siguientes acciones:

1) El amlodipino dilata las arteriolas periféricas y en consecuencia, disminuye la resistencia periférica total (poscarga) contra la cual trabaja el corazón. Debido a que la frecuencia cardíaca se mantiene estable, este alivio de la carga cardíaca disminuye el consumo de energía por el miocardio y los requerimientos de oxígeno.

2) El mecanismo de acción del amlodipino probablemente también incluye la dilatación de las arterias coronarias principales y de las arteriolas coronarias, tanto en regiones normales como isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo arterial coronario (angina de Prinzmetal o variante).

En pacientes hipertensos, una administración diaria produce disminuciones clínicamente significativas de la presión arterial, tanto en decúbito supino como en la posición de pie durante un intervalo de 24 horas. Debido al comienzo de acción lento, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

En pacientes con angina, la administración de amlodipino una vez por día aumenta el tiempo total de ejercicio, el tiempo hasta el comienzo de la angina y el tiempo hasta la depresión de 1 mm en el segmento ST y disminuye la frecuencia de los ataques de angina y de consumo de comprimidos de trinitrato de glicerilo.

El amlodipino no se ha asociado con ningún efecto metabólico adverso ni con cambios en los lípidos plasmáticos y es adecuada para utilizar en pacientes con asma, diabetes y gota.

9.3. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Irbesartan/amlodipino:

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

La administración concomitante de irbesartán y amlodipino, tanto como comprimido de dosis fija como en la combinación libre, no influye sobre la biodisponibilidad de los componentes individuales.

Las tres combinaciones de dosis fijas de irbesartán y amlodipino (150mg/10mg, 300mg/5mg y 300mg/10mg) son bioequivalentes a las combinaciones de dosis libres (150mg/10mg, 300mg/5mg y 300mg/10mg), tanto en términos de la velocidad como de la magnitud de la absorción.

Cuando se administran por separado o en forma concomitante a niveles de dosis de 300 mg y 10 mg, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la mediana de las concentraciones plasmáticas pico de irbesartán y amlodipino no se modifica, es decir, 0,75-1 hora y 5 horas, respectivamente, después de la administración. En forma similar, la $C_{máx}$ y los ABC se encuentran en el mismo rango, lo que resulta en una biodisponibilidad relativa de 95% para irbesartán y de 98% para amlodipino cuando se administran en forma concomitante.

Los valores de vida media de irbesartán y amlodipino, tanto cuando se administran solos o en combinación, son similares: 17,6 horas contra 17,7 para irbesartán y 58,5 contra 52,1 horas para amlodipino. La eliminación del irbesartán y el amlodipino no se modifica cuando los fármacos se administran solos o en forma concomitante. La farmacocinética de ambos aparenta ser lineal en el rango de dosis de la coadministración (es decir, entre 150 mg y 300 mg para irbesartán y entre 5 mg y 10 mg para el amlodipino).

Poblaciones especiales

No se dispone de información para la combinación de dosis fija.

Irbesartan:

El irbesartán es un agente activo por vía oral y no requiere biotransformación para su actividad. Después de la administración oral, el irbesartán se absorbe rápida y completamente. La concentración plasmática pico se alcanza de 1,5 a 2 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de irbesartán administrado por vía oral es de 60-80%. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad.

El irbesartán se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 96% y su unión a los componentes celulares de la sangre es mínima. El volumen de distribución es de 53-93 l/kg.

En el plasma, el irbesartán no modificado representa el 80-85% de la radiactividad circulante después de la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con C^{14} . El irbesartán se metaboliza en el hígado por conjugación con glucurónido y oxidación. El principal metabolito circulante es el glucurónido de irbesartán (aproximadamente 6%). El irbesartán es oxidado principalmente por la isoenzima CYP2C9 del citocromo P450; el efecto de la isoenzima CYP3A4 es mínimo. No es metabolizado ni induce o inhibe sustancialmente a la mayoría de las isoenzimas

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

frecuentemente asociadas con el metabolismo farmacológico (es decir, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 o CYP 2E1). El irbesartán no induce ni inhibe a la isoenzima CYP3A4.

El irbesartán y sus metabolitos se excretan por vía biliar y renal. Alrededor de 20% de la radiactividad administrada después de una dosis oral o intravenosa de irbesartán C^{14} se recupera en orina y el resto en las heces. Menos de 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartán sin modificaciones.

La vida media terminal de eliminación ($t_{1/2}$) de irbesartán es de 11-15 horas. La eliminación corporal total del irbesartán administrado por vía intravenosa es de 157-176 ml/min, de los cuales 3,0-3,5 ml/min corresponden a la eliminación renal. El irbesartán exhibe una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan dentro de los 3 días después del comienzo del régimen posológico de una dosis diaria. Se observa acumulación limitada (<20%) con la administración repetida de una dosis diaria.

Poblaciones especiales

En sujetos normotensos negros y blancos, el ABC plasmático y el $t_{1/2}$ de irbesartán son aproximadamente 20-25% mayores en negros que en blancos; las concentraciones plasmáticas pico ($C_{máx}$) de irbesartán fueron esencialmente equivalentes.

En hombres y mujeres hipertensos, se observan mayores concentraciones plasmáticas (11-44%) de irbesartán en las mujeres que, en los hombres, aunque después de la administración de múltiples dosis, no se observan diferencias entre hombres y mujeres en la acumulación o la vida media de eliminación. No se observaron diferencias específicas del sexo en el efecto clínico.

En sujetos (hombres y mujeres) normotensos ancianos (65-80 años) con funciones hepática y renal clínicamente normales, el ABC en plasma y las concentraciones plasmáticas pico ($C_{máx}$) de irbesartán son aproximadamente 20%-50% mayores que las observadas en sujetos más jóvenes (18-40 años). Independientemente de la edad, la vida media de eliminación es comparable. No se observaron diferencias específicas significativas por la edad en el efecto clínico.

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

En pacientes con insuficiencia hepática por cirrosis leve a moderada, la farmacocinética de irbesartán no está alterada significativamente.

En pacientes con disfunción renal (independientemente del grado) y en pacientes que se encuentran en hemodiálisis, la farmacocinética del irbesartán no se altera significativamente. El irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

Amlodipino:

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, el amlodipino se absorbe bien y los niveles pico se alcanzan entre 6 y 12 horas después de la dosis. Se estima que la biodisponibilidad absoluta es de 64% a 90%.

El volumen de distribución de amlodipino es de aproximadamente 21 l/kg. Estudios *in vitro* demostraron que aproximadamente 97,5% del amlodipino circulante se encuentra unida a las proteínas plasmáticas.

El amlodipino se convierte extensamente en metabolitos inactivos por metabolismo hepático; 10% del compuesto original y 60% de los metabolitos se excretan en la orina.

La vida media terminal de eliminación del plasma es de aproximadamente 35-50 horas en consistencia con la administración de una dosis diaria.

Poblaciones especiales

El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar entre sujetos ancianos y jóvenes. La eliminación de amlodipino tiende a estar disminuida, con el aumento consiguiente del ABC y de la vida media de eliminación, en pacientes ancianos.

El incremento del ABC y de la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fue el esperado para el grupo etario de los pacientes estudiados.

Pacientes con insuficiencia renal: léase “Advertencias”.

Se realizó un estudio farmacocinético en 74 niños hipertensos de 12 meses a 17 años de edad (con 34 pacientes de 6 a 12 años y 28 pacientes de 13 a 17 años) que recibieron amlodipino entre 1,25 y 20 mg administrada una o dos veces por día.

En niños de 6 a 12 años y adolescentes de 13 a 17 años de edad, la depuración oral típica (CL/F) fue de 22,5 y 27,4 l/h, respectivamente, en los varones y 16,4 y 21,3 l/h en las niñas. Se observó una gran variabilidad en la exposición entre los individuos. Los datos informados en niños menores de 6 años son limitados.

9.4. EFICACIA EN ESTUDIOS CLÍNICOS

La evidencia clínica de la eficacia de la combinación de dosis fija de irbesartán y amlodipino deriva de dos estudios: I-ADD e I-COMBINE. Ambos fueron multicéntricos, prospectivos, aleatorizados, abiertos, de grupos paralelos, con endpoint ciego. Los estudios se realizaron en pacientes con hipertensión arterial establecida, sin control de la presión arterial [presión arterial sistólica (PAS) media \geq 145 mmHg] después de por lo menos 4 semanas de tratamiento con 150 mg de irbesartán (I-ADD) o 5 mg de amlodipino (I-COMBINE)].

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Ambos estudios consistieron en tres períodos de tratamiento, A, B y C. Durante el Período A todos los pacientes recibieron 5 mg de amlodipino o 150 mg de irbesartán, una vez por día por 7 a 10 días. Al final del Período A, si la PAS media de un paciente era <135 mmHg el paciente era retirado del estudio respectivo.

En el estudio I-ADD, los pacientes (n=325) fueron aleatorizados después del Período A para recibir irbesartán 150 mg o la combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino de 150 mg/5 mg una vez por día durante 5 semanas (Período B). En la Semana 5, las dosis se aumentaron (titulación forzada) a irbesartán 300 mg o la combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino de 300 mg/5 mg una vez por día y se continuó por 5 semanas.

En el estudio I-COMBINE, los pacientes (n=290) fueron aleatorizados después del Período A para recibir amlodipino 5 mg o la combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino de 150 mg/5 mg una vez por día durante 5 semanas (Período B). En la Semana 5, las dosis se aumentaron (titulación forzada) a amlodipino 10 mg o la combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino de 150 mg/10 mg una vez por día y se continuó por 5 semanas (Período C).

En el estudio I-ADD, el criterio de valoración primario fue el cambio en la PAS medida en el domicilio en la Semana 10. En el estudio I-COMBINE, el criterio de valoración primario fue el cambio en la PAS medida en el domicilio en la Semana 5. Los criterios de valoración secundarios fueron la presión diastólica (PAD) medida en el domicilio y las mediciones de la presión arterial realizadas en el consultorio (MPAC), así como el porcentaje de pacientes controlados (media de PAS medida en el domicilio <135 mmHg) y de pacientes con respuesta (media de PAS medida en el domicilio <135 mmHg y media de PAD medida en el domicilio <85 mmHg) en la Semana 10 para ambos estudios.

Los resultados de ambos estudios demostraron una eficacia significativamente mayor de la combinación de dosis fija con respecto al amlodipino o el irbesartán solos (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3: I-ADD - Medias de cambios ajustadas en los valores de presión arterial desde la evaluación basal (mmHg)

	Combinación de dosis fija (N=155)	Monoterapia con Irbesartán (N=165)	



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

PA en mmHg	<i>Media de cambio ajustada desde la evaluación basal (EE)</i>	<i>Media de cambio ajustada desde la evaluación basal (EE)</i>	<i>Diferencia media ajustada entre los grupos (EE)</i>	<i>Valor p</i>
Semana 5				
PAS en el domicilio (n= 153/163)	-15,4 (0,8)	-5,6 (0,8)	-9,8 (1,1)	p<0,001
PAD en el domicilio (n= 153/163)	-7,4 (0,5)	-2,4 (0,5)	-5,0 (0,7)	p<0,001
PAS en el consultorio (n=154/164)	-14,7 (1,0)	-5,1 (1,0)	-9,6 (1,4)	p<0,001
PAD en el consultorio (n= 154/164)	-7,3 (0,7)	-2,4 (0,6)	-4,9 (0,9)	p<0,001
Semana 10				
PAS en el domicilio* (n= 146/153)	-18,7 (0,8)	-9,9 (0,8)	-8,8 (1,1)	p<0001
PAD en el domicilio (n= 146/153)	-8,6 (0,5)	-3,9 (0,5)	-4,7 (0,7)	p<0,001
PAS en el consultorio (n= 149/162)	-17,9 (1,2)	-8,4 (1,1)	-9,5 (1,6)	p<0,001
PAD en el consultorio (n= 149/162)	-7,7 (0,7)	-3,5 (0,7)	-4,2 (1,0)	p<0,001
*Criterio de valoración primario				
n=número de pacientes evaluables en el grupo de la combinación de dosis fija/número de pacientes en el grupo de monoterapia				

Tabla 4 – I-COMBINE – Medias de cambios ajustadas en los valores de presión arterial desde la evaluación basal (mmHg) – Población ITT

	Combinación de dosis fija (N=144)	Amlodipino (N=143)		
PA en mmHg	<i>Media de cambio ajustada desde la evaluación basal (EE)</i>	<i>Media de cambio ajustada desde la evaluación basal (EE)</i>	<i>Diferencia media ajustada entre los grupos (EE)</i>	<i>Valor p</i>
Semana 5				
PAS en el domicilio (n= 141/139)*	-12,4 (0,7)	-6,3 (0,7)	-6,2 (1,0)	p<0,001
PAD en el domicilio (n= 141/139)	-5,6 (0,5)	-3,0 (0,5)	-2,6 (0,7)	p<0,001
PAS en el consultorio (n= 143/143)	-10,8 (1,0)	-3,3 (1,0)	-7,4 (1,4)	p<0,001

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

PAD en el consultorio (n= 143/143)	-3,8 (0,6)	-1,2 (0,6)	-2,6 (0,9)	p=0,004
Semana 10				
PAS en el domicilio (n= 132/131)	-18,1 (0,7)	-13,5 (0,7)	-4,5 (1,0)	p<0,001
PAD en el domicilio (n= 132/131)	-9,4 (0,5)	-6,2 (0,5)	-3,2 (0,7)	p<0,001
PAS en el consultorio (n= 134/136)	-18,4 (1,1)	-12,4 (1,1)	-6,0 (1,6)	p<0,001
PAD en el consultorio (n= 134/136)	-8,7 (0,6)	-5,6 (0,6)	-3,1 (0,9)	p<0,001
*Criterio de valoración primario				
n=número de pacientes evaluables en el grupo de la combinación de dosis fija/número de pacientes en el grupo de monoterapia				

10. SEGURIDAD NO CLÍNICA

Mutagenicidad

No se observaron evidencias de mutagenicidad para los componentes individuales.

Teratogenicidad

Para irbesartán

En dosis de 50 mg/kg/día o mayores de irbesartán, se observaron efectos transitorios (aumento de cavitación de la pelvis renal, hidroureter o edema subcutáneo) en fetos de ratas, que se resolvieron después del nacimiento. En conejos, en dosis de 30 mg/kg/día, se observaron mortalidad materna, abortos y reabsorción fetal temprana. No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos.

Para amlodipino

No se observaron efectos teratogénicos en ratas y conejos.

Alteraciones de la fertilidad

Para irbesartán

La fertilidad y el desempeño reproductivo no fueron afectados en estudios de ratas machos y hembras, incluso con dosis orales de irbesartán que produjeron cierta toxicidad parental (hasta 650 mg/kg/día). No se observaron efectos significativos sobre el número de cuerpos lúteos, implantes o fetos vivos. El irbesartán no afectó la supervivencia, el desarrollo o la reproducción de las crías.

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Para amlodipino

En estudios reproductivos en animales, se observó retraso del parto, parto dificultoso y alteración de la supervivencia fetal y de las crías en ratas cuando se utilizaron dosis elevadas.

11. DATOS FARMACEUTICOS

11.1. PERIODO DE VALIDEZ

Aprovasc® 150/5 mg: 3 años de vida útil.

Aprovasc® 150/10 mg: 3 años de vida útil.

Aprovasc® 300/5 mg: 2 años de vida útil.

Aprovasc® 300/10 mg: 3 años de vida útil.

11.2. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

Conservar en lugar seco, a temperatura inferior a 30°C.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. **El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase**

No utilizar si la lámina que protege los comprimidos no está intacta.

11.3. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL RECIPIENTE

Caja x 14 comprimidos Caja x 28 comprimidos Blíster PVC/PVDC/ Aluminio

- TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

SANOFI - AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

- NUMEROS DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION REGISTRO SANITARIO

Aprovasc® 150/5 mg: INVIMA 2019M-0013009-R1

Aprovasc® 150/10 mg: INVIMA 2019M-0013007-R1

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Aprovasc® 300/5 mg: INVIMA 2019M-0013008-R1

Aprovasc® 300/10 mg: INVIMA 2019M-0013063-R1

REVISIÓN LOCAL

Septiembre 2020

REFERENCIAS

- 1 Editorial revision
- 2 Irbesartan CPLP, 07 February 2006
- 3 Amlodipine UK SmPC, January 2010.
- 4 Effect of Meal on the Bioavailability of Irbesartan in Healthy Adult Males. CV131-908.
- 5 Irbesartan and Irbesartan and Hydrochlorothiazide Module 2.5 Clinical Overview for Type II Variation in Response to EMA Assessment Report for RASILEZ, 27-December 2012
- 6 Clinical Overview – Renin-Angiotensin System Acting Agents – Angiotensin Converting Antagonists and Angiotensin II Receptor Antagonists- in Patients with Diabetic Nephropathy- T. Gouin-Soboleva and A. Radjanova, 6-Jan-2014
- 7 Safety Evaluation Report-Irbesartan and Hypoglycaemia, 15-May-2019
- 8 Clinical Overview – Renin-Angiotensin System Acting Agents – Angiotensin Converting Antagonists and Angiotensin II Receptor Antagonists- in Patients with Diabetic Nephropathy- T. Gouin-Soboleva and A. Radjanova, 6-Jan-2014
- 9 Clinical Overview, Irbesartan and Psoriasis, T.Gouin-Soboleva, M.D., Aug 2017.
- 10 Addendum to the Irbesartan Clinical Expert Report: Update of the Irbesartan Summary of Product Characteristics following the Cumulative Review on Hepatic & Renal Disorders. Savian Nicholas MD CM Date 24 March 2000.
- 11 Study report “An open, randomized crossover study of the pharmacokinetic interaction between irbesartan and amlodipine given alone and concomitantly as single doses in healthy volunteers” (IRBES C 03838/P080017).
- 12 Identification of Main Cytochrome P450 Isoforms Involved in SR47436 Oxidation by Human Hepatic Microsomal Fractions. Study #MIV0139, Report. #RS0005920410/04.
- 13 Involvement of Main Cytochrome P4502C9 in Irbesartan Oxidation by Human Hepatic Microsomal Fractions. Study #MIV0214. Report. #RS0005960620/01.
- 14 Effect of Concomitant Administration of Irbesartan on the Steady-State Pharmacodynamics of Warfarin. CV131-19.
- 15 Effect of Concomitant Administration of Irbesartan on the Steady-State Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Male Subjects. CV131-24.
- 16 The Effect of Irbesartan on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Subjects. CV131-114 (Report No. 91068391), May 8, 1998.
- 17 Expert Report on the Clinical Documentation: The Effect of Irbesartan on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Subjects. CV131-114 (Report No. 910070246), June 8, 1998.
- 18 Effect of Concomitant Administration of Nifedipine on the Steady State Pharmacokinetics of Irbesartan in Healthy Subjects.
- 19 Irbesartan and Irbesartan and Hydrochlorothiazide Module 2.5 Clinical Overview for Type II Variation

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

- in Response to EMA Assessment Report for RASILEZ, 27-December 2012
- 20 Clinical Overview – Renin-Angiotensin System Acting Agents – Angiotensin Converting Antagonists and Angiotensin II Receptor Antagonists- in Patients with Diabetic Nephropathy- T. Gouin-Soboleva and A. Radjanova, 6-Jan-2014
- 21 Safety Evaluation Report, irbesartan and drug-drug interactions with repaglinide leading to hypoglycemia, 23-Apr-2019
- 22 Clinical Overview - Irbesartan, Ramipril, Quinapril and an interaction with co-trimoxazole – T. Gouin-Soboleva, 19-Jan-2015, GPE-CL-2014-00896
- 23 Irbesartan-NSAID Interaction cares 35721.1
- 24 Clinical Overview - Irbesartan and Interaction with Lithium – T. Gouin-Soboleva, 27 June 2014
- 25 Bristol-Myers Squibb Irbesartan Integrated Summary of Safety.
- 26 Editorial revision, Table Number and Heading added.
- 27 WWS&S Memorandum - Irbesartan Corporate Product Labeling Profile (CPLP) Update: CARES Safety Data [including CIOMS for angioedema and urticaria]. (Savian P. Nicholas, September 1998).
- 28 European Expert Report - Irbesartan: Hypersensitivity reactions (angioedema and urticaria) reported since marketing of irbesartan. (Savanna P. Nicholas, September 1998) Report No. 910070326.
- 29 Addendum to the Irbesartan Clinical Expert Report: Update of the Irbesartan Summary of Product Characteristics following the Cumulative Review on Hepatic & Renal Disorders. Savian Nicholas MD CM Date 24 March 2000.
- 30 Third 6-Month Consolidated Periodic Safety Update Report. Irbesartan Regulatory Period Volumes I & II Report date: 9 April 1999 Olga Kurjatkin MD BMS- Belgium.
- 31 Cumulative Review of Adverse Reactions Following Assessment of 3rd 6-month Irbesartan PSUR August 1999 Olga Kurjatkin MD BMS- Belgium.
- 32 Safety Expert Statement, Bristol-Myers Squibb Company Pharmaceutical Research Institute “A comprehensive review and analysis of reports relating to hepatitis in patients treated with irbesartan or irbesartan + hydrochlorothiazide”, Report Date: 15-Jun-2005, AdHoc#20050215.1/CARES#15042.1.
- 33 Safety evaluation report, Irbesartan and anemia, Claire Karajani, 30 July 2020
- 34 Clinical Overview, Irbesartan and Anaphylactic Reactions, C.Karajani, M.D., Aug 2017.
- 35 Clinical Overview, Irbesartan and Thrombocytopenia, T.Gouin-Soboleva, M.D., Aug 2017.
- 36 Clinical Overview, Irbesartan and Photosensitivity, C.Lledo, M.D., Aug 2017.
- 37 Clinical Overview, Irbesartan and tinnitus, Tatiana Gouin-Soboleva, M.D., August 2014
- 38 Section 2.7.4, Summary of Clinical Safety Section 3.1.1. Pages 39
- 39 Section 2.7.4, Summary of Clinical Safety Section 11.4, Adverse Events, Tables 26
- 40 Characterization of the Affinity of SR47436, DUP753 and SAR1 ALA8 Angiotensin II for the Hepatic Angiotensin II Binding Sites. Report. #RS0038920803/02.
- 41 Characterization of the Affinity of SR47436 for the Two Angiotensin II Receptor Subtypes. Report. #RS0038920803/01.
- 42 Inhibitory Effects of SR47436, DUP753 and saralasin on (125I) AII Binding to Rat Aortic Smooth Muscle Cell Membranes. Report. #RS0038920910/01.
- 43 Inhibitory Effects of SR47436, DUP753 and saralasin on (125I) AII Binding to Human Aortic Smooth Muscle Cells Membranes. Report. #RS00038921209/01.
- 44 Specificity Studies of SR47436 and DUP753. Inhibition of Enzymes of Renin-Angiotensin System and Other Aspartyl Proteases. Report. #RS0008921002/01.
- 45 Characterization of the Antagonist Effect of SR47436 on the Angiotensin II Receptors of Rabbit Aorta. Report. #RS0008911007/01.
- 46 Specificity Studies of SR47436, an Angiotensin II AT1 Receptor Antagonist. Binding to Various Receptors, Antiports and Other Tests (Clotting). Report No. RS0008920921/01.

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

- 47 Effect of SR47436 on Human Platelet Aggregation Induced by Different Agonists. Report No. RS0009921216/01.
- 48 Module 2.4, Nonclinical Overview, Fixed-dose combination of irbesartan and amlodipine, Film-coated tablets, 150/5 mg, 150/10 mg, 300/5 mg and 300/10 mg.
- 49 Dose Finding Study of Irbesartan in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. Act 1967. CV131-71.
- 50 Dose Ranging Study II: A Multicenter Trial of the Antihypertensive Activity and Safety of 100, 200 and 300 mg Irbesartan in Mild-to-Moderate Hypertension. CV131-25.
- 51 Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Irbesartan for Treatment of Hypertension. CV131-29.
- 52 Antihypertensive Efficacy of Irbesartan as Determined by 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. CV131-30.
- 53 The Effects of Age and Gender on the Pharmacokinetics of Irbesartan in Healthy Subjects Following a Single 50mg Oral Dose. CV131-6.
- 54 Bristol-Myers Squibb Integrated Summary of Efficacy-Irbesartan.
- 55 Study report "An open-label, two-way, crossover, study of the bioequivalence of a fixed combination of 300 mg irbesartan and 10 mg amlodipine manufactured by sanofi-aventis and the free combination of each compound, following a single administration of 300 mg irbesartan (Aprovel®) manufactured by sanofiaventis and 10 mg amlodipine (Norvasc®) manufactured by Pfizer given together in healthy volunteers" (IRBES_R_04431)
- 56 Study report "An open-label, two-way, crossover, study of the bioequivalence of a fixed combination of 150 mg irbesartan and 10 mg amlodipine manufactured by sanofi-aventis and the free combination of each compound, following a single administration of 150 mg irbesartan (Aprovel®) manufactured by sanofiaventis and 10 mg amlodipine (Norvasc®) manufactured by Pfizer given together in healthy volunteers" (IRBES_R_04432)
- 57 Study report "An open-label, two-way, crossover, study of the bioequivalence of a fixed combination of 300 mg irbesartan and 5 mg amlodipine manufactured by sanofi-aventis and the free combination of each compound, following a single administration of 300 mg irbesartan (Aprovel®) manufactured by sanofiaventis and 5 mg amlodipine (Norvasc®) manufactured by Pfizer given together in healthy volunteers" (IRBES_R_04433)
- 58 The Disposition and Bioavailability of Irbesartan in Healthy Male Subjects after Intravenous and Oral Administration of (14C) Irbesartan in Solution, and Oral Administration of Irbesartan Capsule. CV131-43.
- 59 Mass-Balance and Absolute Bioavailability of Irbesartan in Healthy Male Subjects after 50mg IV and 150mg Oral Administration of (14C) Irbesartan Solution. CV131-53.
- 60 The Effect of a High Fat Meal on the Oral Bioavailability of Irbesartan in Healthy Male Subjects. CV131-56.
- 61 Disposition and Absolute Bioavailability of Irbesartan (SR47436/BMS 186295) in Healthy Male Subjects after 50mg Intravenous and 150mg Oral Administration of 14C Irbesartan Solution. CV131-053 C14 follow-up (6/21/95 #087)
- 62 Binding of Irbesartan (SR7436/BMS186295) with Human Serum Proteins; a re-evaluation. (Horace Davi, September 1998).
- 63 Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Irbesartan in Female and Male Subjects with Mild-to-Moderate Hypertension. CV131-04.
- 64 Pharmacodynamics (Effects on RAS, Renal Function and BP) and Pharmacokinetics of Irbesartan in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. CV131-57.
- 65 Pharmacokinetics of Irbesartan in Subjects with Renal Impairment Compared to Subjects with Normal Renal Function.
- 66 The Safety and Efficacy of Irbesartan in Patients with Hypertension and Renal Insufficiency. CV131-33.

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

- 67 Safety, Tolerance, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Irbesartan Following Single and Multiple 150-900mg Doses in Healthy Subjects. CV131-45.
- 68 Single and Multiple Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Irbesartan in Subjects with Hepatic Cirrhosis Compared to Healthy Subjects. CV131-14.
- 69 Section 2.5 Clinical Overview 4.2.1, study design Page 27
- 70 Section 2.5, Clinical Overview 4.2.2 Study design, page 27
- 71 Section 2.7.3 Clinical Summary of Efficacy, 2.2- I-ADD, page 12
- 72 Section 2.7.3 Clinical Summary of Efficacy, 2.1.1 I-COMBINE, page 11
- 73 Section 2.7.3 Clinical Summary of Efficacy, 2.2- I-ADD, page 12
- 74 Section 2.7.3 Clinical Summary of Efficacy, 3.2.2.1 Primary efficacy endpoint, 3.2.2.3, Page 24, Secondary efficacy endpoints, Page 25, Table 10, page 26
- 75 Section 2.7.3 Clinical Summary of Efficacy, 3.2.1.1 Primary efficacy endpoint, 3.2.1.3, Page 21, Secondary efficacy endpoints, Page 21, Table 10, page 22
- 76 Konverge IE SmPC, December 2009.
- 77 Tissue Distribution After Single Oral (150mg/kg) Administration of 14C-SR47436 to the Pregnant Sprague-Dawley Rat. Study #DIS174. Report. #RS0005951108.
- 78 Tissue Distribution Following Single Oral (10mg/kg) Administration of Cyclopentane-1-14C SR47436 to the Pregnant New Zealand Rabbit. Study #DIS0175. Report. #RS0005951204.

PI: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PI_L
Clean: VV-LBL-0192142
Annotated: VV-LBL-0192141

PIL ASOCIADO: CO_Aprovasc_150-5_150-10_300-5_300-10mg_TAB_PIL_L
Clean: VV-LBL-0192144
Annotated: VV-LBL-0192143