

LOGO

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

IRBESARTÁN / HIDROCLOROTIAZIDA Tabletas

1. DESCRIPCIÓN

CoAprovel® 150/12,5 mg, 300/12,5 mg y 300 /25 mg tabletas recubiertas con película.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CoAprovel® 150/12,5 mg: Cada tableta contiene:

Principio Activo	mg/tab:
Irbesartán	150 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg

Excipientes

Lactosa Monohidratada, Carmelosa Sódica, Hipromelosa, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio, Estereato de Magnesio, Agua purificada, Opadry II rosado 32F 24503 (lactosa monohidratada, hipromelosa, macrogol 3000, dióxido de titanio (E171), óxidos de hierro amarillo y rojo (E172)), Cera carnauba (trazas).

CoAprovel® 300/12,5 mg: Cada tableta contiene:

Principio Activo	mg/tab:
Irbesartán	300 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg

Excipientes

Lactosa Monohidratada, Carmelosa Sódica, Hipromelosa, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio, Estereato de Magnesio, Agua purificada, Opadry II rosado 32F 24503(lactosa monohidratada, hipromelosa, macrogol 3000, dióxido de titanio (E171), óxidos de hierro amarillo y rojo (E172)), Cera carnauba (trazas).

CoAprovel® 300/25 mg: Cada tableta contiene:

Principio Activo	mg/tab:
Irbesartán	300 mg
Hidroclorotiazida	25 mg

Excipientes

Lactosa Monohidratada, Almidón Pregelatinizado, Carmelosa Sódica, Celulosa microcristalina, Óxido de Hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, Dióxido de silicio, Estereato de Magnesio, Agua purificada, Opadry II rosado 32F 24304(lactosa monohidratada, hipromelosa, macrogol 3350, dióxido de titanio, óxidos de hierro negro y rojo), Cera carnauba (trazas).

FORMA FARMACÉUTICA

CoAprovel® 150/12,5 mg: Comprimido recubierto con película. Durazno (naranja rosado), biconvexo, de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2875 grabado en la otra cara.

CoAprovel® 300/12,5 mg: Comprimido recubierto con película. Durazno (naranja rosado), biconvexo, de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2876 grabado en la otra cara.

CoAprovel® 300/25 mg: Comprimido recubierto con película. Rosa, biconvexo, de forma ovalada, con un corazón troquelado en una cara y el número 2788 grabado en la otra cara.

2. DATOS CLÍNICOS**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Tratamiento de la hipertensión esencial.

3. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**3.1. DOSIS RECOMENDADA**

En pacientes cuya presión arterial no es controlada adecuadamente con irbesartán 300 mg en monoterapia, CoAprovel®(irbesartán 300mg/hidroclorotiazida 12,5mg) una vez al día puede ser administrado con o sin comidas.

CoAprovel® (irbesartán 150mg/hidroclorotiazida 12,5mg) puede ser iniciado en pacientes que no están controlados adecuadamente con hidroclorotiazida o irbesartán sólo. Pacientes que no responden adecuadamente a CoAprovel® (irbesartán 150mg/hidroclorotiazida 12,5mg) es posible aumentarles la dosis a CoAprovel® (irbesartán 300mg/hidroclorotiazida 12,5mg). No se recomiendan dosis superiores a 300mg de irbesartán/25mg hidroclorotiazida. Si la presión arterial no es controlada adecuadamente con CoAprovel® sólo, pueden añadirse otros agentes antihipertensivos (P.ej., agentes beta- bloqueadores, agentes bloqueadores de los canales de calcio de larga acción).

Terapia inicial

La dosis habitual de inicio para CoAprovel® es 150mg/12,5mg una vez al día. La dosis puede ser incrementada luego de 1 a 2 semanas de tratamiento hasta un máximo de una tableta de 300mg/25mg una vez al día para el control de la presión arterial.

3.2. Pacientes con depleción del volumen intravascular

En pacientes con depleción severa del volumen intravascular y/o de sodio, como aquellos tratados vigorosamente con diuréticos, debe corregirse la depleción de sodio y/o volumen antes de iniciar el tratamiento con CoAprovel® (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO, Pacientes con depleción de volumen).

3.3. Alteraciones de la función renal

En pacientes con deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina >30 ml/min), generalmente, no es necesaria una reducción de la dosis. Sin embargo, debido al componente hidroclorotiazida, CoAprovel® no se recomienda en pacientes con deterioro severo de la función renal (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min). (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO, Alteraciones de la función renal).

3.4. Alteraciones de la función hepática

No es necesario realizar ajustes de la dosis de CoAprovel® en pacientes con alteración leve a moderada de la función hepática. Debido al componente hidroclorotiazida, CoAprovel® debe ser utilizado con precaución en pacientes con deterioro grave de la función hepática. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO, Alteraciones de la función hepática).

3.5. Niños y adolescentes

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

3.6. Pacientes ancianos

En general, no es necesaria la reducción de las dosis en pacientes ancianos.

En los estudios clínicos con pacientes que recibieron CoAprovel® no se observaron diferencias generales, en cuanto a la eficacia y seguridad para pacientes de mayor edad (65 años o más) ni en pacientes jóvenes.

4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a otros fármacos derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es un fármaco derivado de la sulfonamida). En general, la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad es más probable en pacientes con una historia de alergia o asma bronquial.

CoAprovel® está contraindicado en pacientes con anuria, pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min), hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

CoAprovel® está contraindicado en el segundo y tercer trimestre de embarazo.

No administrar CoAprovel® concomitante con medicamentos que contiene Aliskireno en pacientes con diabetes o insuficiencia renal moderada a severa (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).

No coadministrar CoAprovel® con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en pacientes con nefropatía diabética.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Cáncer de piel no melanoma

En dos estudios epidemiológicos basados en registros nacionales de cáncer de Dinamarca, se observó un mayor riesgo de cáncer de piel y de labios no melanoma [carcinoma de células basales (BCC) y carcinoma de células escamosas (SCC)] con un aumento de la dosis acumulada de exposición a HCTZ. Las acciones fotosensibilizadoras de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo para el cáncer de piel y de los labios no melanoma.

Los pacientes que toman HCTZ deben ser informados del riesgo de cáncer de piel y de labios no melanoma y se les debe recomendar que revisen regularmente su piel para detectar nuevas lesiones e informen de inmediato cualquier lesión sospechosa en la piel.

Se debe prestar especial atención a los pacientes con factores de riesgo conocidos de cáncer de piel como: fototipos de piel I y II, antecedentes de daños de piel causados por exposición a radiación solar/UV y radioterapia, fumar y tratamiento fotosensibilizante. Se debe aconsejar a los pacientes las posibles medidas de prevención como la exposición limitada a la luz solar y rayos ultravioleta, una protección adecuada al exponerse a la luz solar para disminuir el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones cutáneas deben examinarse de inmediato, lo que incluye biopsias. Es posible que el uso de hidroclorotiazida también deba reconsiderarse en pacientes con antecedentes de cáncer de piel y de labio no melanoma.

Hipotensión – Pacientes con depleción de volumen: CoAprovel® raramente se ha asociado con hipotensión en los pacientes hipertensos que no tienen otros factores de riesgo para el desarrollo de hipotensión. Es posible que ocurra hipotensión sintomática, en los pacientes con depleción de sodio o de volumen. La depleción de volumen y/o sodio debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con CoAprovel®. Las tiazidas pueden potenciar la acción de otros fármacos antihipertensivos (**Ver Interacciones medicamentosas**).

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal: Aunque no hay experiencia de CoAprovel® en mujeres embarazadas, la exposición en el útero a los inhibidores de la ECA administrados durante el segundo y tercer trimestre de gestación, se ha reportado, que causa daño y muerte al feto en desarrollo. Por lo tanto, como con cualquier medicamento que afecte directamente el sistema renina-angiotensina-aldosterona, CoAprovel® no debe ser usado durante la gestación/embarazo. Si el embarazo es detectado durante la terapia, CoAprovel® debe ser suspendido lo antes posible.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en mujeres embarazadas. Ello expone a la madre y al feto a riesgos innecesarios, incluyendo ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y otras reacciones adversas posibles, que se han presentado en adultos.

Alteraciones de la función hepática y renal:

No se recomienda el uso de CoAprovel® en pacientes con enfermedad renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min) (ver **CONTRAINDICACIONES**). En pacientes con deterioro de la función renal puede producirse azoemia asociada a la utilización de hidroclorotiazida.

CoAprovel® debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la función o enfermedad hepática progresiva, ya que ligeras alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático.

Desequilibrio electrolítico y metabólico: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico (hipocalemia, hiponatremia, y alcalosis hipoclorémica). Aunque la hipocalemia puede desarrollarse con el uso de diuréticos tiazídicos en monoterapia, especialmente a dosis altas, la terapia concomitante con irbesartán reduce la frecuencia de la hipocalemia inducida por diuréticos. El déficit de cloro generalmente es leve y usualmente no requiere tratamiento. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación leve y transitoria del calcio sérico. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de hiperparatiroidismo. Antes de realizar las pruebas de función paratiroidea debe interrumpirse el tratamiento con tiazidas. Las tiazidas han demostrado incrementar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia.

En algunos pacientes en tratamiento con tiazidas puede producirse hiperuricemia o precipitarse un ataque agudo de gota. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de insulina o de agentes hipoglucemiantes. Durante la terapia con tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente. Se ha asociado el tratamiento con diuréticos tiazídicos con incrementos de los niveles de colesterol y triglicéridos; sin embargo, a la dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida contenida en CoAprovel®, estos efectos no se han observado o han sido mínimos.

El monitoreo de los parámetros de laboratorio puede ser necesario en pacientes en riesgo de trastornos electrolíticos o metabólicos.

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

Lupus eritematoso sistémico: se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos.

Efusión Coroidea y Glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho y/o Miopía aguda:

Hidroclorotiazida es una sulfonamida. La sulfonamida o medicamentos derivados de la sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrática, que puede resultar en efusión coroidea con defecto en

el campo de visión, glaucoma de ángulo estrecho agudo secundario y/o miopía aguda. Los síntomas incluyen disminución de la agudeza visual de inicio agudo o dolor ocular típicamente ocurren dentro de las primeras horas a semanas de la iniciación del medicamento.

El glaucoma agudo de ángulo estrecho sin tratamiento puede ocasionar pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en discontinuar la administración del medicamento tan pronto como sea posible. Se debe considerar tratamiento médico o quirúrgico rápidamente si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo estrecho pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o la penicilina. (**Ver Reacciones Adversas**).

Fotosensibilidad

Se han notificado reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos.

Si las reacciones de fotosensibilidad ocurren durante el tratamiento con medicamentos con hidroclorotiazida, se debe suspender el tratamiento.

Bloqueo dual del Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

El bloqueo dual del SRAA por combinación de CoAprovel® con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con aliskireno, no se recomienda ya que aumentan los riesgos de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal. La coadministración requeriría una estrecha vigilancia de la función renal, el balance de electrolitos y la tensión arterial.

El uso de CoAprovel® en combinación con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con disfunción renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).

El uso de CoAprovel® en combinación con un IECA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética (ver CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES)

En pacientes con antecedentes de psoriasis o psoriasis, el uso de CoAprovel® debe ser evaluado cuidadosamente puesto que puede exacerbarse.

Generales: Debido al efecto inhibitorio sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, es posible anticipar cambios en la función renal durante el tratamiento con CoAprovel® en individuos susceptibles. En pacientes cuya función renal depende principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (P.e.j.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La posibilidad de un efecto similar con el uso de antagonistas del receptor de angiotensina II, como CoAprovel®, no puede ser excluido.

Los efectos antihipertensivos de las tiazidas pueden ser aumentados en pacientes con postsimpatectomía.

Relacionadas a excipientes

Este producto contiene lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa- galactosa no deben tomar este producto medicinal.

5.1 EMBARAZO Y LACTANCIA***Embarazo***

Cuando se detecte el embarazo se debe suspender CoAprovel® tan pronto como sea posible. (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO: Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal**)

Madres Lactantes

Irbesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No se sabe si irbesartán o sus metabolitos se excretan en la leche humana. La hidroclorotiazida se excreta en la leche humana. Las tiazidas en dosis elevadas pueden causar diuresis intensas y pueden inhibir la producción de leche materna. El uso de CoAprovel® durante la lactancia no es recomendado.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o suspender la administración del fármaco, tomando en consideración la importancia del tratamiento de la madre con CoAprovel® y el riesgo potencial para el lactante.

5.2. USO PEDIÁTRICO

La efectividad y seguridad en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

5.3. USO GERIÁTRICO

En los pacientes que recibieron CoAprovel® en estudios clínicos, no se observaron diferencias globales en eficacia o seguridad entre adultos mayores (65 años o más) y adultos jóvenes.

5.4. EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios específicos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas con CoAprovel®, sin embargo, dadas sus propiedades farmacodinámicas, CoAprovel® no altera esta capacidad. Debe tenerse en cuenta que, ocasionalmente, durante el tratamiento de la hipertensión pueden aparecer mareos o fatiga al conducir o utilizar maquinaria.

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Basado en datos in vitro, no debe esperarse ninguna interacción con medicamentos cuyo metabolismo depende de isoenzimas del citocromo P450, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 o

CYP3A4. Irbesartán es metabolizado principalmente por la CYP2C9, sin embargo, durante estudio de interacción clínica, no se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica significativa cuando irbesartán se administró con warfarina (un medicamento metabolizado por la CYP2C9). Irbesartán no afecta la farmacocinética de la digoxina o la simvastatina. Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no son afectados por la coadministración con nifedipina o hidroclorotiazida.

La combinación de CoAprovel® con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o daño renal moderado a severo (TFG<60ml/min/1,73 m²) y no es recomendado en otros pacientes.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): el uso de CoAprovel® en combinación con un IECA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética y no está recomendado en otros pacientes (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES).

Basado en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina- angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio u otros medicamentos que incrementan la calemia con irbesartán pueden causar incrementos del potasio sérico. La terapia concurrente con hidroclorotiazida puede reducir la frecuencia de este efecto.

Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) incluyendo a los inhibidores selectivos de las ciclooxigenasa-2 (Inhibidores de la COX-2): En pacientes ancianos, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos), o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINES incluyendo los inhibidores de la COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II como el irbesartán, puede resultar en un deterioro de la función renal, incluyendo una posible falla renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe vigilar la función renal de manera periódica en pacientes que reciben irbesartán y AINES. El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II como irbesartán, puede ser atenuado por la administración de los AINES incluyendo los inhibidores de la COX-2.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: Puede potenciar la hipotensión ortostática inducida por diuréticos tiazídicos.

Medicamentos antidiabéticos (fármacos orales e insulina): las tiazidas pueden elevar los niveles séricos de glucosa, por lo que pueden ser necesarios ajustes de la dosis de los antidiabéticos.

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

Medicamentos antigotosos: pueden ser necesarios ajustes de la dosis de los medicamentos antigotosos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico.

Glucósidos cardiacos (e.j.: digoxina) y otros medicamentos antiarrítmicos (Por e.j.: sotalol) - la hipocalcemia inducida por diuréticos puede acentuar las arritmias cardiacas.

Salas de calcio: los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a la reducción de la excreción. Si se prescribe calcio, o medicamentos ahorradores de calcio (ej. terapia con vitamina D), se deben monitorear los niveles séricos de calcio y en consecuencia ajustar la dosis de calcio.

Resina de Colestiramina y clorhidrato de colestipol: la absorción de hidroclorotiazida puede verse disminuida o retrasada. CoAprovel® debe ser tomado al menos una hora antes o cuatro horas después de la administración de estos medicamentos.

Litio: se ha reportado incrementos en la concentración sérica de litio y toxicidad por litio, con el uso concomitante de irbesartán.

Inhibidores de la síntesis endógena de prostaglandinas (P.ej., AINES): en algunos pacientes la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede reducir los efectos de los diuréticos tiazídicos.

Otros diuréticos y medicamentos antihipertensivo: el componente tiazida de CoAprovel® puede incrementar o potenciar las acciones de otros medicamentos antihipertensivos, especialmente los medicamentos bloqueadores adrenérgicos periféricos o ganglionares. La hidroclorotiazida puede interactuar con el diazóxido; la glucemia, los niveles séricos de ácido úrico y la presión arterial deben ser monitoreados.

Medicamentos empleados durante la cirugía: Los efectos de relajantes musculares no despolarizantes, preanestésicos y anestésicos utilizados en la cirugía (P.ej., tubocurarina) pueden ser potenciados por la hidroclorotiazida; ajustes de la dosis pueden ser requeridos. Los agentes preanestésicos y agentes anestésicos deben ser administrados en dosis reducidas, y si es posible, discontinuar la terapia de hidroclorotiazida una semana antes de la cirugía.

Carbamazepina: El uso concomitante de la carbamazepina e hidroclorotiazida ha sido asociado con el riesgo de hiponatremia sintomática. Los electrolitos deben monitorizarse durante la terapia conjunta. Si es posible, utilizar otra clase de diurético.

7. REACCIONES ADVERSAS

Cuando sea aplicable, las siguientes convenciones de frecuencia del CIOMS son empleadas:

LOGO	INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR
------	------------------------------------

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $< 1\%$; Raro ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; Muy raro $< 0.01\%$; Desconocido (la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles).

7.1. Experiencia clínica

La combinación de irbesartán e hidroclorotiazida ha sido evaluada en cuanto a la seguridad, en estudios clínicos con 2750 sujetos aproximadamente, incluidos 1540 pacientes hipertensos tratados por más de 6 meses y más de 960 pacientes tratados durante un año o más. Los eventos adversos en pacientes que recibieron CoAprovel® fueron generalmente leves y transitorios sin ninguna relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no fue relacionada con la edad, el género o la raza.

En estudios clínicos placebo-controlados, que incluyeron 898 pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida (duración usual del tratamiento 2 a 3 meses), la discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos a clínicos o de laboratorio fue del 3,6 por ciento para pacientes tratados con el irbesartán/hidroclorotiazida y 6,8 por ciento para los pacientes tratados con placebo ($p=0,023$).

Las experiencias medicamentosas adversas (eventos clínicos adversos probable o posiblemente relacionados, o de relación incierta con la terapia), que ocurrieron en al menos 1% de los pacientes tratados en los ensayos controlados con irbesartán / hidroclorotiazida, irbesartán, hidroclorotiazida o placebo, se muestran en la tabla inferior.

TABLA 1 - Eventos clínicos adversos en estudios sobre hipertensión controlados con placebo

SISTEMA ORGANICO / EVENTO	Incidencia atribuida a la terapia Porcentaje (%) de pacientes*			
	Irbesartán/HCTZ n = 898	Irbesartán n = 400	HCTZ n = 380	Placebo n = 236
<i>General</i>				
Fatiga	4,9*	2,5	2,1	1,7
Debilidad	0,3	0,5	0,8	1,3

LOGO	INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR			
------	------------------------------------	--	--	--

<i>Cardiovascular</i>				
Edema	0,9	0,8	1,3	0,8
<i>Dermatología</i>				
Erupción	0,7	0,3	1,1	0,8
<i>Endocrino</i>				
Disfunción sexual	0,7	0,5	1,1	0
<i>Gastrointestinal</i>				
Boca seca	0,2	0,3	1,1	0,4
Náuseas/vómitos	1,8	1,0	0,8	0
<i>Genitourinario</i>				
Micción anormal	1,4	0,3	0,3	0,8
<i>Musculoesquelético</i>				
Dolor muscular/esquelético	0,6	0,3	1,3	0,8
<i>Sistema nervioso</i>				
Mareo	5,6	4,0	4,5	3,8
Cefalea	6,6	4,3	5,8	10,2

* Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento con CoAprovel® y placebo (p = 0,03).

Otras reacciones adversas (eventos clínicos probable o posiblemente relacionados, o con una relación incierta con la terapia), que ocurrieron con una frecuencia de 0,5% a <1% y con una incidencia ligeramente superior en el grupo de pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida que en el grupo tratado con placebo, incluyen: diarrea, mareo (ortostático), oleadas de calor, cambios en la libido, taquicardia e inflamación de las extremidades. Ninguno de los eventos presentó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida y los pacientes tratados con placebo.

Se observó comúnmente un aumento significativo de la creatina-fosfoquinasa en sangre en sujetos tratados con irbesartán.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de 0,5% a <1% y con una incidencia ligeramente superior en el grupo de pacientes tratados con irbesartán en monoterapia, en comparación con los pacientes tratados con placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, incluyen: alteraciones del ECG, prurito, dolor abdominal y sensación de debilidad en las extremidades.

Otras reacciones adversas de interés clínico con una frecuencia inferior al 0,5 % y con una incidencia

ligeramente superior en el grupo de pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida que en el grupo tratado con placebo, incluyeron hipotensión y síncope.

Terapia Inicial

Los eventos adversos en los estudios para hipertensión moderada y severa descritos a continuación fueron similares a aquellos reportados en los estudios de hipertensión arriba mencionados.

En un estudio de hipertensión moderada (PAD promedio en sedestación entre 90 y 110 mmHg), los tipos y la incidencia de eventos adversos reportados de los pacientes tratados con CoAprovel® como terapia inicial fueron similares al perfil de eventos adversos de pacientes en monoterapia inicial con irbesartán o hidroclorotiazida. No hubo casos reportados de síncope en el grupo que recibió terapia combinada, y hubo un evento reportado en el grupo de la monoterapia con hidroclorotiazida.

La incidencia de eventos adversos pre-definidos para CoAprovel®, irbesartán e hidroclorotiazida, respectivamente, fueron los siguientes: 0,9%, 0% y 0% para hipotensión; 3,0%, 3,8% y 1,0% para mareo; 5,5%, 3,8% y 4,8% para dolor de cabeza; 1,2%, 0% y 1,0% para hipercalemia; y 0,9%, 0% y 0% para hipocalemia.

Las tasas de discontinuación debidas a eventos adversos en CoAprovel®, irbesartán sólo e hidroclorotiazida sólo fueron 6,7%, 3,8% y 4,8%.

En un estudio de hipertensión severa (promedio PAD sedestación >110mmHg), el patrón general de eventos adversos reportados durante las 7 semanas del seguimiento fue similar en pacientes tratados con CoAprovel® como terapia inicial y en pacientes tratados con Irbesartán como terapia inicial. La incidencia de eventos adversos pre-definidos con CoAprovel® e irbesartán, respectivamente, fueron: 0% y 0% para síncope; 0,6% y 0% para hipotensión; 3,6% y 4,0% para mareo; 4,3% y 6,6% para dolor de cabeza; 0,2% y 0% para hipercalemia; 0,6% y 0,4% para hipocalemia.

Las tasas de discontinuación debidas a eventos adversos con CoAprovel® e irbesartán sólo fueron de 2,1% y 2,2%, respectivamente.

7.2. Experiencia Post-comercialización

Así como con otros antagonistas de los receptores de angiotensina-II, han sido reportados casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (angioedema, urticaria, reacción anafiláctica incluido shock anafiláctico) con el irbesartán como monoterapia. Los siguientes eventos también han sido informados durante la vigilancia postmercado: vértigo, astenia, hipercalemia, mialgia, ictericia, pruebas de función hepática elevadas, hepatitis, tinnitus, anemia trombocitopenia (incluida púrpura

trombocitopénica), psoriasis (y empeoramiento de la psoriasis), fotosensibilidad y la función renal alterada, inclusive casos de insuficiencia renal en pacientes en riesgo e hipoglucemia.

Otros eventos adversos (independientemente de su relación con el medicamento) reportados con el uso de hidroclorotiazida sólo incluyen: anorexia, irritación gástrica, diarrea, constipación, ictericia (ictericia colestásica intrahepática), pancreatitis, sialoadenitis, vértigo, parestesias, xantopsia, leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, reacciones de fotosensibilidad, fiebre, urticaria, angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutáneas), alteraciones respiratorias (incluyen neumonía y edema pulmonar), reacción anafiláctica, necrólisis epidérmica tóxica, hiperglicemia, glucosuria, hiperuricemia, alteraciones hidroelectrolíticas, (incluyen hiponatremia e hipocalemia), alteraciones de la función renal, nefritis intersticial, espasmos musculares, debilidad, cansancio y trastornos oculares (visión borrosa transitoria, glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho, miopía aguda y efusión coroidea) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

Frecuencia desconocida

Cáncer de piel y labios no melanoma* [carcinoma de células basales (BCC) y carcinoma de células escamosas (SCC)].

*Basado en los datos disponibles de dos estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y cáncer de piel y de labios no melanoma

7.3. Anormalidades de las Pruebas de laboratorio

Ningún cambio clínicamente significativo en los parámetros de pruebas de laboratorio ocurrió en estudios clínicos controlados de CoAprovel®.

8. SOBREDOSIS

Signos y Síntomas

Los signos y síntomas, más comunes, observados en adultos expuestos a hidroclorotiazida son aquellos debidos a depleción de los electrolitos (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación a consecuencia de una diuresis excesiva. Si se utilizan glucósidos cardiacos (e.j., digoxina) y otros medicamentos antiarrítmicos (P.ej., sotalol), la hipocalemia puede acentuar las arritmias cardiacas. El grado en el cual la hidroclorotiazida se remueve por hemodiálisis no se ha establecido.

Manejo

La experiencia en adultos expuestos a dosis de irbesartán hasta de 900 mg/día por 8 semanas no reveló toxicidad. No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis por CoAprovel®. El paciente debe ser monitorizado estrictamente y debe administrarse el

tratamiento sintomático y de soporte, incluyendo el reemplazo hídrico y de electrolitos. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavado gástrico. Irbesartán no es eliminado del cuerpo por hemodiálisis.

9. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

9.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Con base en los resultados de los estudios clínicos controlados con placebo, los efectos notados fueron los siguientes.

El efecto hipotensor de irbesartán en combinación con hidroclorotiazida fue aparente luego de la primera dosis y se manifiesta substancialmente hacia la 1-2 semanas de tratamiento, con un efecto máximo hacia las 6-8 semanas. En estudios de seguimiento a largo plazo, el efecto de irbesartán/hidroclorotiazida se mantuvo presente por un año.

La combinación de hidroclorotiazida e irbesartán produce reducciones aditivas y dosis-dependientes de la presión arterial en el rango terapéutico. En pacientes no adecuadamente controlados con 300 mg de irbesartán en monoterapia, la adición de 12,5 mg de hidroclorotiazida a 300 mg de irbesartán en dosis única diaria, dio lugar a reducciones de la presión arterial diastólica superiores a las obtenidas con placebo en el punto valle (24 horas post-dosificación) de 6,1 mmHg. La combinación de 300 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida da lugar a unas reducciones globales sistólica/diastólica tras la sustracción de placebo de hasta 13,6/11,5 mm Hg. Una dosis única diaria de 150 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida proporcionó reducciones de la presión arterial media sistólica/diastólica ajustada frente a placebo en el punto valle (24 horas post-dosificación) de 12,9/6,9 mm Hg en pacientes con hipertensión de leve a moderada. El efecto pico se alcanza a las 3-6 horas. En la monitorización ambulatoria de la presión arterial, CoAprovel® 150/12,5 mg una vez al día, produjo una consistente reducción de la presión arterial en un período de 24 horas con unas reducciones promedio sistólica/diastólica tras la sustracción de placebo durante 24 horas de 15,8/10,0 mm Hg. El efecto pico- valle observado fue por lo menos 68% de las respuestas pico diastólica y pico sistólico restadas del placebo.

En un estudio clínico realizado con pacientes no controlados adecuadamente con 25 mg de hidroclorotiazida en monoterapia, la adición de irbesartán produjo una reducción adicional media sistólica/diastólica de 11,1/7,2 mm Hg comparada con hidroclorotiazida.

La presión arterial disminuyó en magnitudes similares en posiciones de bipedestación o sedestación. Los efectos ortostáticos fueron infrecuentes, pero son esperables en pacientes que desarrollan depleción de sodio y/o de volumen.

La efectividad de irbesartán/hidroclorotiazida no fue afectada por la edad, la raza, o el género. La respuesta antihipertensiva global a la combinación fue similar para pacientes de raza negra y no-negros.

Luego del retiro de irbesartán, la presión arterial retorno gradualmente a los valores de base. No se observó hipertensión de rebote con irbesartán o con hidroclorotiazida.

Con hidroclorotiazida, el inicio de la diuresis ocurrió en dos horas, y el efecto pico ocurrió a las 4 horas. Su efecto persistió por 6-12 horas.

Cáncer de piel no-melanoma:

Basados en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y cáncer de piel no melanoma. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de carcinoma de células basales (BCC) y 8.629 casos de carcinoma de células escamosas (SCC) equivalentes a 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labios (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios correspondientes a 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (al menos 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (al menos 100.000 mg) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

Terapia inicial

Dos estudios evaluaron a CoAprovel® como terapia inicial.

En el primer estudio participaron pacientes con una presión arterial media de 162/98mmHg (Hipertensión moderada) y comparó cambios de presión arterial sistólica basal sentada luego de 8 semanas de tratamiento con irbesartán/hidroclorotiazida 150/12.5mg contra irbesartán 150mg e hidroclorotiazida 12.5mg. Los regímenes iniciales del estudio fueron aumentados luego de dos semanas a CoAprovel® 300mg/25mg, irbesartán 300mg, o hidroclorotiazida 25mg, respectivamente. Las reducciones medias en las líneas de base para la presión arterial diastólica en sedestación y presión arterial sistólica en sedestación fueron 14,6mmHg y 27,1mm Hg para pacientes tratados con CoAprovel® 11,6mmHg y 22,1mmHg para pacientes tratados con irbesartán, y 7,3mmHg y 15,7mmHg para pacientes tratados con hidroclorotiazida luego de 8 semanas. Para pacientes tratados con CoAprovel®, cambio promedio desde la línea de base en la presión arterial diastólica y sistólica fue 3,0mmHg menor ($p=0,0013$) y 5,0mmHg menor ($p=0,0016$) comparado con pacientes tratados con irbesartán y, 7,4mmHg menor ($p<0,0001$) y 11,3mm Hg menor ($p<0,0001$) comparado con pacientes tratados con hidroclorotiazida, respectivamente.

En el segundo estudio clínico participaron pacientes con presiones arteriales basales promedio de 172/113mmHg (Hipertensión severa) y se compararon los cambios en presión arterial diastólica luego de 5 semanas entre el grupo de irbesartán/hidroclorotiazida 150mg/12,5mg e Irbesartán 150mg. Los regímenes definidos al inicio del estudio fueron aumentados luego de 1 semana a CoAprovel®300mg/25mg o a irbesartán 300mg.

A las 5 semanas, las reducciones promedio en la PA diastólica y sistólica fueron 24.0mmHg y 30,8mmHg respectivamente, para pacientes tratados con CoAprovel®, y 19,3mmHg y 21,1mmHg para pacientes tratados con Irbesartán. La presión arterial diastólica y sistólica promedio sentada fue 4,7mmHg ($p<0,0001$) y 9,7mmHg ($p<0,0001$) menor en el grupo tratado con CoAprovel® comparado con el grupo tratado con irbesartán. Los pacientes tratados con CoAprovel® lograron un control más rápido de la presión arterial con cifras de presión arterial diastólicas y sistólicas significativamente menores y un mayor control de la presión arterial en cada visita (semana 1, semana 3, semana 5 y semana 7). El máximo efecto fue visto a la semana 7.

La efectividad de irbesartán/hidroclorotiazida no fue modificada por la edad, raza o género. No hubo diferencias en la respuesta antihipertensiva general a la combinación en personas de raza negra.

9.2. Mecanismo de acción

CoAprovel® es una asociación de dos principios activos irbesartán e hidroclorotiazida. El Irbesartán pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. La angiotensina-II es una sustancia producida en el organismo que se une a los receptores de los vasos sanguíneos produciendo su contracción. Ello origina un incremento de la presión arterial. El irbesartán impide la unión de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial.

La hidroclorotiazida pertenece al grupo de medicamentos llamados diuréticos tiazídicos, que aumentando la cantidad de orina eliminada, disminuye la presión arterial. Los dos principios activos de CoAprovel® actúan conjuntamente para lograr una disminución de la presión arterial más eficaz que la obtenida con cada uno de ellos por separado.

Irbesartán es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (subtipo AT₁). La angiotensina II es un importante componente del sistema renina-angiotensina y está involucrado en la fisiopatología de la hipertensión y la homeostasis del sodio. Irbesartán no requiere activación metabólica para su actividad.

Irbesartán bloquea los potentes efectos vasoconstrictores y de secreción de aldosterona de la angiotensina II, mediante antagonismo selectivo de los receptores de angiotensina II (AT₁), localizados en las células musculares lisas vasculares y la corteza suprarrenal. No tiene actividad agonista en los receptores AT₁ y una mucha mayor afinidad (más de 8500-veces) para los receptores AT₁ que para los AT₂ (un receptor que no se ha visto asociado con la homeostasis cardiovascular).

Irbesartán no inhibe las enzimas implicadas en el sistema de renina-angiotensina (es decir, renina, enzima convertidora de angiotensina ECA) o afecta otros receptores hormonales o canales de iones implicados en la regulación cardiovascular de la presión y homeostasis del sodio.

El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT₁) por irbesartán produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II. Sin embargo, el aumento de la renina y angiotensina II a nivel plasmático resultantes no sobrepasan el efecto hipotensor de irbesartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona se reducen luego de la administración de irbesartán. Sin embargo, los niveles séricos de potasio no se afectan significativamente (aumento promedio <0,1mEq/L) a las dosis recomendadas. Irbesartán no tiene efectos notables sobre los triglicéridos o el colesterol. ~~y las concentraciones de glucosa.~~ No hay un efecto sobre el ácido úrico o la excreción de ácido úrico.

Hidroclorotiazida es un diurético benzotiadiazina (tiazida) con efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos. El mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos, tales como hidroclorotiazida, no es completamente conocido. Las tiazidas afectan los mecanismos tubulares de reabsorción de electrolitos y aumentan la excreción de sodio y cloro en magnitudes equivalentes. La natriuresis causa pérdida secundaria de potasio y bicarbonato. La hidroclorotiazida aumenta la actividad de la renina en plasma, aumenta la secreción de aldosterona y disminuye las concentraciones séricas de potasio. La coadministración de un antagonista de los receptores de angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada a los diuréticos tiazídicos.

9.3. Propiedades farmacocinéticas

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

9.3.1. Absorción

Irbesartán e hidroclorotiazida son dos agentes activos por vía oral y no requieren biotransformación para ejercer su actividad. Tras la administración oral de CoAprovel®, la biodisponibilidad oral absoluta es de 60-80% y del 50-80% para irbesartán e hidroclorotiazida, respectivamente. Los alimentos no modifican la biodisponibilidad de CoAprovel®. La concentración máxima plasmática se alcanza transcurridas 1,5-2 horas después de la administración oral para el irbesartán y 1-2,5 horas para la hidroclorotiazida.

9.3.2. Distribución

Irbesartán se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas, con fijación despreciable a los componentes celulares sanguíneos. El volumen de distribución para irbesartán es de 53-93 litros (0.72-1.24 litros/Kg). La unión a las proteínas plasmáticas de hidroclorotiazida es del 68% y su volumen aparente de distribución de 3,6-7,8 litros/Kg.

9.3.3. Metabolismo

Tras la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con ^{14}C , el 80-85% de la radioactividad plasmática circulante se atribuye a irbesartán inalterado. Irbesartán se metaboliza en el hígado por la vía de la glucuronidación y oxidación. El principal metabolito circulante es el irbesartán glucurónico (aproximadamente el 6%). Irbesartán se oxida principalmente por el citocromo P450 isoenzima CYP2C9; la isoenzima CYP3A4 tiene un efecto despreciable. No es metabolizado por, ni induce substancialmente o inhibe la mayoría de las isoenzimas asociadas comúnmente con el metabolismo de los medicamentos (es decir, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP2D6*, o *CYP2E1*). Irbesartán no induce, ni inhibe la isoenzima *CYP3A4*.

9.3.4. Eliminación

Irbesartán y sus metabolitos son excretados por las vías biliar y renal. Cerca del 20% de la radioactividad administrada luego de una dosis oral o intravenosa de ^{14}C irbesartán se recupera en orina y el porcentaje restante en las heces. Menos del 2% de la dosis es excretada en la orina como irbesartán inalterado. La hidroclorotiazida no es metabolizada y es eliminada por los riñones. La vida media plasmática de la hidroclorotiazida tiene un rango de 5 a 15 horas.

La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) del irbesartán es de 11-15 horas. La depuración corporal total de una dosis de irbesartán administrada intravenosamente es 157-176mL/min, de los cuales 3,0-3,5 mL/min corresponden a la depuración renal. Irbesartán presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéuticas.

La concentración plasmática en estado estable es alcanzada dentro de los tres días posteriores al inicio de un régimen de dosificación de una dosis diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (<20%).

9.3.5. Poblaciones especiales

9.3.5.1. Alteraciones de la función renal

En pacientes con alteraciones de la función renal (independiente del grado) y pacientes en hemodiálisis, los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modificaron significativamente. Irbesartán no es removido por hemodiálisis. En pacientes con alteración de la función renal severo

(depuración de creatinina <20mL/min), se reportó que la vida media de eliminación de la hidroclorotiazida se incrementó a 21 horas.

9.3.5.2. Alteraciones de la función hepática

En pacientes con alteraciones de la función hepática debido a cirrosis leve a moderada, los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se alteró significativamente.

9.3.5.3. Pacientes Ancianos

En adultos mayores (65-80 años de edad) normotensos de ambos sexos con función hepática y renal clínicamente normal, los valores de AUC y la concentración máxima plasmática C_{max} de irbesartán son aproximadamente 20-50% mayores a las observadas en pacientes jóvenes (18-40 años). La edad no modificó la vida media de eliminación. No se observaron diferencias significativas en el efecto clínico relacionadas con la edad. El área bajo la curva de concentración plasmática – tiempo (ABC) para hidroclorotiazida fue elevado en el grupo de pacientes ancianos luego de múltiples dosis, lo cual es consistente con los datos publicados anteriormente.

9.3.5.4. Niños y adolescentes

9.3.5.5. Género

En hombres y mujeres hipertensos, se observaron concentraciones plasmáticas de irbesartán más altas (11-44%) en mujeres que en hombres, aunque después de múltiples dosis, los hombres y las mujeres no mostraron diferencias en la vida media de eliminación o acumulación. No se han observado diferencias en los efectos clínicos por género.

9.3.5.6. Raza

En sujetos normotensos de raza blanca y negra, los valores AUC y $t_{1/2}$ de irbesartán son aproximadamente 20-25% mayores en negros que en blancos; la concentración plasmática (C_{max}) de irbesartán son en esencia equivalentes.

10. Datos de estudios clínicos (Ver EFECTOS ADVERSOS y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).

11. SEGURIDAD NO CLÍNICA

11.1. Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

Irbesartán + Hidroclorotiazida: el potencial carcinogénico del irbesartán e hidroclorotiazida en combinación no ha sido evaluado en estudios con animales.

Irbesartán: no se evidenció carcinogenicidad cuando irbesartán fue administrado sólo en dosis de hasta 500/1000mg/kg/día (machos/hembras, respectivamente) en ratas y 1000 mg/kg/día en

ratones por dos años. Estas dosis producen exposiciones sistémicas 4 – 25 veces (ratas) y 4-6 veces (ratones) mayores a la de los humanos que reciben 300mg día de irbesartán.

Hidroclorotiazida: los estudios de alimentación de dos años en ratones y ratas realizados bajo los auspicios del Programa Nacional de Toxicología (NTP) no revelaron evidencia de un potencial carcinogénico de hidroclorotiazida en ratones hembra (en dosis de hasta aproximadamente 600 mg/kg/día) o en machos y ratas hembra (a dosis de hasta aproximadamente 100 mg/kg/día). El NTP, sin embargo, encontró evidencia equívoca de hepatocarcinogenicidad en ratones machos.

La combinación irbesartán/hidroclorotiazida no tuvo un efecto mutagénico en la prueba de Ames o en la prueba de mutación génica HGPRT en células ováricas del Hamster Chino y no tuvo un efecto clastogénico en una prueba citogenética in Vitro en linfocitos humanos o en una prueba oral de micronúcleos en ratones.

Los efectos de la combinación de irbesartán/hidroclorotiazida sobre la fertilidad no han sido evaluados en estudios en animales. Sin embargo, con irbesartán sólo, el desempeño reproductivo y la fertilidad no se han visto afectados en ratas que recibieron dosis que causan toxicidad parental (hasta 650mg/kg/día). No se observaron efectos sobre el número de cuerpos lúteos, implantes, o fetos vivos. Aún más, irbesartán no afectó la sobrevivencia, el desarrollo o la reproducción de su descendencia. Con hidroclorotiazida, la extensa experiencia en humanos no ha revelado una asociación entre su uso y alteraciones de la fertilidad. Basados en esta información, no existe motivo de preocupación en relación con los potenciales efectos adversos sobre la fertilidad y el uso de CoAprovel®.

No se observaron efecto teratogénico en ratas a las que se les administró irbesartán e hidroclorotiazida en combinación a dosis tan altas como 150/150mg/kg/día (una dosis que produce toxicidad materna).

11.2. Toxicología animal

11.3. Genotoxicidad

Irbesartán: Irbesartán no fue mutagénico en una serie de pruebas in vitro (prueba microbiana de Ames, prueba de reparación de ADN en hepatocitos de rata, ensayo de mutación genética directa de células de mamífero V79). Irbesartán fue negativo en varias pruebas para la inducción de aberraciones cromosómicas (in vitro - ensayo de linfocitos humanos; in vivo - estudio de micronúcleos de ratón).

Hidroclorotiazida: La hidroclorotiazida no fue genotóxica in vitro en el ensayo de mutagenicidad de Ames de las cepas TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 y TA 1538 de *Salmonella typhimurium* y en la

LOGO

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

prueba de aberraciones cromosómicas en el ovario de hámster chino (CHO), o *in vivo* en ensayos que utilizan cromosomas de células germinales de ratón, cromosomas de médula ósea de hámster chino y el gen de rasgo letal recesivo ligado al sexo de *Drosophila*. Solo se obtuvieron resultados positivos en los ensayos *in vitro* de intercambio de cromátidas hermanas CHO (clastogenicidad) y en células de linfoma de ratón (mutagenicidad), usando concentraciones de hidroclorotiazida de 43 a 1300 µg/mL, y en el ensayo de no disyunción de *Aspergillus nidulans* en una concentración no especificada.

12. DATOS FARMACÉUTICOS

12.1. INCOMPATIBILIDADES

No aplicable.

12.2. PERIODO DE VALIDEZ

CoAprovel® 150/12,5mg / CoAprovel® 300/12,5mg y CoAprovel 300/25mg: 3 años.

12.3. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura inferior a 30°C, protegido de la humedad y la luz.

12.4. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL RECIPIENTE

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

12.5. INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Ninguna especial

- TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SANOFI - AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

- FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION/RENOVACION DE LA AUTORIZACION

CoAprovel® 150/12,5 mg y CoAprovel® 300/12,5 mg: 3/ Enero/ 2000

CoAprovel® 300/25 mg: 07 / Mayo /2007

REVISIÓN LOCAL

06/07/2023

REFERENCIAS

- ¹ Reduced Mass (film-coated) Tablets: CMC Report for Dossiers: SNDA (May 9, 2003: USA); Type II Variation May 16, 2003 (Europe).
- ² The Efficacy and Safety of Irbesartan/HCTZ Combination Therapy as First Line Treatment for Patients with Moderate Hypertension. CV131-185, Nov. 4, 2005. BMS Document Control No. 930012982.
- ³ The Efficacy and Safety of Irbesartan/HCTZ Combination Therapy as First Line Treatment for Severe Hypertension. CV131-176, Oct. 31,2005. BMS Document Control No. 930012801.
- ⁴ Goodman & Gilman. The Pharmacologic Basis of Therapeutics. 9th ed. 1996. McGraw-Hill. 701- 704,750-751,781-785.
- ⁵ AHFS. Drug Information 97. American Society of Health System Pharmacists. 2016-2020,2023-2024.
- 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 – Hydrochlorothiazide and combinations and lip and skin cancers, K. HADJAJLIA, MD, C. HAMELIN, MD, 28 June 2018
- 8 Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 31st ed. 1996. The Pharmaceutical Press. 887-890.
- 9 Safety Evaluation Report-Irbesartan and Hypoglycaemia, 15-May-2019
- 10 Safety evaluation report: Hydrochlorothiazide and hydrochlorothiazide combinations and choroidal effusion
- 11 Clinical Overview: Hydrochlorothiazide-containing products and acute myopia and secondary acute angle-closure glaucoma. Herve Bester, MD., PhD, Dec 2016
- 12 Irbesartan + Hydrochlorothiazide Tablets. Module 2.5 Clinical Overview for Myopia and Angle Closure Glaucoma. 14 February 2011, Bristol-Myers Squibb Document Control Number 930049876.
- 13 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
- 14 Clinical Overview, Irbesartan and Psoriasis, T.Gouin-Soboleva, M.D., Aug 2017.
- 15 Addendum to the Irbesartan Clinical Expert Report: Update of the Irbesartan Summary of Product Characteristics Following Cumulative Review of Hepatic and Renal Disorders. Savian Nicholas, M.D. CM Date: 24 March 2000.
- 16 Identification of Main cytochrome P450 Isoforms Involved in SR47436 Oxidation by Human Hepatic Microsomal Fractions. Study No. MIV0139, Report No. RS0005920410/04.
- 17 Involvement of Main Cytochrome P450C9 in Irbesartan Oxidation by Human Hepatic Microsomal Fractions. Study No. MIV0214, Report No. RS0005960620/01.
- 18 Effect of Concomitant Administration of Irbesartan on the Steady-State Pharmacodynamics of Warfarin. CV131-19. [Mangold] 9/14/95 PRC. Non-IND.
- 19 Effect of Concomitant Administration of Irbesartan on the Steady-State Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Male Subjects. Protocol No. CV131-24 (3/16/95 #072).
- 20 The Effect of Irbesartan on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Subjects. CV131-114 (Report No. 91068391), May 8, 1998.
- 21 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.
- 22 Effect of Concomitant Administration of Nifedipine on the Steady-State Pharmacokinetics of Irbesartan and Losartan in Healthy Subjects. Protocol No. CV131-017 (7/31/95 #099).
- 23 Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of SR47436 (BMS-186295) when Coadministered with Hydrochlorothiazide Compared to When Administered Alone to Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. Protocol No. CV131-005. [HCTZ interaction PK/PD] (7/26/94 #040).
- 24 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
- 25 Clinical Overview - Irbesartan, Ramipril, Quinapril and an interaction with co-trimoxazole – T. Gouin-Soboleva, 19-Jan-2015, GPE-CL-2014-00896.
- 26 Irbesartan-question-response. Non-periodic safety report. Concomitant use of angiotensin receptor blockers or angiotensin converting enzyme inhibitors with non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) including COX-2 inhibitors in elderly patients who are volume-depleted or have compromised renal function. CARES 35721.1. Bristol-Myers Squibb Document Control Number 930054521.
- 27 Safety Evaluation Report, irbesartan and drug-drug interactions with repaglinide leading to hypoglycemia, 23-Apr-2019
- 28 Addendum to The Irbesartan-HCTZ-Clinical Expert Report-Update of The Irbesartan/HCTZ Summary of Product Characteristics. Savian Nicholas, M.D. Princeton, NJ March 31, 2000.
- 29 Drug Interactions Facts. Copyright October 1996 by Facts & Comparisons. Page 767 Vitamin D and Thiazide Diuretics.
- 30 Irbesartan + Hydrochlorothiazide. Module 2.5 Clinical Overview for Type II Variation. 17 September 2009. Bristol-Myers Squibb Document Control Number 930054666.
- 31 Clinical Overview - Irbesartan and Interaction with Lithium – T. Gouin-Soboleva, 27 June 2014
- 32 Irbesartan + Hydrochlorothiazide Tablets and Film-Coated Tablets. Module 2.5 Clinical Overview for Type II Variation. 26 April 26 2011. Bristol-Myers Squibb Document Control Number 930051560.
- 33 Milk Excretion of Radioactivity After a Single Oral Administration (180 mg/kg) of Cyclopentane-1-14C (SR47436) to the Lactating Female Rat. Study No. DIS0245, Report No. RS0005960226/01.
- 34 Miller ME, Cohn RD, Burghart PH. Hydrochlorothiazide disposition in a mother and her breast-fed infant. J Pediatrics. 1982;101(5):789-791.
- 35 Catz CS, Giacoia GP. Drugs and breast milk. Pediatr Clin North Am. 1972;19:151-166.
- 36 Bennett PN. Lactation. In: Bennett PN, ed. Drugs and human lactation. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1996:233-234.
- 37 Briggs GG. Chlorothiazide. In: Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:321-324.
- 38 Hale TW. Hydrochlorothiazide. In: Hale TW. Medication and mother's milk. Amarillo, Tx: Pharmasoft Publishing; 2008:474.
- 39 Healy M. Suppressing lactation with oral diuretics. Lancet. 1961;277:1353-1354.
- 40 Papadimitriou G, Rummel W. Prevention of inhibition of lactation with hydrochlorothiazide. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1966;26(5):853-6.
- 41 Irbesartan + Hydrochlorothiazide Tablets. Module 2.5 Clinical Overview for Label Update. 8 December 2011. Bristol-Myers Squibb Document Control Number 930056440 (Module 1.4.3 Bristol-Myers Squibb Document Control Number 930056383).
- 42 Colombo BM, Ferrero S. Peripartum cardiomyopathy. Orphanet encyclopedia (www.orpha.net). October 2004.
- 43 BMS Overall Summary of Irbesartan/Hydrochlorothiazide Efficacy and Safety.44 Factorial Trial of the Efficacy and Safety of Multiple Dosages of SR47436 (BMS-186295) and HCTZ in Mild-to-Moderate Hypertension. CV131-037 [Combo Matrix] (9/13/94 #000).
- 45 Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of the Combination of SR47436 (BMS-186295) and HCTZ vs the individual Components in Mild-to-Moderate Hypertension. CV131-038 [Combo Components] (9/13/94 #000).
- 46 Antihypertensive Efficacy of the Combination of SR47436 (BMS-186295) and HCTZ as Determined by 24-Hour BP Monitoring CV131-039 [Combo/ABPM] (7/29/96) non-IND.
- 47 The Efficacy and Safety of SR47436 (BMS-186295) added to HCTZ for the Treatment of Hypertension in Subjects Non-Responsive to HCTZ Alone. CV131-040 [Filter Study] (1/30/95 #064).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

- 48 Addendum to the irbesartan/Hydrochlorothiazide Clinical Expert Report- Update of the irbesartan/hydrochlorothiazide Section 4.8 of the Summary of Product Characteristics (13 April 2003).
- 49 Clinical Overview, Irbesartan and Anaphylactic Reactions, Claire Karajani, M.D., Aug 2017.
- 50 WWS&S Memorandum – Irbesartan Corporate Product Labeling Profile (CPLP) Update: CARES Safety Data [including CIOMS for angioedema and urticaria]. Savian P. Nicholas, September 29, 1998.
- 51 European Expert Report – Irbesartan: Hypersensitivity reactions (angioedema and urticaria) reported since marketing of irbesartan. Savian P. Nicholas, September 22, 1998 (Report No. 910070326).
- 52 Irbesartan (BMS-186295) Module 2.5 Clinical Overview (Clinical Expert Statement). 18 June 2010. BMS Document Control No. 930044931.
- 53 Clinical Overview, Irbesartan and tinnitus, Tatiana Gouin-Soboleva, August 2014
- 54 Safety evaluation report, Irbesartan and anemia, Claire Karajani 30 July 2020
- 55 Clinical Overview, Irbesartan and Thrombocytopenia, T.Gouin-Soboleva, M.D., Aug 2017.
- 56 Clinical Overview, Irbesartan and Photosensitivity, C.Lledo, M.D., Aug 2017.
- 57 Third 6-month Consolidated Periodic Safety Update Report. Irbesartan Volume I & II Report Date 9 April 1999. Olga Kurjatkin, M.D. BMS-Belgium.
- 58 Cumulative Review of Adverse Reactions Following Assessment of 3rd 6-month Irbesartan PSUR. August 1999. Olga Kurjatkin, M.D. BMS-Belgium.
- 59 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.
- 60 Irbesartan. Module 2.5 Clinical Overview for Renal Impairment/Failure. 12 July 2011. Bristol-Myers Squibb Document Control Number 930053165.
- 61 Characterization of the Affinity of SR47436, DUP 753 and SAR1 ALA8 Angiotensin II for the Hepatic Angiotensin II Binding Sites. Report No. RS0038920803/02.
- 62 Characterization of the Affinity of SR47436 for the Two Angiotensin II Receptor Subtypes. Report No. RS0038920803/01.
- 63 Inhibitory Effects of SR47436, DUP753 and Saralasin on (125I) AII Binding to Rat Aortic Smooth Muscle Cells Membranes. Report No. RS0038920910/01.
- 64 Inhibitory Effects of SR47436, DUP753 and Saralasin on (125I) AII Binding to Human Aortic Smooth Muscle Cells Membranes. Report No. RS00038921209/01.
- 65 Specificity Studies of SR47436 and DUP753. Inhibition of Enzymes of Renin-Angiotensin System and Other Aspartyl Proteases. Report No. RS0008921002/01.
- 66 Specificity Studies of SR47436, an Angiotensin II AT1 Receptor Antagonist. Binding to Various Receptors, Antiports and Other Tests (Clotting). Report No. RS0008920921/01.
- 67 Effect of SR47436 on Human Platelet Aggregation Induced by Different Agonists. Report No. RS0009921216/01.
- 68 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).
- 69 Effect of a High Fat Meal on the Oral Bioavailability of 300mg Irbesartan Tablet In Healthy male Volunteers. CV131-056 (1/11/96 #127).
- 70 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 Capsules. CV131-043 (7/12/94 #038).
- 71 Binding of Irbesartan (SR47436/BMS 186295) with Human Serum Proteins; a re-evaluation. (Horace Davi, October 5, 1998).
- 72 The Pharmacologic Basis of Therapeutics, Goodman & Gilman, 6th Ed. 1980 Appendix Table A: Pharmacokinetic Data p. 1711.
- 73 Chen TM, Chiou WL. Large Differences in the biologic half-life and volume of distribution of hydrochlorothiazide in normal subjects from eleven studies. Int J Clin Pcol, Therapy & Toxicology, Vol. 30 No. 1 (1992) p 34-37.
- 74 Mass-Balance and Absolute Bioavailability of Irbesartan in Healthy Male Subjects after 50mg IV and 150mg Oral Administration of (14C) Irbesartan Solution. CV131-53.
- 75 Biotransformation of [14C]BMS-186295 in Human Subjects, BMS Document Accession Number 910054075.
- 76 Evaluation of the Inhibitory Effects of Irbesartan on Activation of Cytochrome P450 enzymes CYP2C8, CYP2C9 and CYP3A4 in Human Liver Microsomes, March 14, 2006, BMS Document Control Number 930014757.
- 77 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.
- 78 Beerman, B. Groschinsky-Grind, M. Pharmacokinetics of Hydrochlorothiazide in Man. European Jour. of Clinical Pharmacology. Vol. 12, 297-303 (1977).
- 79 Beerman B, Groschinsky-Grind M. Clinical Pharmacokinetics of Diuretics. Clinical Pharmacokinetics 5:221-245 (1980).
- 80 Summary of Human Biopharmaceutics, BMS Accession Number 910059496, August 29, 1996.
- 81 The effects of age and gender on the pharmacokinetics of irbesartan in healthy subjects following a single 50 mg oral dose. CV131-006 November 7, 1995. BMS Document Control Number 910050699.
- 82 Lant, A. Diuretic Drugs; Progress in Clinical Pharmacology. Drugs 31 (Supp. 4): 40-55 (1986).
- 83 Single and Multiple Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Irbesartan In Subjects with Hepatic Cirrhosis Compared to Healthy Subjects. CV131-014 (4/25/95 #077).
- 84 Pharmacokinetics of SR47436 in Subjects with Renal Impairment Compared to Subjects with Normal Renal Function. CV131-011 (6/24/94 #036).
- 85 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. CV131-025 [High-Dose Study] (2/22/94 #023).
- 86 In-Vitro DNA Repair Assay on Rat Hepatocytes in Primary Culture. Study No. CEL662, Report No. RS0006920421/01.
- 87 In Vitro Gene Mutation Assay at the Locus HPRT in Chinese Hamster V79 Fibroblasts. Study No. 6GTG074/80, Report No. RS0006920422/01.
- 88 Test for Chromosome Aberrations by In Vitro Human Lymphocyte Metaphase Analysis. Study No. MAF007, Report No. RS0006930719/01.

LOGO

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

⁸⁹ Oncogenicity Study by Oral (Gavage) Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks. Study No. CAR016, Report No. RS000696716/01.

⁹⁰ Oncogenicity Study by Oral (Gavage) Administration to HanIbm Wistar Rats for 104 Weeks. Study No. CAR015, Report No. RS0006960715/01.

⁹¹ Ames Test - Reverse Mutation Assay on Salmonella Typhimurium Study No. CEL497, Report No. RS0006910319/01.

⁹² Ames Test - Reverse Mutation Assay on Salmonella Typhimurium Study No. CEL663, Report No. RS0006920416/01.

⁹³ In-Vitro Repair Assay on Rat Hepatocytes in Primary Culture. Study No. CEL476, Report No. RA860900903/CB1.

⁹⁴ Reproductive Function and Fertility Study in the Rat (Segment I). Study No. FER234, Report No. RS0006940905/01.

⁹⁵ Peri and Post Natal Development Study in the Rat. (Segment III). Study No. DPN235, Report No. RS0006940425/01.

⁹⁶ Preliminary segment I and III study in the rat. Study No. FER230, Report No. RS0006930625/02.

⁹⁷ Safety-evaluation-report- Irbesartan including combination and rhabdomyolysis/creatine phosphokinase increase, El-Yacine Kherbachi, 01-Mar-2022.

SANOFI, Irbesartan+HCTZ_CCDS v19_LRC09Feb2023