DISPOSICIÓN N° 4784

BUENOS AIRES,

04 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005223-14-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada COAPROVEL 150/12,5 – 300/12,5 – 300/25 / IRBESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150/12,5: IRBESARTAN 150 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; 300/12,5: IRBESARTAN 300 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; 300/25: IRBESARTAN 300 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; aprobada por Certificado Nº 48.233.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular ANMAT N° 004/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 136 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada COAPROVEL 150/12,5 – 300/12,5 – 300/25 / IRBESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150/12,5: IRBESARTAN 150 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; 300/12,5: IRBESARTAN 300 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; 300/25: IRBESARTAN 300 mg –

HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg, aprobada por Certificado Nº 48.233 y Disposición Nº 6247/08, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 67 a 81, 83 a 97 y 99 a 113, para los prospectos y de fojas 115 a 120, 122 a 127 y 129 a 134, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6247/08 los prospectos autorizados por las fojas 67 a 81 y la información para el paciente autorizadas por las fojas 115 a 120, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.233 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-005223-14-2

DISPOSICIÓN Nº 4784

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....4..7..8..4. a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.233 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: COAPROVEL 150/12,5 – 300/12,5 – 300/25 / IRBESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150/12,5: IRBESARTAN 150 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; 300/12,5: IRBESARTAN 300 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; 300/25: IRBESARTAN 300 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6247/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-020620-08-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2567/13.-	Prospectos de fs. 67 a 81, 83 a 97 y 99 a 113, corresponde desglosar de fs. 67 a 81. Información para el paciente de fs. 115 a 120, 122 a 127 y 129 a 134, corresponde desglosar de fs. 115 a 120.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 48.233 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 04 JUL 2014 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-005223-14-2

DISPOSICIÓN Nº 4784

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Js

SANOFI

67

4784

Proyecto de PROSPECTO DE PRESCRIPCION

CoAPROVEL® 150/12,5 – 300/12,5 – 300/25
IRBESARTÁN - HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos recubiertos – vía oral

VENTA BAJO RECETA — Industria Francesa

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:	**150 /12,5 mg**	**300/12,5 mg**
Irbesartán	150,0 mg	300,0 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg	12,5 mg
Excipientes:		
Lactosa monohidrato	38,5 mg	89,5 mg
Hipromelosa	5,0 mg	10,0 mg
Croscarmelosa sódica	12,0 mg	24,0 mg
Dióxido de silicio colidal	2,5 mg	5,0 mg
Celulosa microcristalina	27,0 mg	54,0 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg	5,0 mg
Opadry II rosa 32F24503 (x)	10,0 mg	20,0 mg
Cera carnauba	trazas	trazas
Agua purificada	c.s	c.s.

(x) Opadry II rosa 32F24503 (lactosa monohidrato; hypromellosa, dióxido de titanio; óxidos de hierro amarillo y rojo, macrogol 3000)

Cada comprimido recubierto contiene:	***300/25 mg***
Irbesartán	300,0 mg
Hidroclorotiazida	25,0 mg
Excipientes:	
Lactosa monohidrato	53,3 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	90,0 mg
Croscarmelosa sódica	30,0 mg
Celulosa microcristalina	90,0 mg
Oxido de hierro rojo	0,6 mg
Oxido de hierro amarillo	0,6 mg
Dióxido de silicio coloidal hidratado	4,5 mg
Estearato de magnesio	6,0 mg
Opadry® rosa	21,0 mg
Cera Carnauba	0,06 mg
Agua purificada	c.s.

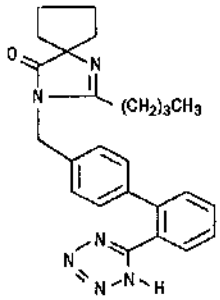
sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

DESCRIPCIÓN

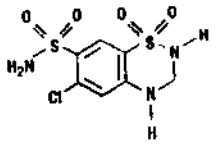
CoAPROVEL® (irbesartán-hidroclorotiazida) Comprimidos es una combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Sub-tipo AT_1), el irbesartán, y un diurético tiazídico, la hidroclorotiazida (HCTZ).

El irbesartán es un compuesto no péptido. Su fórmula química es 2-butil-3-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ilfenil) bencil]-1,3-diazaspiro [4,4] no-1-en-4-ona. Su fórmula empírica es $C_{25}H_{28}N_6O$ y su fórmula estructural es la siguiente:



El irbesartán es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino. Su peso molecular es 428,5. Es un compuesto no polar con un coeficiente de partición (octanol/agua) de 10,1 a un pH de 7,4. El irbesartán es levemente soluble en alcohol y en cloruro de metileno y prácticamente insoluble en agua.

La fórmula química de la hidroclorotiazida es 6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-1, 2, 4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1 -dióxido. Su fórmula empírica es $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ y su fórmula estructural es la siguiente:



La hidroclorotiazida es un polvo cristalino de color blanco o prácticamente blanco. Su peso molecular es 297,7. La hidroclorotiazida es levemente soluble en agua y totalmente soluble en soluciones de hidróxido de sodio.

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo.

Código ATC: C09DA04

INDICACIONES Y USOS:

CoAPROVEL® (irbesartán-hidroclorotiazida) comprimidos está indicado para tratamiento de la hipertensión.

Puede ser utilizado en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con una monoterapia y como tratamiento inicial en pacientes con probabilidades de necesitar múltiples drogas para alcanzar sus objetivos relacionados con la presión arterial.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Monoterapia con irbesartán

Se analizaron los efectos antihipertensivos de irbesartán en siete (7) importantes estudios con control de placebo de 8 a 12 semanas de duración realizados con pacientes con presiones diastólicas basales de 95 mmHg a 110 mmHg. En estos ensayos se incluyeron dosis entre 1mg y 900 mg a fin de explorar la totalidad del rango de dosis de irbesartán. Estos estudios permitieron comparar regímenes de 150 mg/día administrados una o dos veces al día, analizar comparativamente los efectos pico y valle y la respuesta en función del sexo, la edad y la raza. En dos de los siete ensayos con control de placebo antes descriptos

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica
Directora Técnica

y en otros dos ensayos con control de placebo se examinaron los efectos antihipertensivos de una combinación de irbesartán e hidroclorotiazida.
En los siete (7) estudios sobre irbesartán como monoterapia se incluyó un total de 1915 pacientes que recibieron irbesartán (1 mg - 900 mg) y 611 pacientes que recibieron placebo. Dosis de 150 mg - 300 mg de irbesartán administradas una vez al día permitieron obtener reducciones de la presión arterial sistólica y diastólica en el valle (24 horas después de administrar la dosis) al cabo de 6-12 semanas de tratamiento, en comparación con el placebo, de casi 8mmHg-10mmHg/5mmHg-6mmHg y 8mmHg-12mmHg/5mmHg-8 mmHg, respectivamente. No se observó un incremento de los efectos a dosis superiores a 300 mg. En las Figuras 3 y 4 se observa la relación dosis-respuesta respecto de los efectos sobre la presión sistólica y diastólica.

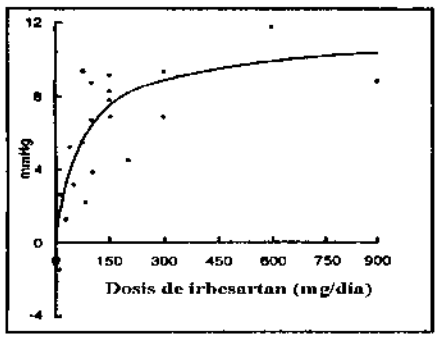


Figura 3. Reducción con placebo en el punto de depresión de la PA sistólica en posición sentada; análisis integrado

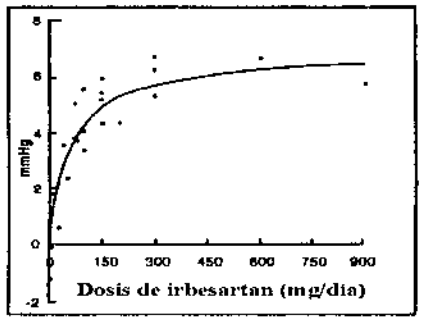


Figura 4. Reducción con placebo en el punto de depresión de la PA diastólica en posición sentada; análisis integrado

La administración de dosis terapéuticas de irbesartán 1 vez al día provocó efectos pico entre las 3 y 6 horas y, en un estudio de monitoreo ambulatorio de la presión arterial, aproximadamente a las 14 horas. Este efecto se observó con dosis administradas tanto 1 como 2 veces al día. La relación valle/pico correspondiente a la respuesta sistólica y diastólica generalmente fue del 60% al 70%. En un estudio de monitoreo ambulatorio continuo de la presión arterial, dosis de 150 mg administradas una vez al día brindaron respuestas de valle y medias en 24 horas similares a las que se observaron en los pacientes que recibieron la misma dosis total administrada 2 veces al día.
Los subgrupos de pacientes en los que se analizaron la edad, el sexo y la raza demostraron que hombres y mujeres así como pacientes mayores y menores de 65 años tuvieron en general una respuesta similar. El irbesartán resultó efectivo para reducir la presión arterial independientemente de la raza, aunque el efecto fue levemente menor en pacientes de raza negra (en general se trata de una población con bajo nivel de renina). Los pacientes de raza negra característicamente responden mejor con el agregado de una pequeña dosis de diurético (por ejemplo, 12,5 mg de hidroclorotiazida).
El efecto del irbesartán se comienza a observar después de administrar la primera dosis y se acerca al máximo efecto observado al cabo de 2 semanas. Al término de una exposición a la droga de 8 semanas de duración, aproximadamente 2/3 del efecto antihipertensivo aún podía observarse una semana después de la última dosis. No se observaron casos de efecto rebote de la hipertensión. Esencialmente no se registraron cambios en la frecuencia cardíaca promedio en los pacientes tratados con irbesartán en los estudios controlados.

Irbesartán-Hidroclorotiazida
Los efectos antihipertensivos de CoAPROVEL® (irbesartán-hidroclorotiazida) Comprimidos fueron analizados en 4 estudios controlados por placebo con pacientes con hipertensión entre leve y moderada [presión arterial (PA) diastólica media en posición sentada entre 90 mmHg y 110 mmHg], un estudio con pacientes con hipertensión moderada [PA sistólica media en posición sentada entre 160 mmHg ó 179 mmHg o PA diastólica en posición sentada entre 100 mmHg y 109 mmHg) y un estudio con pacientes con hipertensión grave (PA diastólica media en posición sentada ≥110 mmHg) de entre 8 y 12 semanas de duración. En estos ensayos participaron 3149 pacientes randomizados con dosis fijas de irbesartán (37,5 mg a 300 mg) e hidroclorotiazida administrada en forma concomitante (6,25 mg a 25 mg).

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - Apoderada
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

El Estudio I fue un estudio factorial en el que se compararon todas las combinaciones de irbesartán (37,5 mg, 100 mg y 300 mg o placebo) e hidroclorotiazida (6,25 mg, 12,5 mg y 25 mg o placebo).
El Estudio II efectuó una comparación entre las combinaciones de irbesartán-hidroclorotiazida de 75 mg /12,5 mg y 150 mg /12,5 mg, sus componentes individuales y el placebo.
El Estudio III investigó las respuestas de presión arterial ambulatoria a irbesartán-hidroclorotiazida (75 mg /12,5 mg y 150 mg /12,5 mg) y placebo después de 8 semanas de tratamiento.
El estudio IV investigó los efectos de la incorporación de irbesartán (75 mg ó 150 mg) en pacientes no controlados (PA diastólica en posición sentada de 93 mmHg -120 mmHg) con el tratamiento de hidroclorotiazida (25 mg) únicamente. En los estudios I a III, la incorporación de 150 mg a 300 mg de irbesartán a las dosis de 6,25 mg, 12,5 mg ó 25 mg de hidroclorotiazida produjo disminuciones adicionales de la presión arterial de 8 mmHg -10 mmHg/3 mmHg -6 mmHg en el valle relacionado con la dosis. Estas disminuciones fueron similares a las obtenidas con la misma dosis de irbesartán como monoterapia. El agregado de hidroclorotiazida al irbesartán produjo una disminución adicional de la presión arterial de 5 mmHg -6 mmHg /2mmHg -3 mmHg (12,5 mg) y 7 mmHg -11mmHg /4 mmHg -5 mmHg (25 mg) relacionada con la dosis en el valle (24 horas después de la administración de la dosis). Estas disminuciones también fueron similares a los efectos obtenidos con hidroclorotiazida únicamente. Las dosis de 150 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida, 300 mg de irbesartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida ó 300 mg de irbesartán y 25 mg de hidroclorotiazida administradas una vez por día produjeron reducciones medias de la presión arterial en el valle (24 horas después de la administración de la dosis) ajustadas con placebo de entre 13 mmHg – 15 mmHg /7 mmHg – 9 mmHg, 14 mmHg /9 mmHg – 12 mmHg y 19 mmHg – 21 mmHg /11 mmHg – 12 mmHg, respectivamente. Los efectos pico se registraron entre las 3 y las 6 horas, con respuesta de valle a pico >65%.
En el estudio IV, la incorporación de irbesartán (75 mg -100 mg) produjo un efecto de adición (sistólica/diastólica) en el valle (24 horas después de la administración) de 11/7 mmHg.

Tratamiento inicial
Los estudios V y VI no contaban con grupo con placebo, por lo que no todos los efectos a continuación son atribuibles a irbesartán o HCTZ.
El estudio V se realizó en pacientes con una presión arterial media de 162 mmHg /98 mmHg a nivel basal, y comparó el cambio experimentado entre el nivel basal y las 8 semanas entre los grupos que recibieron la combinación (irbesartán y HCTZ 150 mg /12,5 mg), irbesartán (150 mg) y HCTZ (12,5 mg). Estos regímenes iniciales del estudio se aumentaron a las 2 semanas a 300 mg /25 mg de CoAPROVEL®, 300 mg de irbesartán o 25 mg de HCTZ, respectivamente.
A las ocho semanas, las reducciones medias de la PA diastólica y la PA sistólica en posición sentada en el valle respecto del nivel basal fueron de 14,6 mmHg y 27,1 mmHg para los pacientes tratados con CoAPROVEL®, 11,6 mmHg y 22,1 mmHg para los pacientes tratados con irbesartán; y 7,3 mmHg y 15,7 mmHg para los pacientes tratados con HCTZ. En los pacientes tratados con CoAPROVEL®, el cambio medio respecto del nivel basal en la PA diastólica media en posición sentada fue 3,0 mmHg más baja (p=0,0013) y el cambio medio respecto del nivel basal en la PA sistólica en posición sentada fue 5,0 mmHg más baja (p=0,0016) en comparación con los pacientes tratados con irbesartán; y 7,4 mmHg más baja (p<0,0001) y 11,3 mmHg más baja (p<0001) en comparación con los pacientes tratados con HCTZ, respectivamente. Las tasas de suspensión del tratamiento fueron de 3,8% con irbesartán, 4,8% con HCTZ y 6,7% con CoAPROVEL®.
El estudio VI se realizó con pacientes con una presión arterial media de 172 mmHg /113 mmHg a nivel basal y comparó el punto de depresión de la PA diastólica en posición sentada a las 5 semanas entre el grupo que recibió la combinación (150 mg /12,5 mg de irbesartán y HCTZ) y el grupo que recibió irbesartán (150 mg). Estos regímenes iniciales del estudio se aumentaron en la semana 1 a 300 mg /25 mg de CoAPROVEL® ó 300 mg de irbesartán, respectivamente.
A las 5 semanas, las reducciones medias de PA diastólica y sistólica en posición sentada en el punto de depresión desde nivel basal fueron de 24,0 mmHg y 30,8 mmHg para los pacientes tratados con CoAPROVEL® y 19,3 mmHg y 21,1 mmHg para los pacientes tratados con irbesartán, respectivamente. La PA diastólica media en posición sentada fue 4,7 mmHg más baja (p<0,0001) y la PA sistólica en posición sentada fue 9,7 mmHg más baja (p<0,0001) en el grupo tratado con CoAPROVEL® que en el grupo tratado con irbesartán. Los pacientes tratados con CoAPROVEL® lograron controlar la presión

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.056
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

arterial con mayor rapidez, con niveles de PA diastólica y sistólica en posición sentada considerablemente menores y un mayor control de la presión arterial en cada evaluación (semana 1, semana 3, semana 5 y semana 7). Los máximos efectos se observaron en la semana 7.
Las tasas de suspensión del tratamiento fueron de 2,2% con irbesartán y 2,1% con CoAPROVEL®.
En los estudios I-VI no se observó una diferencia de respuesta entre hombres y mujeres o en pacientes mayores o menores de 65 años de edad. Los pacientes de raza negra tuvieron una respuesta mayor a la hidroclorotiazida que los pacientes de otras razas, y una menor respuesta al **irbesartán**. La respuesta general a la combinación fue similar entre los pacientes negros y los de otras razas.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES
Mecanismo de acción
Irbesartán
La angiotensina II es un potente vasoconstrictor formado a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por medio de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA, quininasa II). La angiotensina II es el principal agente presor del sistema renina-angiotensina (SRA) , estimula la síntesis de la aldosterona, la secreción de la corteza adrenal, la contracción cardíaca, la reabsorción renal de sodio, la actividad del sistema nervioso simpático y el crecimiento de las células del músculo liso. El Irbesartán bloquea los efectos vasoconstrictores y la secreción de aldosterona de la angiotensina II mediante la fijación selectiva a los receptores AT_1 de la angiotensina II. Existen también receptores AT_2 en muchos tejidos pero carecen de intervención en la homeostasis cardiovascular.
El irbesartán es un antagonista específico y competitivo de los receptores AT_1 con una mayor afinidad (superior a 8.500 veces) por el receptor AT_1 que por el receptor AT_2 y carece de actividad agonista.
El bloqueo del receptor AT_1 elimina el *feedback* negativo de la angiotensina II sobre la secreción de renina pero el incremento resultante de la actividad de la renina plasmática y de la angiotensina II circulante no son suficientes para superar los efectos de irbesartán sobre la presión arterial.
El irbesartán no inhibe a la ECA ni a la renina como así tampoco afecta otros receptores de hormonas o canales de iones que participan en la regulación cardiovascular de la presión arterial y de la homeostasis del sodio. Como el irbesartán no inhibe la ECA, tampoco afecta la respuesta a la bradiquinina aunque se desconoce si este hecho posee relevancia clínica.
Hidroclorotiazida
La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. Las tiazidas afectan los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrolitos, aumentando de manera directa la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. Indirectamente, la acción diurética de la hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, con el consecuente aumento en la actividad de la renina plasmática, en la secreción de aldosterona y en la pérdida de potasio urinario y la consecuente disminución del potasio en suero. El enlace renina-aldosterona es mediado por la angiotensina II de modo que la coadministración de un antagonista del receptor de la angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada a este tipo de diuréticos.
El mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas no está completamente comprendido.

FARMACODINAMIA
Irbesartán
En personas sanas, dosis únicas de irbesartán de hasta 300 mg administradas por vía oral produjeron una inhibición dependiente de la dosis del efecto presor de las infusiones de angiotensina II. La inhibición fue completa (100%) 4 horas después de la administración de dosis orales de 150 mg ó 300 mg y se mantuvo una inhibición parcial durante 24 horas (60% y 40% a dosis de 300 mg y 150 mg, respectivamente).
En pacientes hipertensos, la inhibición del receptor de la angiotensina II después de la administración crónica de irbesartán produce un incremento de 1,5 a 2 veces la concentración plasmática de angiotensina II y un incremento de 2 a 3 veces los niveles plasmáticos de renina. La concentración plasmática de aldosterona generalmente decae después de la administración de irbesartán aunque el nivel de potasio en suero no se ve significativamente afectado con la administración de la dosis recomendada.
En pacientes hipertensos, dosis de irbesartán administradas por vía oral en forma crónica (hasta 300 mg) no tuvieron efecto alguno sobre la velocidad de la filtración glomerular, sobre el flujo plasmático renal o la fracción de filtración. En estudios de dosis múltiples realizados con pacientes hipertensos, no se

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

observaron efectos clínicos de significación sobre la concentración de triglicéridos en ayunas, el colesterol total, el colesterol HDL o la glucosa en ayunas. No se observaron efectos sobre el ácido úrico en suero durante la administración crónica por vía oral así como tampoco efectos uricosúricos.

Hidroclorotiazida

La diuresis comienza al cabo de 2 horas de la administración de hidroclorotiazida por vía oral, alcanza el nivel pico aproximadamente a las 4 horas y se mantiene durante 6 a 12 horas.

FARMACOCINÉTICA

Irbesartán

El irbesartán es una droga de administración oral que no requiere biotransformarse para lograr actividad. La absorción oral de irbesartán es rápida y completa con una biodisponibilidad absoluta promedio del 60 % al 80%. Luego de la administración oral de irbesartán, la concentración plasmática pico se alcanza entre 1,5 y 2 horas después de administrar la dosis. La ingesta de alimentos no afecta su biodisponibilidad.

El irbesartán presenta una farmacocinética lineal a lo largo de todo el rango de dosis terapéuticas.

La vida media de eliminación terminal de irbesartán alcanzó entre 11 y 15 horas. Las concentraciones de estado estable se alcanzan al cabo de 3 días. Después de la administración reiterada de dosis una vez al día se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (<20%).

Hidroclorotiazida

Luego de realizar un control de los niveles en plasma durante por lo menos 24 horas, se observó que la vida media plasmática osciló entre 5,6 y 14,8 horas.

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

Irbesartán

El irbesartán se metaboliza a través de la oxidación y conjugación de glucurónido. Después de la administración por vía oral o intravenosa de irbesartán marcado C^{14}, más del 80% de la radiactividad plasmática circulante es atribuible al irbesartán sin modificar. El principal metabolito circulante es el conjugado de glucurónido de irbesartán inactivo (aproximadamente 6%). Los restantes metabolitos oxidativos no se suman de manera apreciable a la actividad farmacológica de irbesartán.

El irbesartán y sus metabolitos se excretan tanto por la vía biliar como renal. Después de la administración por vía oral o intravenosa de irbesartán marcado C^{14}, cerca del 20% de la radiactividad se recupera en la orina y el resto en las heces en forma de irbesartán o glucurónido de irbesartán.

Los estudios *in vitro* sobre la oxidación de irbesartán por parte de las isoenzimas del citocromo P450 indicaron que la oxidación de irbesartán se debió principalmente a la 2C9; el metabolismo de la 3A4 fue insignificante. El irbesartán no fue metabolizado por las isoenzimas comúnmente asociadas al metabolismo de las drogas así como tampoco produjo una inducción o inhibición sustancial de las mismas (1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1). No se observaron inducción ni inhibición de 3A4.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no se metaboliza, pero se elimina rápidamente por vía renal. Por lo menos 61% de la dosis oral es eliminada sin modificar dentro de las 24 horas posteriores a su administración.

DISTRIBUCIÓN

Irbesartán

El irbesartán se fija en un 90% a las proteínas séricas (principalmente a la albúmina y a la glicoproteína ácida α_1) con una despreciable fijación a los componentes celulares de la sangre. El volumen de distribución promedio es de 53-93 litros. El clearence plasmático y renal total es del orden de 157 ml/min - 176 ml/min y 3,0 ml/min -3,5 ml/min., respectivamente. No se observó acumulación de irbesartán clínicamente significativa con la administración de dosis reiteradas.

Los estudios realizados con animales indican que irbesartán marcado radiactivamente atraviesa débilmente la barrera hematoencefálica y la placenta. El irbesartán se excreta en la leche de ratas en período de lactancia.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria pero no la hematoencefálica y se excreta en la leche materna.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes pediátricos: No se ha investigado la farmacocinética de irbesartán-hidroclorotiazida en pacientes menores de 18 años de edad.

Género: No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el género en voluntarios sanos de edad avanzada (edad 65-80 años) o en jóvenes (edad 18-40 años). En los estudios realizados con pacientes hipertensos no se registraron diferencias en la vida media o en la acumulación atribuibles al sexo aunque sí se detectaron concentraciones plasmáticas de irbesartán levemente mayores en las pacientes de sexo femenino (11-44%). No se requiere ajustar la dosis en función del género.

Pacientes geriátricos: En pacientes de edad avanzada (edad 65-80 años), la vida media de eliminación de irbesartán no sufrió modificaciones significativas, pero los valores de AUC y $C_{máx}$ fueron aproximadamente un 20% a 50% mayores que los que se observaron en pacientes más jóvenes (edad 18-40 años). No se requiere ajustar la dosis en función de la edad del paciente.

Raza: En voluntarios sanos de raza negra, los valores de AUC correspondientes a irbesartán fueron aproximadamente un 25% mayores que los que se observaron en la población de raza blanca aunque no se registraron diferencias en los valores de $C_{máx.}$

Insuficiencia renal: La farmacocinética de irbesartán no sufrió alteraciones en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes sometidos a hemodiálisis. El irbesartán no se elimina por medio de la hemodiálisis. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de grado leve a severo a menos que el paciente con insuficiencia renal también tenga depleción de volumen. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Insuficiencia hepática: La farmacocinética del irbesartán después de la administración reiterada por vía oral no se vio significativamente modificada en los pacientes con cirrosis hepática de grado leve a moderado. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Consideraciones generales

En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con la monoterapia de irbesartán 300 mg, puede ser administrado CoAPROVEL® una vez al día, con o sin comida.

CoAPROVEL® 150/12,5 mg se puede comenzar a administrar a pacientes que no estén adecuadamente controlados con monoterapia de hidroclorotiazida o irbesartán 150 mg. En los pacientes que no respondan adecuadamente a CoAPROVEL® 150/12,5 mg puede incrementarse la dosis de CoAPROVEL® a 300/12,5 mg. Dosis superiores a 300 mg de irbesartán/25 mg de hidroclorotiazida no están recomendadas. Si la presión sanguínea no es adecuadamente controlada con CoAPROVEL solo, otro antihipertensivo (agentes bloqueantes β adrenérgicos, agentes bloqueantes de los canales de calcio de larga duración) puede ser añadido a la terapia.

Tratamiento inicial

La dosis inicial usual de CoAPROVEL® es 150/12,5 mg una vez por día. La dosis puede aumentarse después de entre 1 y 2 semanas de tratamiento hasta un máximo de un comprimido de 300/25 mg una vez por día según sea necesario para controlar la presión arterial (ver **ESTUDIOS CLINICOS**). CoAPROVEL® no está recomendado como tratamiento inicial con depleción de volumen intravascular (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

CONTRAINDICACIONES

CoAPROVEL® está contraindicado en los siguientes casos: pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes del producto o drogas derivadas de la sulfonamida (como por ej. Tiazidas), en el segundo y tercer trimestre del embarazo, durante la lactancia y en pacientes con anuria (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

No coadministrar aliskiren con CoAPROVEL® a pacientes con diabetes o con insuficiencia renal moderada a severa (IFG< 60 ml/min/1,73m^2) [ver Interacciones medicamentosas].

No coadministrar CoAPROVEL® con Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) en pacientes con nefropatía diabética.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

TOXICIDAD FETAL:

- Una vez detectado el embarazo, se debe suspender el uso de CoAPROVEL® lo antes posible. (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesión y muerte del feto en desarrollo. (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Toxicidad fetal Categoría D de embarazo

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal, y aumenta la morbilidad y la mortalidad fetal y neonatal. Ni bien se detecte el embarazo se deberá suspender la administración de CoAPROVEL® lo antes posible.

Las tiazidas atraviesan la placenta, y el uso de tiazidas durante el embarazo se asocia con un riesgo de ictericia y trombocitopenia fetal o neonatal, y posiblemente otras reacciones adversas que se han observado en adultos.

Hipotensión en los pacientes con depleción de volumen o de sal

Raramente se observó una excesiva reducción de la presión arterial en pacientes con hipertensión sin complicaciones tratados con CoAPROVEL®. El inicio de la terapia antihipertensiva puede provocar hipotensión sintomática en pacientes con depleción de volumen intravascular o de sodio. La depleción de volumen debe corregirse antes de la administración del tratamiento antihipertensivo. Las tiazidas pueden potenciar la acción de otros medicamentos antihipertensivos.

Reacciones de Hipersensibilidad

Hidroclorotiazida

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergias o asma bronquial, pero serán más probables en aquellos que tengan antecedentes.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha informado que los diuréticos tiazídicos provocan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Desequilibrios metabólicos y electrolíticos

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden causar desbalances de fluídos o de electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Aunque la hipopotasemia puede presentarse cuando las tiazidas diuréticas son utilizadas solas, especialmente a dosis altas, la terapia concurrente con irbesartán reduce la frecuencia de hipopotasemia inducida por diuréticos. El déficit de cloro es generalmente medio y usualmente no requiere tratamiento. La excreción de calcio es disminuída por las tiazidas, las cuales pueden causar una pequeña e intermitente elevación del calcio sérico. Una hipercalcemia marcada sugiere la posibilidad de hiperparatiroidismo. Las tiazidas deben discontinuarse hasta tanto se evalúe la función paratiroidea. Las tiazidas han demostrado incrementar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede resultar en hipomagnesemia.

Puede ocurrir hiperuricemia y precipitarse un ataque agudo de gota en ciertos pacientes que reciben terapia con tiazidas. Los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos pueden estar incrementados y puede manifestarse una diabetes mellitus latente durante la administración de tiazidas. Se han asociado incrementos en los niveles de colesterol y triglicéridos con la terapia diurética de tiazidas; de todas maneras, ningún o mínimos efectos han sido reportados a dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida contenida en CoAPROVEL®. Pueden ser necesarios monitoreo de los parámetros de laboratorio en pacientes con riesgo de desequilibrios metabólicos o electrolíticos.

Deterioro de la función hepática

CoAPROVEL® debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o que padezcan una enfermedad hepática progresiva dado que una mínima alteración del equilibrio de líquidos y de electrolitos puede provocar un coma hepático.

Deterioro de la función renal

CoAPROVEL® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades renales graves (Clearance de creatinina $\geq$ 30ml/min). En estos casos, las tiazidas precipitan la azoemia.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canton
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario
La sulfonamida o los fármacos derivados de sulfonamida, tales como la hidroclorotiazida, pueden causar una reacción idiosincrática, que resulta en miopía transitoria y glaucoma de ángulo cerrado agudo. Se han informado casos de glaucoma de ángulo cerrado agudo con hidroclorotiazida. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o dolor ocular, y generalmente se producen entre horas y semanas luego del inicio del fármaco. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en suspender el fármaco lo más rápido posible. Puede ser necesario considerar un tratamiento médico o quirúrgico inmediato si no se logra controlar la presión intraocular. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma de ángulo cerrado agudo pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona SRAA
El bloqueo dual del SRAA con CoAPROVEL®, inhibidores de la ECA o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal. Monitorear estrechamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes que reciben CoAPROVEL® y otros agentes que afectan el SRAA.
No coadministrar aliskiren con CoAPROVEL® a pacientes con diabetes mellitus. Evitar el uso de aliskiren con CoAPROVEL® en pacientes con deterioro renal (IFG <60 ml/min/1,73m^2).
El uso de CoAPROVEL® en combinación con IECAs está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética (*Ver Contraindicaciones*).

General
Debido a la inhibición del SRAA, pueden preverse cambios en la función renal en individuos susceptibles durante la terapia con CoAPROVEL®. En pacientes cuya función renal dependa de la actividad del SRAA (como los pacientes con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones, o pacientes con falla cardíaca congestiva severa), el tratamiento con medicamentos que afectan este sistema ha sido asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con falla renal aguda y/o muerte. La posibilidad de que ocurra un efecto similar con el uso de un antagonista de los receptores de angiotensina II, incluyendo CoAPROVEL®, no puede ser excluída.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Basado en datos in vitro, no debería esperarse que ocurran interacciones entre irbesartán y drogas cuyo metabolismo es dependiente de las isoenzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 del citocromo P450. El irbesartán es metabolizado primariamente por el CYP2C9; de todas maneras, durante los estudios de interacción clínica, no se observaron interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas cuando el irbesartán fue administrado con warfarina (droga metabolizada por el CYP2C9).
El irbesartán no afecta la farmacocinética de la digoxina ni la simvastatina. La faramcocinética de irbesartán no es afectada por la coadminstración de nifedipina o hidroclorotiazida.
La combinación de CoAPROVEL® con medicamentos que contienen aliskieren está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a severa (IFG < 60 ml/min/1,73m^2) y no está recomendada en otros pacientes.
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs): el uso de CoAPROVEL® con IECAs está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética y no está recomendado en otros pacientes.
Basado en la experiencia de uso de otras drogas que afectan el Sistema Renina Angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sales sustitutas que contienen potasio con irbesartán puede producir aumento sérico de potasio. La terapia concurrente con hidroclorotiazida puede reducir la frecuencia de este efecto.
Agentes antiinflamatorios no esteroides (AINEs) incluyendo los Inhibidores de la Ciclooxigenasa-2 (Inhibidores de la COX-2): en pacientes ancianos, con depleción de volumen (incluyendo los que tiene una terapia diurética), o con la función renal comprometida, la coadministración de AINEs, inclusive los Inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II incluso irbesartán, puede resultar en un deterioro de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Se debe monitorear periódicamente la función renal en pacientes que

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 13.956
Directora Técnica

reciben irbesartán y AINEs.El efecto antihipertensivos de los antagonistas del receptor de angiotensina II, incluso irbesartán, puede ser atenuado por AINEs, incluyendo los Inhibidores selectivos de la COX-2.
Alcohol, barbituratos y narcóticos: puede producirse potenciación de la hipotensión ortostática inducida por diuréticos tiazídicos.
Drogas antidiabéticas (insulina y agentes orales): las tiazidas pueden elevar el nivel de glucosa en sangre, por lo tanto puede ser necesario ajuste de la dosis del agente antidiabético.
Agentes anitgotosos: pueden ser necesarios ajustes en la dosis de los medicamentos antigotosos dado que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel de ácido úrico en sangre.
Glicósidos cardíacos (como la digoxina) y otras drogas antiarrítmicas (como el sotalol): la hipopotasemia inducida por diuréticos puede acentuar la arritmia cardíaca.
Sales de calcio: los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución en la excreción. Si se prescribe calcio o alguna droga ahorradora de calcio (como la terapia con Vitamina D), se debe monitorear el nivel sérico de calcio y ajustar la dosis de calcio consecuentemente.
Resina de Colestiramina y Colestipol HCl: pueden demorar o disminuir la absorción de hidroclorotiazida. CoAPROVEL® debe administrarse al menos 1 hora antes o 4 horas después de estas medicaciones.
Litio: los agentes duréticos reducen el clearance renal de litio e incrementan el riesgo de toxicidad por litio. La coadminstración con CoAPROVEL® debería ser hecha con precaución y se recomienda monitorear frecuentemente el nivel sérico de litio.
Inhibidores de la síntesis endógena de prostaglandinas (como los AINEs): en algunos pacientes, estos medicamentos pueden reducir el efecto de los diuréticos tiazídicos..
Otras medicaciones diuréticos y antihipertensivas: el componente tiazídico de CoAPROVEL® puede potenciar las acciones de otras drogas antihipertensivas, especialmente las drogas bloqueantes adrenérgicas ganglionares o periféricas. La hidroclorotiazida puede interactuar con el diazóxido; debe moniotrearse la glucosa sanguínea, el nivel en sangre de ácido úrico y la presión sanguínea.
Drogas usadas en cirugía: el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes, preanestésicos y anestésicos utilizados en cirugía (como la tubocurarina) puede potenciarse con hidroclorotiazida; puede requerirse ajustes en la dosis. Los agentes preanestésicos y anestésicos deben administrarse en dosis disminuídas, y si el posible. Discontinuar la terapia con hidroclorotiazida una semana antes de la cirugía.
Carbamazepina: el uso concomitante de carbamazepina y hidroclorotiazida ha sido asociado con riesgo sintómáticos de hiponatremia. Debe monitorearse los electrolitos durante el uso concomitante. Si es posible, otra clase de diuréticos debe ser utilizada.

EMBARAZO
Cuando se detecte embarazo, CoAPROVEL® debe discontinuarse tan pronto sea posible (Ver Advertencias y Precauciones).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad
Irbesartán-Hidroclorotiazida
No se observaron evidencias de carcinogénesis cuando se administró la combinación de irbesartán-hidroclorotiazida.
La combinación de irbesartán-hidroclorotiazida no fue mutagénica en las pruebas *in vitro* estándar (prueba microbiana de Ames, y ensayo de mutación genética de células de mamíferos realizados con hamsters chinos). La combinación irbesartán-hidroclorotiazida tuvo resultados negativos en las pruebas de inducción de aberraciones cromosómicas (*in vitro* - ensayo de linfocitos humanos; *in vivo* - estudio de micronúcleo de ratones).
La combinación irbesartán-hidroclorotiazida no ha sido evaluada en estudios definitivos sobre fertilidad.
Irbesartán
No se observaron evidencias de carcinogénesis cuando se administró a dosis máximas de 500/1000 mg/kg/día (machos, hembras, respectivamente) en ratas y a dosis de 1000 mg/kg/día en ratones durante un plazo máximo de 2 años. Para las ratas macho y hembra, dosis de 500 mg/kg/día ofrecieron una exposición sistémica promedio a irbesartán ($AUC_{0\text{-}24\ horas}$ fijado más no fijado) cercana a 3-11 veces, respectivamente, la exposición sistémica promedio en seres humanos que recibieron la máxima dosis recomendada (MDR) de 300 mg de irbesartán/día, mientras que 1000 mg/kg/día (administrados

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

únicamente a las hembras) ofrecieron una exposición sistémica promedio aproximadamente 21 veces mayor que la informada para los seres humanos a la MDR. En los ratones macho y hembra, dosis de 1000 mg/kg/día ofrecieron una exposición a irbesartán cercana a 3-5 veces, respectivamente, la exposición de los seres humanos a 300 mg/día.
El irbesartán no demostró ser mutagénico en una batería de análisis *in vitro* (prueba microbiana de Ames, prueba de reparación del ADN de los hepatocitos de las ratas, ensayo de mutación genética de células de mamíferos V79). Irbesartán tuvo resultados negativos en varios análisis de inducción de aberraciones cromosómicas (*in vitro:* ensayo de linfocitos humanos; *in vivo:* estudio del micronúcleo de ratones).
El irbesartán no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o el apareamiento de ratas macho y hembra a dosis orales de ≤ 650 mg/kg/día, la máxima dosis que ofrece una exposición sistémica a irbesartán ($AUC_{0-24\ horas}$ fijado más no fijado) aproximadamente 5 veces mayor que la que se encuentra en seres humanos que reciben la MDR de 300 mg/día.
Hidroclorotiazida
De los estudios de alimentación de 2 años de duración realizados con ratones y ratas con el auspicio del Programa Nacional de Toxicología (PNT) no surgieron evidencias de potencial carcinogénico de la hidroclorotiazida en los ratones hembra (a dosis de hasta aproximadamente 600 mg/kg/día) ni en las ratas macho y hembra (a dosis de hasta aproximadamente 100 mg/kg/día). Sin embargo, el PNT halló evidencias equívocas de hepatocarcinogenicidad en los ratones macho.
La hidroclorotiazida no fue genotóxica *in vitro* en el ensayo de mutagénesis de Ames de cepas de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 y TA 1538 y en el Ensayo de Ovario de Hamsters Chinos (OHC) para determinar aberraciones cromosómicas, ni en los ensayos *in vivo* realizados con cromosomas de células germinales de ratones, con cromosomas de médula ósea de hamsters chinos y en el gen letal recesivo *Drosophila* relacionado con el género. Sólo se obtuvieron resultados positivos en los ensayos de intercambio de cromátidas hermanas de OHC (clastogenicidad) *in vitro* y de células de linfoma de ratones (mutagénesis) en los que se utilizaron concentraciones de hidroclorotiazida de 43 a 1300 µg/ml ni en el ensayo de no disyunción de *Aspergillus nidulans* a una concentración no especificada.
La hidroclorotiazida no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de ratones y ratas de ambos sexos en los estudios en los que se expuso a estas especies a dosis de hasta 100 mg/kg y 4 mg/kg en la dieta, respectivamente antes del apareamiento y a lo largo de la gestación.

Toxicología y/o farmacología en animales
Estudios de toxicología reproductiva
Cuando las ratas preñadas recibieron un tratamiento con irbesartán desde el día 0 hasta el día 20 de la gestación (dosis orales de 50, 180 y 650 mg/kg/día) se observaron aumentos de la incidencia de cavitación de la pelvis renal, hidrouréter y/o ausencia de las papilas renales en los fetos a dosis ≥ 50 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la máxima dosis recomendada para seres humanos [DMRH], 300 mg/día, en base a la superficie corporal). A dosis > 180 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la DMRH en base a la superficie corporal) se observó edema subcutáneo en los fetos. Como estas anomalías no se observaron en las ratas en las cuales la exposición a irbesartán (dosis orales de 50 mg/kg/día, 150 mg/kg/día y 450 mg/kg/día) se limitó a los días 6-15 de la gestación, parecen ser el reflejo de un efecto gestacional tardío del fármaco. En conejas preñadas, dosis orales de 30 mg de irbesartán/kg/día se asociaron a mortalidad materna y aborto. Las hembras sobrevivientes que recibieron esta dosis (alrededor de 1,5 veces la DMRH en base a la superficie corporal) tuvieron un leve incremento en las reabsorciones tempranas y la correspondiente disminución en la cantidad de fetos vivos. Se determinó que el irbesartán atraviesa la barrera placentaria en ratas y conejos.

LACTANCIA
Se desconoce si irbesartán se excreta en la leche materna, pero irbesartán y algunos metabolitos se secretan en concentraciones reducidas en la leche de las ratas en período de lactancia. Debido a los potenciales efectos adversos que podría provocar al niño lactante, se deberá decidir suspender la lactancia o bien CoAPROVEL® siempre teniendo como base la importancia de la droga para la madre.
Las tiazidas están presentes en la leche humana. Las tiazidas en altas dosis producen una diuresis intensa que puede inhibir la producción de leche. Debido a los potenciales efectos adversos para el

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

lactante, se deberá decidir suspender la lactancia o el tratamiento con CoAPROVEL®, teniendo en cuenta la importancia que tiene la droga para la madre.

POBLACIONES ESPECIALES

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

Generalmente no es necesario reducir la dosis en pacientes ancianos. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre pacientes mayores de 65 años y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia hepática

Generalmente no es necesario reducir la dosis en paciente con insuficiencia hepática media a moderada. Debido a la hidroclorotiazida, CoAPROVEL® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal

Generalmente no es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal media a moderada (clearance de creatinina > 30 ml/min). Sin embargo, debido a la hidroclorotiazida, CoAPROVEL® no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min).

Paciente con depleción de volumen intravascular

En pacientes con depleción severa de volumen o de sodio, como aquellos tratados con altas dosis de diuréticos, está condición debe ser corregida previamente a la administración de CoAPROVEL®.

REACCIONES ADVERSAS

Se utiliza la siguiente frecuencia CIOMS, cuando es aplicable: Muy común ≥ 10%; Común ≥ 1% y < 10%; Poco común ≥ 0,1% y < 1%; Rara ≥ 0,01% y < 0,1 %; Muy rara ≤ 0,01%; Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)

Experiencia en ensayos clínicos

La combinación de irbesartán e hidroclorotiazida ha sido evaluada en aproximadamente 2750 pacientes en estudios clíncos, incluyendo 1540 pacientes hipertensos tratados por mas de 6 meses y mas de 960 pacientes tratados por 1 año o mas. Los eventos adversos en pacientes que recibieron CoAPROVEL® fueron generalmente de intesidad media y transitorios sin relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no estuvo relacionada a la edad, género o raza.

En estudios clínicos controlados con placebo, incluyendo 898 pacientes tratados con irbesartán/HCTZ (la duración usual del tratamiento fue de 2 a 3 meses), discontinuaciones debido a cualquier evento adverso clínico o de laboratorio fue de 3,6% para pacientes tratados con irbesartán/HCTZ y 6,8% para pacientes tratados con placebo (p=0,023).

En estos ensayos clínicos doble ciego controlados, las reacciones adversas que se informaron con CoAPROVEL® ocurridas en ≥1% de los pacientes y con mayor frecuencia con la combinación de irbesartán-hidroclorotiazida que con el placebo, independientemente de la relación con el fármaco, fueron las siguientes:

Sistema corporal/Evento	Incidencia atribuída a la terapia Porcentaje (%) de pacientes			
	Irbesartán/HCTZ (n=898) (%)	Placebo (n=236) (%)	Irbesartán (n=400) (%)	HCTZ (n=380) (%)
Cuerpo en general				
Fatiga	4,9*	1,7	2,5	2,1
Debilidad	0,3	1,3	0,5	0,8
Cardiovasculares				
Edema	0,9	0,8	0,8	1,3
Dermatológicas				
Rash	0,7	0,8	0,3	1,1
Endócrinas				

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Gerente Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

Disfunción sexual	0,7	0	0,5	1,1
Gastrointestinales				
Boca seca	0,2	0,4	0,3	1,1
Náuseas / vómitos	1,8	0	1,0	0,8
Musculoesqueléticas				
Dolor musculoesquelético	0,6	0,8	0,3	1,3
Sistema nervioso				
Mareos	5,6	3,8	4,0	4,5
Dolor de cabeza	6,6	10,2	4,3	5,8
Renales / genitourinarias				
Anormalidades urinarias	1,4	0,8	0,3	0,3

*Diferencias estadísticas significativas entre grupos tratados con CoAPROVEL® y placebo (p=0,03).

Los siguientes efectos adversos se registraron con una frecuencia entre 0,5 % y <1% y con incidencia ligeramente incremientada en los pacientes tratados con irbesartán/HCTZ que en los pacientes del grupo placebo: diarrea, mareo (ortostático), enrojecimiento, cambios en la líbido, taquicardia, hinchazón de extremidades. Ninguno de estos eventos tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con irbesartán/HCTZ y placebo.,.

Los siguientes efectos adversos se registraron con una frecuencia entre 0,5 % y <1% y con incidencia ligeramente incremientada en los pacientes tratados con irbesartán que en los pacientes del grupo placebo: ECG anormales, prurito, dolor abdominal y debilidad de las extremidades. Ninguno de estos eventos tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con irbesartán y placebo.

Otros efectos adversos de interés clínico con frecuencia < 0,5% y con incidencia ligeramente incrementada en los pacientes tratados con irbesartán/HCTZ que en los pacientes tratados con placebo fue la hipotensión y síncope.

Tratamiento inicial

Los eventos adversos en la hipertensión moderada a severa descriptos debajo son similares a los descriptos en los estudios de hipertensión comentados previamente.

En un estudio de la hipertensión moderada (PA diastólica en posición sentada entre 90 mmHg y 110 mmHg), las clases e incidencias de efectos adversos informados sobre los pacientes tratados con CoAPROVEL® fueron similares al perfil de efectos adversos de los pacientes bajo monoterapia con irbesartán o HCTZ inicialmente. No se registraron síncopes en el grupo de tratamiento con CoAPROVEL® y se registró un episodio en el grupo de tratamiento con HCTZ.

Las incidencias de efectos adversos preespecificados en los tratamientos con CoAPROVEL®, irbesartán y HCTZ, respectivamente, fueron: 0,9%, 0% y 0% para hipotensión; 3,0%, 3,8% y 1,0% para mareos; 5,5%, 3,8% y 4,8% para cefalea; 1,2%, 0% y 1,0% para hiperpotasemia; y 0,9%, 0% y 0% para hipopotasemia.

Las tasas de suspensión debido a efectos adversos en los grupos tratados con CoAPROVEL®, irbesartán únicamente y HCTZ únicamente fueron de 6,7%, 3,8% y 4,8%, respectivamente.

En un estudio sobre hipertensión grave (PA diastólica en posición sentada ≥110 mmHg), el patrón general de efectos adversos informados durante las 7 semanas de seguimiento fue similar en los pacientes que recibieron CoAPROVEL® como tratamiento inicial y en los pacientes que recibieron irbesartán como tratamiento inicial. Las incidencias de efectos adversos preespecificados en los grupos tratados con CoAPROVEL® e irbesartán, respectivamente, fueron: 0% y 0% para síncopes, 0,6% y 0% para hipotensión, 3,6% y 4,0% para mareos; 4,3% y 6,6% para cefalea y 0,2%, 0% para hiperpotasemia, y 0,6% y 0,4% para hipopotasemia. Las tasas de suspensión del tratamiento debido a efectos adversos fueron 2,1% y 2,2%.

Experiencia durante la comercialización

Con posterioridad al lanzamiento del producto se han informado casos muy raros de reacciones de hipersensiblidad (urticaria y angioedema). Los siguientes han sido reportados durante la vigilancia post-marketing, de todas maneras no ha podido establecerse necesariamente una relación causal: vértigo, astenia, hiperpotasemia, ictericia, mialgia, pruebas de funcionalidad hepática aumentadas, hepatitis, e insuficiencia renal incluyendo casos de falla renal en pacientes con riesgo.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

Otros eventos adversos clínicos (independientemente de la relación con la droga) reportados con el uso de HCTZ sola incluyen: anorexia, gastritis, diarrea, constipación, ictericia (ictericia intrahepática colestásica), pancreatitis, sialadenitis, vértigo, parestesia, xantopsia, leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, reacciones de fotosensibilidad, fiebre, urticaria, angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), distress respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), reacciones anafilácticas, necrólisis epidérmica tóxica, hiperglucemia, glicosuria, hiperuricemia, desbalance electrolítico (incluyendo hiponatremia y hipopotasemia), disfunción renal, nefritis intersticial, espasmo muscular, debilidad, inquietud, visión borrosa transitoria.

Anormalidades de laboratorio
En los estudios clínicos controlados raramente se detectaron diferencias clínicamente significativas en los análisis de laboratorio relacionadas con la administración de CoAPROVEL® (irbesartán-hidroclorotiazida) comprimidos.

SOBREDOSIFICACION
Los signos y síntomas más comunes de la sobredosificación con HCTZ que se observaron en seres humanos son los que provoca la depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación a causa de la excesiva diuresis. Si también se administran digitálicos, la hipokalemia puede acentuar las arritmias cardíacas. No se ha establecido el grado de eliminación de la hidroclorotiazida por medio de la hemodiálisis.
Experiencia en adultos expuestos a dosis diarias de 900 mg durante 8 semanas no revelaron toxicidad.
No hay disponible información sobre el tratamiento de la sobredosis con CoAPROVEL®. El paciente debe ser estrictamente monitoreado, y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte, incluyendo reemplazo de fluídos y electrolitos. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavado gástrico. El irbesartán no es removido del cuerpo por hemodiálisis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

PRESENTACIONES
Envases con 14, 28, 56, 280 y 560 comprimidos siendo los dos últimos para uso hospitalario.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Salvo indicación expresa del médico no debería utilizarse ningún medicamento durante el embarazo y la lactancia

Puede constituir un riesgo para la salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por su médico sin consultarlo

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 48.233
Elaborado en **Sanofi Winthrop Industrie**, 1 rue de la Vierge, Ambares & Lagrave, 33565 Carbon Blanc Cedex, Francia.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

SANOFI

6784

Acondicionamiento primario y secundario: Bristol-Myers Squibb S de RL de CV: Calzada de Tlalpan N° 2996 Col. Ejido de Santa Ursula Coapa, 04870 Mexico, DF.
Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar Farmacéutica – Lic. En Industrias Bioquímico – Farmacéuticas

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel: (011) 4732 5000
www.sanofi.com.ar

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V10 CoAPROVEL_PI_sav008/Ene14 – Aprobado por Disposición N° .....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

SANOFI

Proyecto de texto para INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

115
478

CoAprovel® 150/12,5 – 300/12,5 – 300/25
IRBESARTÁN - HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos recubiertos – vía oral

VENTA BAJO RECETA

Industria Francesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar/usar este medicamento.
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.
Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

1. ¿Qué es COAPROVEL® y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar COAPROVEL®
3. ¿Cómo tomar COAPROVEL®?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de COAPROVEL®
6. Información adicional

1. ¿QUÉ ES COAPROVEL® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

CoAprovel® es una asociación de dos principios activos, irbesartan e hidroclorotiazida.
Irbesartan 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. Irbesartan impide la unión de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial.
Hidroclorotiazida pertenece al grupo de medicamentos llamados diuréticos tiazídicos, que aumentando la cantidad de orina eliminada, disminuyen la presión arterial.
Los dos principios activos de CoAprovel® actúan conjuntamente para lograr una disminución de la presión arterial superior a la obtenida con cada uno de ellos por separado.
CoAprovel® se utiliza para tratar la presión arterial elevada, cuando el tratamiento sólo con irbesartan o sólo con hidroclorotiazida no proporciona el control adecuado de su presión arterial.

2. ANTES DE TOMAR COAPROVEL®

No tome CoAprovel®

- si es alérgico a irbesartan, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si es alérgico a la hidroclorotiazida o a cualquier otro medicamento derivado de las sulfonamidas,
- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo – ver sección Embarazo),
- si tiene dificultades para orinar,
- si su médico detecta que tiene niveles persistentemente elevados de calcio o niveles bajos de potasio en sangre,
- si tiene diabetes mellitus o dañada la función renal y está en tratamiento con aliskiren (otro medicamento para tratar la presión arterial alta),
- si tiene nefropatía diabética (enfermedad renal por causa de la diabetes) y ya está tomando algún medicamento para disminuir la presión que contenga un Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs).

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

116
787

Tenga especial cuidado con CoAprovel®
Consulte a su médico antes de empezar a tomar CoAprovel® y en cualquiera de los siguientes casos:

- si tiene vómitos o diarrea excesivos,
- si padece alteraciones del riñón o si tiene un trasplante de riñón,
- si padece alteraciones del corazón,
- si padece alteraciones del hígado,
- si padece diabetes,
- si padece lupus eritematoso (también conocido como lupus o LES),
- si padece aldosteronismo primario (una condición relacionada con la producción elevada de la hormona aldosterona, lo que provoca retención de sodio y, a su vez, un aumento de la presión arterial),
- si está tomando aliskiren.
- si padece gota.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de CoAprovel® al inicio del embarazo (3 primeros meses), y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo porque puede causar daños graves o incluso la muerte a su bebé (ver sección Embarazo).

También debe comunicar a su médico:

- si sigue una **dieta baja en sal**
- si presenta alguno de estos signos: **sensación de sed, sequedad de boca, debilidad, generalizada, sensación de sueño, dolores musculares o calambres, náuseas, vómitos**, o **latido cardiaco acelerado**, ya que pueden indicar un efecto excesivo de hidroclorotiazida (contenida en CoAprovel®),
- si experimenta un aumento de la **sensibilidad de la piel al sol** con síntomas de quemadura solar (como enrojecimiento, picor, hinchazón, ampollas) que se produce más rápidamente de lo normal,
- si **va a ser operado** (intervención quirúrgica) o **si le van a administrar anestésicos**,
- si experimenta **cambios en su visión o dolor en uno o ambos ojos** al tomar CoAprovel®. Esto podría ser un signo de desarrollo de glaucoma, aumento de la presión en sus ojos. Debe interrumpir el tratamiento con CoAprovel® y pedir atención médica.

Niños y adolescentes
CoAprovel® no se debe administrar a niños y adolescentes (menores de 18 años).

Uso de CoAprovel® con otros medicamentos
Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.
Los diuréticos, como la hidroclorotiazida que contiene CoAprovel®, pueden tener un efecto sobre otros medicamentos. No debe tomar junto con CoAprovel® los preparados que contengan litio sin la supervisión de su médico.
Su médico podría necesitar cambiar su dosis y/o tomar otras precauciones si está tomando aliskiren.

Puede que necesite hacerse análisis de sangre si toma:

- suplementos de potasio,
- sustitutos de la sal que contengan potasio,
- medicamentos ahorradores de potasio u otros diuréticos (comprimidos que aumentan la producción de orina),
- algunos laxantes,
- medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota,
- suplementos de vitamina D,
- medicamentos para controlar el ritmo cardíaco,

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Apoderada

- medicamentos para la diabetes (agentes orales o insulinas),
- carbamazepima (un medicamento para el tratamiento de la epilepsia).

También es importante comunicar a su médico si está tomando otros medicamentos para bajar su presión arterial, esteroides, medicamentos para tratar el cáncer, analgésicos, medicamentos para la artritis o resinas de colestiramina o colestipol para reducir el colesterol en sangre.

Toma de CoAprovel® con alimentos, bebidas y alcohol
CoAprovel® puede tomarse con o sin alimentos.
Debido a la hidroclorotiazida que contiene CoAprovel®, si bebe alcohol mientras está en tratamiento con este medicamento, puede tener una mayor sensación de mareo al ponerse de pie, especialmente al levantarse de una posición sentada.

Embarazo, lactancia y fertilidad
Embarazo
Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar CoAprovel® antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar CoAprovel® durante el embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves, incluso la muerte, a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.
Lactancia
Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar CoAprovel® a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.
Conducción y uso de máquinas
No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es poco probable que CoAprovel® modifique su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión pueden aparecer ocasionalmente mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas hable con su médico antes de conducir o usar máquinas.
CoAprovel® contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (p.e. lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿CÓMO TOMAR COAPROVEL®®?
Siga exactamente las instrucciones de administración de CoAprovel®® indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

Dosis
La dosis recomendada de CoAprovel® 150/12,5 mg es uno o dos comprimidos recubiertas al día. La dosis recomendad de CoAprovel® 300/12,5 mg y 300/25 mg es de 1 comprimido recubiertoal día. En general, el médico le prescribirá CoAprovel® cuando los tratamientos anteriores que recibiera no hubieran reducido suficientemente su presión arterial. El médico le indicará cómo pasar de tratamientos anteriores a
CoAprovel®.
Forma de administración
CoAprovel® se administra por vía oral. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p.e. un vaso de agua). Puede tomar CoAprovel® con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria a la misma hora cada día. Es importante que continúe tomando CoAprovel® hasta que su médico le aconseje lo contrario.
Si toma más CoAprovel® del que debe
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694/ (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Dirección Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Los niños no deben tomar CoAprovel®
CoAprovel® no debe darse a niños menores de 18 años de edad. Si un niño traga algunos comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
Si olvidó tomar CoAprovel®
Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Al igual que todos los medicamentos, CoAprovel® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Algunos de estos efectos pueden ser graves y pueden requerir atención médica.
En raras ocasiones se han comunicado casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción cutánea, urticaria) en pacientes tratados con irbersartán, así como también inflamación localizada en la cara, labios y/o lengua. **Si tiene alguno de los síntomas anteriores o presenta respiración entrecortada**, deje de tomar CoAprovel® y póngase en contacto con su médico inmediatamente.
La frecuencia de los efectos adversos que se citan a continuación se definen utilizando la siguiente convención:
Frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas
Poco frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas
Los efectos adversos comunicados en los estudios clínicos para los pacientes tratados con CoAprovel® fueron:
Efectos adversos frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- naúseas/vómitos, boca seca,
- anomalías en la micción,
- fatiga, debilidad,
- mareos (incluyendo el que se produce al ponerse de pie desde una posición tumbada o sentada)
- edema,
- rash,
- disfunción sexual,
- dolor musculoesquelético.

Si cualquiera de estos efectos adversos le ocasiona problemas, consulte a su médico.

Efectos adversos poco frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- diarrea,
- presión arterial baja,
- desmayo,
- taquicardia,
- enrojecimiento,
- hinchazón por retención de líquido (edema),
- cambios en la líbido,
- prurito, dolor abdominal.

Si cualquiera de estos efectos adversos le ocasiona problemas, consulte a su médico.

Efectos adversos desde la comercialización de CoAprovel®
Desde la comercialización de CoAprovel® se han comunicado algunos efectos adversos. Los efectos adversos observados con frecuencia no conocida son: vértigo, astenia, hiperpotasemia, ictericia, mialgia, pruebas de funcionalidad hepática aumentadas, hepatitis, e insuficiencia renal incluyendo casos de falla renal en pacientes con riesgo.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica
M.N. 11.956
Directora Técnica

Tal y como sucede con todas las combinaciones de dos principios activos, no se pueden excluir los efectos adversos asociados a cada uno de los componentes.

Efectos adversos asociados únicamente con irbesartan

Además de los efectos adversos descritos anteriormente, también se ha observado dolor en el pecho.

Efectos adversos asociados con hidroclorotiazida en monoterapia:

anorexia, gastritis, diarrea, constipación, ictericia (ictericia intrahepática colestásica), pancreatitis, sialadenitis, vértigo, parestesia, xantopsia, leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, reacciones de fotosensibilidad, fiebre, urticaria, angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), distress respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), reacciones anafilácticas, necrólisis epidérmica tóxica, hiperglucemia, glicosuria, hiperuricemia, desbalance electrolítico (incluyendo hiponatremia y hipopotasemia), disfunción renal, nefritis intersticial, espasmo muscular, debilidad, inquietud, visión borrosa transitoriaSe sabe que los efectos adversos asociados a la hidroclorotiazida pueden aumentar con dosis mayores de hidroclorotiazida.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE COAPROVEL®®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de CoAprovel®

Los principios activos son irbesartan e hidroclorotiazida.

Cada comprimido de CoAprovel® 150 mg/12,5 mg contiene 150 mg de irbesartan y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido de CoAprovel® 300 mg/12,5 mg contiene 300 mg de irbesartan y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Los demás componentes son: lactosa monohidrato, hipromelosa, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, Opadry II rosa 32F24503 (*), cera carnauba y agua purificada.

(*)Opadry II rosa 32F24503 (lactosa monohidrato; hypromellosa, dióxido de titanio; óxidos de hierro amarillo y rojo, macrogol 3000)

Cada comprimido de CoAprovel® 300 mg/25 mg contiene 300 mg de irbesartan y 25 mg de hidroclorotiazida.

Los demás componentes son: lactosa monohidrato, almidón de maíz pregelatinizado, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de silicio coloidal hidratado, estearato de magnesio, Opadry® rosa, cera carnauba y agua purificada.

PRESENTACIONES

CoAprovel® está disponible en envases con 14, 28, 56, 280 y 560 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

SANOFI

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR EL MÉDICO.

SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 48.233
Elaborado en **Sanofi Winthrop Industrie**, 1 rue de la Vierge, Ambares & Lagrave, 33565 Carbon Blanc Cedex, Francia.
Acondicionamiento primario y secundario: Bristol-Myers Squibb S de RL de CV: Calzada de Tlalpan N° 2996 Col. Ejido de Santa Ursula Coapa, 04870 Mexico, DF.

sanofi aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel. (011) 4732 5000
www.sanofi.com.ar

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V10 CoAPROVEL®_PIP_sav008/Ene14 – Aprobado por Disposición N° .....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica