



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 5507

BUENOS AIRES, 14 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001850-12-9 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 para la Especialidad Medicinal denominada COAPROVEL 150/12,5 - 300/12,5 - 300/25 / IRBESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, COAPROVEL 150/12,5: IRBESARTAN 150 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg - COAPROVEL 300/12,5: IRBESARTAN 300 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg - COAPROVEL 300/25: IRBESARTAN 300 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; aprobada por Certificado N° 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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5507**

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 183 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada COAPROVEL 150/12,5 - 300/12,5 - 300/25 / IRBESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, aprobada por Certificado Nº 48.233 y Disposición Nº 6189/99, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 113 a 171.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6189/99 los prospectos autorizados por las fojas 113 a 131, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5507**

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.

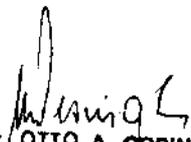
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001850-12-9

DISPOSICIÓN Nº

js

5507


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5.507**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 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, COAPROVEL 150/12,5: IRBESARTAN 150 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg - COAPROVEL 300/12,5: IRBESARTAN 300 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg - COAPROVEL 300/25: IRBESARTAN 300 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6189/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008390-99-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3118/11.-	Prospectos de fs. 113 a 171, corresponde desglosar de fs. 113 a 131.-

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

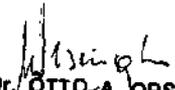
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de
Autorización Nº 48.233 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días....., del mes de..... **14 SEP 2012**

Expediente Nº 1-0047-0000-001850-12-9

DISPOSICIÓN Nº

5507

js


Dr. OTTO-A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.







53107



PROYECTO DE PROSPECTO

**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 coloidal	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 (*)	10,0 mg	20,0 mg
Cera camauba	trazas	trazas
Agua purificada	c.s	c.s.

(*) Opadry II rosa 32F24503 (lactosa monohidrato; hypromelosa, 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 Camauba	0,06 mg
Agua purificada	c.s.


sanofi-aventis Argentina S.A.
Condominio: A. M. Cantón
Apoderada


Sanofi-aventis Argentina S.A.
Fernando H. Acosta
Farmacéutico
Co-Director Técnico



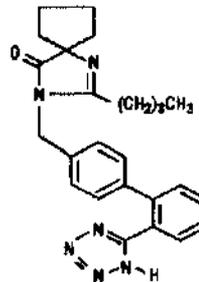
5507



DESCRIPCIÓN

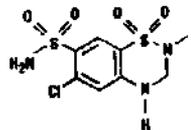
CoAPROVEL® (Irbesartán-hidroclorotiazida) Comprimidos es una combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Sub-tipo AT₁), el irbesartán, y un diurético tiazídico, la hidroclorotiazida (HCTZ).

El irbesartán es un compuesto no péptido. Su fórmula química es 2-butil-3-[p-(o-1H-tetrazol-5-ifenil) bencil]-1,3-diazaspiro [4,4] no-1-en-4-ona. Su fórmula empírica es C₂₅H₂₈N₈O 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-2H-1, 2, 4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1 -dióxido. Su fórmula empírica es C₇H₈ClN₃O₄S₂ 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 utilizada 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.

La elección de CoAPROVEL® como tratamiento inicial para la hipertensión debe basarse en la evaluación de potenciales riesgos y beneficios.

Los pacientes con hipertensión estadio 2 (moderada o severa) corren un riesgo relativamente alto de sufrir eventos cardiovasculares (como accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca), insuficiencia renal y problemas de la visión, por lo que administrar un tratamiento a la brevedad resulta clínicamente relevante. La decisión de utilizar una combinación como tratamiento inicial debe tomarse en forma individual y puede estar influida por factores como la presión arterial a nivel basal, los objetivos y la probabilidad incremental de alcanzar el objetivo con una combinación en comparación con una monoterapia.



5507



Los datos obtenidos en los Estudios V y VI (ver ESTUDIOS CLINICOS) ofrecen estimaciones de la probabilidad de alcanzar el objetivo relacionado con la presión arterial con CoAPROVEL® en comparación con monoterapia de irbesartán o hidroclorotiazida (HCTZ). La relación entre la presión arterial a nivel basal y la obtención de una presión arterial (PA) sistólica en posición sentada <140 ó <130 mmHg o una PA diastólica en posición sentada <90 ó <80 mmHg en pacientes tratados con CoAPROVEL® en comparación con los pacientes tratados con monoterapia de irbesartán o HCTZ se muestran en las Figuras 1a a 2b.

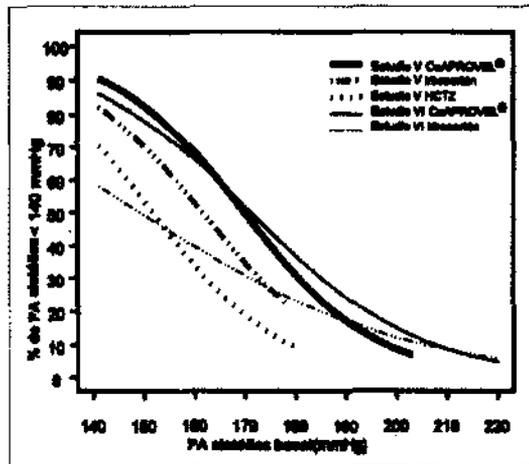


Figura 1a: Probabilidad de alcanzar una PA sistólica <140 mmHg en pacientes que participaron de los estudios de tratamiento inicial V (Semana 8) y VI (Semana 7)*

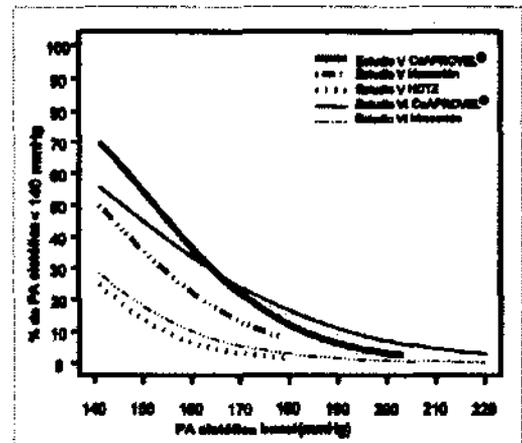


Figura 1b: Probabilidad de alcanzar una PA sistólica <130 mmHg en pacientes que participaron de los estudios de tratamiento inicial V (Semana 8) y VI (Semana 7)*

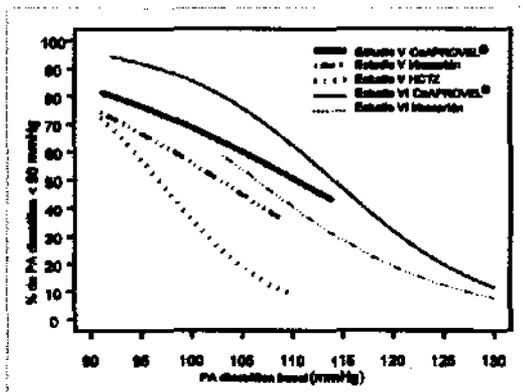


Figura 2a: Probabilidad de alcanzar una PA diastólica <90 mmHg en pacientes que participaron de los estudios de tratamiento inicial V (Semana 8) y VI (Semana 7)*

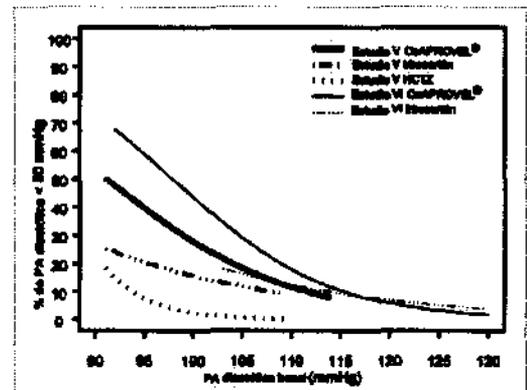


Figura 2b: Probabilidad de alcanzar una PA diastólica <80 mmHg en pacientes que participaron de los estudios de tratamiento inicial V (Semana 8) y VI (Semana 7)*

*En todas las curvas de probabilidad, se consideró que los pacientes a los que no se les controló la presión arterial en la semana 7 (Estudio VI) y en la semana 8 (Estudio V) no habían alcanzado el objetivo (análisis por intención de tratar).

5507



SANOFI

Los gráficos anteriores ofrecen una aproximación sobre la probabilidad de alcanzar el objetivo de presión arterial (por ejemplo, presión arterial sistólica en posición sentada ≤ 140 mmHg en la semana 8) para cada grupo de tratamiento. La curva de cada grupo de tratamiento en cada estudio se calculó mediante la construcción de un modelo de regresión logística con todos los datos disponibles sobre el grupo de tratamiento pertinente. La probabilidad aproximada indicada por el extremo derecho de cada curva es menos confiable debido al pequeño número de sujetos con presión arterial elevada a nivel basal. Por ejemplo, un paciente con una presión arterial de 180/105 mmHg tiene aproximadamente un 25% de probabilidades de alcanzar un objetivo de <140 mmHg (sistólica) y un 50% de probabilidades de alcanzar <90 mmHg (diastólica) con irbesartán únicamente (y probabilidades aún menores con HCTZ únicamente). La probabilidad de alcanzar estos objetivos con CoAPROVEL® (irbesartán-hidroclorotiazida) asciende a aproximadamente el 40% para la tensión arterial sistólica o 70% para la diastólica.

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 descritos 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.

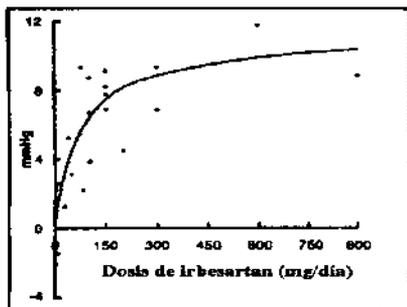


Figura 3. Reducción con placebo en el punto de depresión de la PA sistólica en posición sentada; análisis integrado

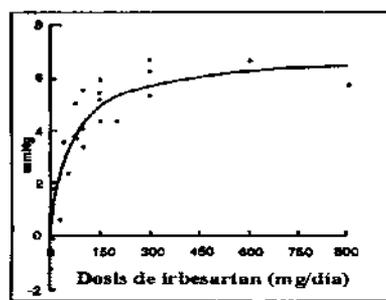


Figura 4. Reducción con placebo en el punto de depresión de la PA diastólica en posición sentada; análisis integrado

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.

5507



SANOFI

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 \geq 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).

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.

[Handwritten signature]
sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. 20, Ciudad...

[Handwritten signature]
sanofi-aventis Argentina S.A.
Fernando H. Acosta
Gerente...

5507



SANOFI

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 ($p<0,0001$) 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 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/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 AT₁ de la angiotensina II. Existen también receptores AT₂ en muchos tejidos pero carecen de intervención en la homeostasis cardiovascular.

El irbesartán es un antagonista específico y competitivo de los receptores AT₁ con una mayor afinidad (superior a 8.500 veces) por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂ y carece de actividad agonista.

El bloqueo del receptor AT₁ 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



SANOFI

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 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 C¹⁴, 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 C¹⁴, 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



SANOFI

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 clearance 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 periodo de lactancia.

Hidroclorotiazida

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

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_{max} 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_{max} .

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

Los efectos colaterales de irbesartán en general son pocos comunes y, aparentemente, independientes de la dosis. Los efectos colaterales de la hidroclorotiazida incluyen tanto los que dependen de la dosis (principalmente hipokalemia) como fenómenos independientes de la dosis (por ejemplo, pancreatitis). Los primeros son mucho más frecuentes que los últimos. (Ver REACCIONES ADVERSAS)

Los máximos efectos antihipertensivos se logran entre 2 y 4 semanas después de la modificación de la dosis.

CoAPROVEL® puede administrarse con otros agentes antihipertensivos.



5507

**SANOFI**

CoAPROVEL® puede administrarse con o sin alimentos.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal

Los regímenes terapéuticos habituales de CoAPROVEL® pueden mantenerse en tanto el clearance de creatinina del paciente se mantenga >30 ml/min. En los pacientes con deterioro renal más severo, los diuréticos del asa son preferibles a las tiazidas, por lo cual no está recomendado el tratamiento con CoAPROVEL®.

Uso en pacientes con trastorno hepático:

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con trastorno hepático.

Tratamiento complementario

En los pacientes que no pueden controlarse mediante la monoterapia con irbesartán o hidroclorotiazida, las dosis recomendadas de CoAPROVEL® para incrementar el efecto medio son (irbesartán-hidroclorotiazida) 150/12,5 mg, 300/12,5 mg y 300/25 mg (Ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tratamiento de reemplazo

La combinación puede sustituirse por los componentes administrados en forma separada.

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 CLÍNICOS). 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, en el segundo y tercer trimestre del embarazo, durante la lactancia y en pacientes con anuria (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

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. Los casos de oligohidramnios resultantes se pueden asociar con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los potenciales efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Si 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 únicamente con irbesartán (<0,1%) o con irbesartán-hidroclorotiazida (aproximadamente 1%). El inicio de la terapia antihipertensiva puede provocar hipotensión sintomática en pacientes con depleción de volumen intravascular o de sodio; por ejemplo, pacientes bajo tratamiento intensivo con diuréticos o sometidos a diálisis. La depleción de volumen debe corregirse antes de la administración del tratamiento antihipertensivo. Si se observa hipotensión, el paciente deberá ser colocado en posición supina y, de ser necesario, se deberá administrar una infusión intravenosa de solución salina normal. Una hipotensión transitoria no constituye una contraindicación para proseguir el tratamiento, el cual normalmente puede continuarse sin dificultades una vez que se ha estabilizado la presión arterial.

5507



SANOFI

Debe advertirse a los pacientes tratados con CoAPROVEL® que pueden sentirse mareados, especialmente durante los primeros días del tratamiento. Los pacientes deben informar al médico si tienen sensación de mareos o desmayo. En caso de desmayo, el paciente debe dejar de tomar CoAPROVEL® y comunicarse con el médico que se lo recetó.

Debe informarse a los pacientes tratados con CoAPROVEL® que la deshidratación puede hacer descender demasiado su presión arterial y producir mareos y posibles desmayos. La deshidratación puede ser producto del exceso de transpiración, diarrea o vómitos y el consumo de una cantidad de líquido insuficiente.

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

Hidroclorotiazida

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

Interacción con Litio

Hidroclorotiazida

Generalmente, no deberá administrarse litio concomitantemente con tiazidas (ver **Interacciones medicamentosas**).

Desequilibrios metabólicos y electrolíticos

Irbesartán-Hidroclorotiazida

En estudios clínicos doble ciego con diversas dosis de irbesartán-hidroclorotiazida, la incidencia de pacientes hipertensos que presentaron hipokalemia (potasio en suero <3,5 mEq/L) fue de 7,5% contra 6,0% en el grupo que recibió el placebo; la incidencia de hiperkalemia (potasio en suero >5,7mEq/L) fue de <1,0% contra 1,7% en los pacientes que recibieron el placebo. Ningún paciente abandonó el estudio debido al incremento o a la disminución del potasio en suero. En general, la combinación de irbesartán e hidroclorotiazida no afectó los niveles de potasio en suero. Las dosis más altas de irbesartán mejoraron la respuesta hipokalémica a la hidroclorotiazida.

Sobre la base de la experiencia con el uso de otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio puede causar un aumento del potasio sérico. La terapia concurrente con hidroclorotiazida puede reducir la frecuencia de este efecto.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida puede producir hipopotasemia e hiponatremia. La hipomagnesemia puede causar hipopotasemia, la cual parece ser difícil de tratar a pesar de la repleción de potasio. Los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina pueden causar hiperpotasemia. Se deberán monitorear los electrolitos séricos periódicamente.

En ciertos pacientes sometidos a tratamiento con tiazidas pueden manifestarse hiperuricemia o gota.

La hidroclorotiazida puede alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

Los efectos antihipertensivos del fármaco se intensifican en los pacientes durante el período post-simpatectomía.

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio. Las tiazidas pueden provocar un leve incremento intermitente del calcio en suero aún en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser un indicio de hiperparatiroidismo oculto. Debe suspenderse la administración de tiazidas antes de realizar estudios de la función paratiroidea.

Deterioro de la función hepática

Hidroclorotiazida

Las tiazidas deben 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.



SANOFI

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona en ciertos pacientes susceptibles pueden preverse alteraciones en la función renal. En aquellos pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa) el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se ha asociado a oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) a insuficiencia renal aguda y/o muerte. Es de esperar que irbesartán se comporte de manera similar. En estudios sobre inhibidores de la ECA realizados con pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han informado incrementos en la creatinina sérica o en el nitrógeno de la urea en sangre (BUN). Se desconocen usos de irbesartán en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, pero debe preverse un efecto similar.

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades renales graves. En estos casos, las tiazidas precipitan la azoemia. Puede producirse un efecto acumulativo de la droga en pacientes con deterioro de la función renal.

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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Irbesartán

No se han detectado interacciones medicamentosas significativas en los estudios de interacción realizados con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina y nifedipina.

Antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluidos inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2 (inhibidores de COX-2).

En pacientes de edad avanzada, pacientes con depleción de volumen (incluidos aquellos bajo tratamiento con diuréticos) o pacientes con compromiso de la función renal, la coadministración de AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2, junto con antagonistas del receptor de angiotensina II, incluido el irbesartán, puede causar deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos generalmente son reversibles. Se deberá monitorear periódicamente la función renal en pacientes que reciben irbesartán y terapia con AINEs.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de angiotensina II, incluido el irbesartán, puede verse atenuado por los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2.

Hidroclorotiazida

Las siguientes drogas pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se las administra concurrentemente:

Alcohol, Barbitúricos, o Narcóticos: pueden aumentar la hipotensión ortostática.

Drogas antidiabéticas (de ingesta oral e insulina): se requerirá ajustar la dosis de la droga antidiabética.

Otras drogas antihipertensivas: efectos adicionales o aumentados.

Resinas de Colestiramina y Colestipol: la absorción de hidroclorotiazida se verá perjudicada ante la presencia de resinas de intercambio aniónico. Dosis únicas ya sea de colestiramina o colestipol se unen a la hidroclorotiazida y reducen su absorción en la vía gastrointestinal en un 85% y 43%, respectivamente. CoAPROVEL® se debe tomar al menos una hora antes o cuatro horas después de estas medicaciones.

Corticosteroide, ACTH: intensificación de la depleción de electrolitos, en particular hipokalemia.

Aminas presoras (por ej.: norepinefrina): posible menor respuesta a las aminas presoras pero no lo suficiente para impedir su uso.

5 5 0 7



SANOFI

Relajantes musculoesqueléticos, no despolarizantes (por ej.: tubocurarina): posible mayor respuesta al relajante muscular.

Litio: en general no se lo debe administrar con diuréticos. Los diuréticos reducen el clearance renal del litio y aumentan el riesgo de toxicidad causada por el litio. Se recomienda leer el prospecto de las preparaciones con litio antes de utilizarlas con CoAPROVEL®.

Antiinflamatorios no esteroideos: en algunos pacientes la administración de antiinflamatorios no esteroideos pueden reducir el efecto diurético, natriurético e antihipertensivo de los diuréticos del asa, ahorradores de potasio y tiazídicos. Por lo tanto, cuando se administren concomitantemente CoAPROVEL® (irbesartán-hidroclorotiazida) y antiinflamatorios no esteroideos deberá observarse de cerca al paciente para determinar si se obtiene el efecto diurético deseado.

Carbamazepina: El uso concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida se ha asociado con riesgo de hiponatremia sintomática. Se deben monitorear los electrolitos durante el uso concomitante de estos fármacos.

Los estudios *in vitro* indican una significativa inhibición de la formación de metabolitos oxidados de irbesartán con los sustratos/inhibidores del citocromo CYP 2C9/inhibidores conocidos, sulfenazol, tolbutamida y nifedipina. Sin embargo, en los estudios clínicos las consecuencias de la administración de irbesartán en forma concomitante sobre la farmacodinamia de la warfarina son despreciables. La administración concomitante de nifedipina o de hidroclorotiazida no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de irbesartán. En base a los datos obtenidos *in vitro* no es de esperar una interacción con las drogas cuyo metabolismo depende de las enzimas del citocromo P450 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1 ó 3A4.

En otros estudios independientes realizados con pacientes que recibían dosis de mantenimiento de warfarina, hidroclorotiazida o digoxina, la administración de irbesartán durante 7 días no tuvo efectos sobre la farmacodinamia de la warfarina (tiempo de protrombina) o sobre la farmacocinética de la digoxina. La farmacocinética de irbesartán no se vio afectada por la administración concomitante de nifedipina o hidroclorotiazida.

EMBARAZO

Categoría D.

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. Los casos de oligohidramnios resultantes se pueden asociar con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los potenciales efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Ni bien se detecte el embarazo se deberá suspender la administración de CoAPROVEL® lo antes posible. Estos resultados adversos generalmente se asocian con el uso de estos fármacos durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinaron las anomalías fetales tras la exposición a agentes antihipertensivos durante el primer trimestre no han hecho una distinción entre los fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina y otros agentes antihipertensivos. Es importante procurar un adecuado manejo de la hipertensión materna durante el embarazo a fin de optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el inusual caso de que no exista una alternativa apropiada al tratamiento con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina para una paciente en particular, se deberá informar a la madre acerca del potencial riesgo para el feto. Se deberán practicar ecografías en serie para evaluar el medio intraamniótico. En caso de que se detecte oligohidramnios, se deberá suspender la administración de CoAPROVEL®, a menos que el tratamiento tenga por objeto salvar la vida de la madre. La evaluación del feto puede ser de utilidad, según la semana de embarazo. No obstante, tanto las pacientes como los médicos deben saber que el oligohidramnios puede llegar a manifestarse después de que el feto ya ha sufrido una lesión irreversible. Los niños con antecedentes de exposición intrauterina a CoAPROVEL® deben ser seguidos de cerca para determinar la presencia de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia.

En ratas y conejos, irbesartán atraviesa la placenta. En ratas preñadas a las que se administraron dosis de irbesartán mayores a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH), los fetos manifestaron una mayor incidencia de cavitación de la pelvis renal, hidroureter y/o ausencia de papilas renales. También se presentaron edemas subcutáneos en fetos que recibieron dosis equivalentes a 4 veces la DMRH (en base



SANOFI

5507



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 la droga siempre teniendo como base la importancia de la droga para la madre.

Las tiazidas están presentes en la leche humana. Debido a los potenciales efectos adversos para el lactante, se deberá decidir suspender la lactancia o el tratamiento con la droga, teniendo en cuenta la importancia que tiene la droga para la madre.

Uso pediátrico

Neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a CoAPROVEL®:

Si se produce oliguria o hipotensión, centrarse en mantener la presión arterial y la perfusión renal. Se puede requerir la realización de transfusiones de intercambio o diálisis como medio para revertir la hipotensión y/o corregir una función renal alterada.

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

Uso geriátrico

De los 1694 pacientes que recibieron CoAPROVEL® en estudios clínicos controlados sobre hipertensión, 264 (15,6%) tenían 65 años o más, mientras que 45 (2,7%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos individuos de edad más avanzada (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES y ESTUDIOS CLÍNICOS)

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que difieren ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse en forma directa con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otra droga, y es posible que no reflejen las tasas

550



SANOFI

observadas en la práctica. Sin embargo, la información sobre reacciones adversas obtenida en ensayos clínicos constituye una base para la identificación de eventos adversos que podrían estar relacionados al uso de la droga y para el cálculo aproximado de tasas.

Irbesartán-Hidroclorotiazida

Se ha evaluado la seguridad de CoAPROVEL® (irbesartán-hidroclorotiazida) Comprimidos en 1694 pacientes tratados por hipertensión esencial en 6 ensayos clínicos. En los Estudios I a IV realizados con CoAPROVEL® no se observaron eventos adversos distintivos de esta combinación de fármacos. Los eventos adversos se limitaron a los que se habían informado previamente con el irbesartán o hidroclorotiazida. La incidencia global de eventos adversos informados con esta combinación fue comparable a la que se observó entre los pacientes del grupo de placebo. En general, el tratamiento con CoAPROVEL® fue bien tolerado. En su mayoría, los eventos adversos fueron de carácter leve y transitorio y no requirieron suspender el tratamiento. En los ensayos clínicos controlados sólo fue necesario suspender el tratamiento con CoAPROVEL® a causa de los eventos clínicos adversos en el 3,6% de los pacientes. Esta incidencia fue significativamente menor ($p=0,023$) que el 6,8% de pacientes tratados con el placebo que debieron abandonar el tratamiento.

En estos ensayos clínicos doble ciego controlados, las reacciones adversas que se informaron con CoAPROVEL® ocurridas en $\geq 1\%$ 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:

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

5507



SANOFI

	Irbesartán/HCTZ (n=898) (%)	Placebo (n=236) (%)	Irbesartán (n=400) (%)	HCTZ (n=380) (%)
Cuerpo en general				
Dolor de pecho	2	1	2	2
Fatiga	6	3	4	3
Gripe	3	1	2	2
Cardiovasculares				
Edema	3	3	2	2
Taquicardia	1	0	1	1
Gastrointestinales				
Dolor abdominal	2	1	2	2
Dispepsia / ardor estomacal	2	1	0	2
Náuseas / vómitos	3	0	2	2
Inmunológicas				
Alergia	1	0	1	1
Musculoesqueléticas				
Dolor musculoesquelético	6	5	6	10
Sistema nervioso				
Mareos	8	4	6	5
Mareo ortostático	1	0	1	1
Renales / genitourinarias				
Anormalidades urinarias	2	1	1	2

Los siguientes efectos adversos se registraron con una incidencia del 1% o mayor en los pacientes tratados con irbesartán pero con igual o mayor frecuencia en los pacientes del grupo placebo: dolor de cabeza, trastornos sinusales, tos, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis, diarrea, rinitis, infección urinaria, rash, ansiedad/nerviosismo, y calambres musculares.

Las reacciones adversas se observaron en porcentajes similares en hombres y mujeres, en pacientes jóvenes y de edad avanzada y en pacientes de raza negra y de otras razas.

Los efectos adversos manifestados en los estudios V y VI fueron similares a los descritos anteriormente en los estudios I a IV.

Irbesartán

A continuación se enumeran otras reacciones adversas que se han informado con irbesartán, independientemente de la causalidad

Cuerpo en General: fiebre, escalofríos, efectos ortostáticos, edema facial, edema de las extremidades superiores;

Cardiovasculares: rubor, hipertensión, soplo cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, hipotensión, síncope, trastornos arrítmicos/de la conducción, paro cardio-respiratorio, insuficiencia cardíaca, crisis hipertensiva;

Dermatológicos: prurito, dermatitis, equimosis, eritema facial, urticaria;

Desequilibrios endócrinos / metabólicos / de electrolitos: disfunción sexual, trastornos de la libido, gota;

Gastrointestinales: diarrea, constipación, gastroenteritis, flatulencia, distensión abdominal;

Tejido musculoesquelético/conectivo: trauma musculoesquelético, hinchazón de las extremidades, calambres musculares, artritis, dolor muscular, dolor de pecho de origen musculoesquelético, rigidez articular, bursitis, debilidad muscular;

Sistema nervioso: ansiedad/nerviosismo, trastornos del sueño, entumecimiento, somnolencia, vértigo, trastornos emocionales, depresión, parestesia, temblores, ataques isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular;

Renales / genitourinarios: trastornos prostáticos;

Respiratorios: tos, infección de las vías respiratorias superiores, epistaxis, traqueobronquitis, congestión, congestión pulmonar, disnea, sibilancias;

Sentidos especiales: trastornos de la visión, trastornos de la audición, infección de oídos, dolor de oídos, conjuntivitis.



5507



Hidroclorotiazida

A continuación se enumeran otras reacciones adversas que se han informado con hidroclorotiazida, independientemente de la causalidad:

Cuerpo en general: Debilidad.

Digestivas: pancreatitis, ictericia (ictericia colestásica intrahepática), sialadenitis, calambres, irritación gástrica, anorexia, diarrea, constipación.

Hematológicas: Anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia.

Hipersensibilidad: púrpura, fotosensibilidad, urticaria, angéitis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), fiebre, trastornos respiratorios, incluidos neumonitis, y edema pulmonar, reacciones anafilácticas.

Metabólicas: Hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia.

Musculoesqueléticas: espasmo muscular.

Sistema nervioso / psiquiátricas: Inquietud.

Renales: insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial.

Cutáneas: eritema multiforme, incluido síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, incluida necrólisis epidérmica tóxica.

Sentidos especiales: visión borrosa transitoria, xantopsia.

Tratamiento inicial

En el Estudio V 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 síncope 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 hiperkalemia; y 0,9%, 0% y 0% para hipokalemia. 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 el Estudio VI 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 síncope, 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 hiperkalemia, y 0,6% y 0,4% para hipokalemia. Las tasas de suspensión del tratamiento debido a efectos adversos fueron 2,1% y 2,2% (Ver ESTUDIOS CLINICOS).

Experiencia durante la comercialización

Con posterioridad al lanzamiento del producto se han informado ocasionalmente las siguientes reacciones adversas: urticaria y angioedema (con hinchazón del rostro, los labios, la faringe y/o la lengua); y hepatitis. Ocasionalmente se han informado casos de hiperkalemia.

Rara vez se han informado casos de ictericia con el irbesartán.

Se ha informado deterioro de la función renal, incluidos casos de insuficiencia renal en pacientes de riesgo, con el uso de irbesartán y CoAPROVEL®.

Se han informado casos de aumento de creatina fosfoquinasa (CPK) y rabdomiólisis en pacientes que recibieron bloqueantes de la angiotensina II.

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.

Creatinina, nitrógeno de urea en sangre: Se observaron incrementos menores en el nitrógeno de urea en sangre o en la creatinina sérica en 2,3% y 1,1%, respectivamente, de los pacientes con hipertensión esencial tratados con CoAPROVEL® únicamente. Ninguno de los pacientes debió suspender el tratamiento con CoAPROVEL® por el aumento en los niveles de nitrógeno de urea en sangre. Un paciente



suspendió el tratamiento con CoAPROVEL® debido a un aumento menor en los niveles de creatinina sérica.

Análisis de la función hepática: Se han registrado aumentos ocasionales en las enzimas hepáticas y/o en la bilirrubina sérica. En los pacientes con hipertensión esencial tratados sólo con CoAPROVEL® un paciente debió abandonar el estudio a causa del aumento en los niveles de las enzimas hepáticas.

Electrolitos séricos: (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

SOBREDOSIFICACION

Irbesartán

No se dispone de datos sobre la sobredosificación en seres humanos. No obstante, dosis diarias de 900 mg durante 8 semanas fueron bien toleradas. Las manifestaciones más probables de la sobredosificación deberían ser hipotensión y taquicardia; la sobredosificación también puede provocar bradicardia. El irbesartán no se elimina por medio de la hemodiálisis.

En el tratamiento de la sobredosis se debe tener en cuenta la posible interacción entre múltiples drogas, las interacciones droga-droga y una posible cinética inusual de la droga en el paciente.

No se dispone fácilmente de análisis de laboratorio de los niveles séricos de irbesartán y dichos resultados en algunos casos no tienen una clara función en el tratamiento de la sobredosis de dicha droga.

Los estudios de toxicidad oral aguda provocada por irbesartán en ratones y en ratas indicaron que las dosis letales agudas eran superiores a 2000 mg/kg, alrededor de 25 y 50 veces la DMRH (300 mg) en base a mg/m², respectivamente.

Hidroclorotiazida:

Los signos y síntomas más comunes de la sobredosificación que se observaron en seres humanos son los que provoca la depleción de electrolitos (hipokalemia, 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. La DL₅₀ de la hidroclorotiazida es superior a 10 g/kg tanto en ratones como en ratas.

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

OPATIVAMENTE 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
Aprobada

ÚLTIMA REVISIÓN: CoAPROVEL_sav006/Mar12 – Aprobado por Disposición N°.....

Página 18 de 19

sanofi-aventis Argentina S.A.
Fernanda La Acosta
Farmacéutica

5507



SANOFI

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

ÚLTIMA REVISIÓN: COAPROVEL_sav006/Mar12 – Aprobado por Disposición N°


sanofi-aventis Argentina S.A.
Consejo de Administración
Presidente