

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>CO APROVEL® 300 mg/12,5 mg</b>
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	-
<b>Presentación:</b>	Estuche por un blister de PVC/PVDC opaco /AL con 14 comprimidos recubiertos.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, Francia.
<b>Fabricante, país:</b>	Sanofi Winthrop Industrie, Francia.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-12-127-C09
<b>Fecha de Inscripción:</b>	21 de agosto de 2012
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Irbesartan	300,0 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg
Lactosa monohidratada	89,50 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

CoAprovel® está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Puede ser utilizado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos (agentes bloqueadores beta adrenérgicos, agentes bloqueadores de canales de calcio de larga acción).

CoAprovel® puede ser también usado como terapia inicial en pacientes que requieren múltiples dosis para alcanzar su meta de presión arterial.

### Contraindicaciones:

CoAprovel® está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a irbesartán, medicamentos derivados de las sulfonamidas (ej., tiazidas), o a cualquier otro componente de la formulación de CoAprovel®. En general, la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad es más probable en pacientes con una historia de alergia o asma bronquial. Coaprovel® está contraindicado en pacientes con anuria, pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30ml/min), hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, insuficiencia hepática grave cirrosis biliar y colestasis.

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

No administrar Coaprovel® concomitante con medicamentos que contiene aliskiren en pacientes con diabetes o insuficiencia renal moderada a severa (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

**Precauciones:****Bloqueo dual del Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)**

Bloqueo dual del SRAA por combinación de CoAprovel® con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con aliskiren, no se recomienda ya que aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia, y cambios en la función renal.

El uso de CoAprovel® en combinación con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o disfunción renal (TFG < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

El uso de Coaprovel® en combinación con un IECA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética (ver Contraindicaciones e Interacciones).

**General**

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona se pueden esperar cambios en la función renal de los individuos susceptibles. En los pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej. pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal de uno o de ambos riñones, o pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con otros fármacos que afectan este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La posibilidad de efectos similares con el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II incluyendo CoAprovel® no se puede excluir.

Los efectos antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos pueden ser incrementados en pacientes post simpatectomizados.

Su uso no es recomendado en pacientes menores de 18 años. Este producto contiene Lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este producto medicinal.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:****Hipotensión-Pacientes con depleción de volumen**

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

**Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal**

Aunque no hay experiencia con CoAprovel® en mujeres embarazadas, la exposición en el útero a los inhibidores de la ECA dados a las mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestres, se ha reportado, que causa daño y muerte al feto en desarrollo. Así, como con cualquier medicamento que afecte directamente el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, CoAprovel® no debe ser usado durante el embarazo. Si el embarazo es detectado durante la terapia, CoAprovel® debe ser suspendido lo antes posible.

Las tiazidas cruzan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. El uso rutinario de diuréticos en la mujer embarazada no es recomendable ya que puede causar un daño innecesario incluyendo ictericia neonatal, trombocitopenia y posiblemente otras reacciones adversas las cuales hayan ocurrido en el adulto.

**Alteraciones de la función hepática y renal**

No se recomienda el uso de CoAprovel® en pacientes con enfermedad renal severa (depuración de creatinina ≤30 ml/min) (Ver Contraindicaciones). La precipitación de azoemia asociada a hidroclorotiazida puede ocurrir en los pacientes con alteraciones de la función renal.

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

### **Desequilibrio metabólico y electrolítico**

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico (hipocalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Sin embargo, la hipocalemia puede desarrollarse cuando diuréticos tipo tiazidas, son usados solos, especialmente con dosis altas. En forma concomitante con irbesartán, se reduce la frecuencia de hipocalemia inducida por diuréticos. La deficiencia de cloruro es generalmente moderada y usualmente no requiere de tratamiento. La excreción de calcio disminuye con las tiazidas, lo cual puede causar una elevación intermitente o ligera del calcio sérico. Una hipercalcemia marcada, sugiere la posibilidad de un hiperparatiroidismo. Las tiazidas deben ser descontinuadas antes de llevar a cabo pruebas de función paratiroidea. Las tiazidas han demostrado incrementar la excreción urinaria de magnesio, lo cual podría resultar en una hipomagnesemia.

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

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

### **Lupus Eritematoso Sistémico (LES)**

La exacerbación o activación del LES ha sido reportado durante el uso de diuréticos tipo tiazidas.

### **Miopía Aguda y Glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho**

La sulfonamida o medicamentos derivados de la sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrática, que resulte en una miopía transitoria y un glaucoma agudo de ángulo estrecho. Mientras que hidroclorotiazida es una sulfonamida, solo casos aislados de glaucoma agudo de ángulo estrecho sin una asociación causal definida han sido reportados con la hidroclorotiazida. Síntomas que consisten en la aparición aguda de la disminución de la agudeza visual o dolor ocular típicamente ocurren dentro de las primeras horas a semanas de la iniciación del medicamento.

Un glaucoma agudo de ángulo estrecho sin tratamiento puede conducir a una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es descontinuar la toma del medicamento, tan pronto como sea posible. Un tratamiento médico o quirúrgico puede ser considerado, si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo estrecho pueden incluir una historia de alergia a la sulfonamida o la penicilina.

### **Efectos indeseables:**

#### **Experiencia clínica**

Se ha evaluado la combinación de irbesartán e hidroclorotiazida en cuanto a la seguridad, en estudios clínicos con 2750 sujetos aproximadamente, incluidos 1540 pacientes hipertensos tratados por más de 6 meses y más de 960 pacientes tratados durante un año o más. Por lo general, los eventos adversos en los pacientes que recibieron CoAprovel® fueron leves y transitorios y no tuvieron relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no estuvo relacionada con la edad, el género o la raza.

En estudios clínicos placebo-controlados que incluyeron 898 pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida (duración usual del tratamiento de 2 a 3 meses), la discontinuación del tratamiento a causa de algún evento adverso clínico o de laboratorio fue de 3,6% para los pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida y de 6,8% para los pacientes tratados con placebo (p= 0,023).

En la tabla anexa se muestran los eventos adversos clínicos probablemente o posiblemente relacionados, o con una relación incierta con el tratamiento que ocurrieron en por lo menos el 1% de los pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida, irbesartán, hidroclorotiazida o con placebo, en los ensayos controlados.

**Tabla 1: Reacciones adversas en Ensayos clínicos de hipertensión controlados con placebo**

Sistema Corporal/Evento	Incidencia atribuida al tratamiento Porcentaje (%) de Pacientes*			
	irbesartán/HCT n = 898	Irbesartán n = 400	Hidroclorotiazida n = 380	placebo n = 236
<i>General</i>				
Fatiga	4,9*	2,5	2,1	1,7
Debilidad	0,3	0,5	0,8	1,3
<i>Cardiovascular</i>				
Edema	0,9	0,8	1,3	0,8
<i>Dermatología</i>				
Rash cutáneo	0,7	0,3	1,1	0,8
<i>Endocrino</i>				
Disfunción sexual	0,7	0,5	1,1	0
<i>Gastrointestinal</i>				
Boca seca	0,2	0,3	1,1	0,4
Náusea/vómito	1,8	1,0	0,8	0
<i>Genitourinario</i>				
Uresis anormal	1,4	0,3	0,3	0,8
<i>Musculoesquelético</i>				
Dolor	0,6	0,3	1,3	0,8
<i>Sistema nervioso</i>				
Mareo	5,6	4,0	4,5	3,8
Dolor de cabeza	6,6	4,3	5,8	10,2

\* Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de CoAprovel® y placebo (P=0,03).

Otras reacciones adversas (eventos clínicos probablemente o posiblemente relacionados o con una relación incierta con el tratamiento) ocurrieron con una frecuencia de 0,5% a < 1% y con una incidencia ligeramente mayor en los pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida que en los pacientes tratados con placebo, incluyen: diarrea, mareos (ortostático), cambios en la libido, taquicardia e inflamación de las extremidades. Ninguno de los eventos tuvo diferencia estadística significativa entre los pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida y los pacientes tratados con placebo.

Ocurrieron reacciones adversas con una incidencia de 0,5% a <1% así como un ligero aumento en la incidencia en los pacientes tratados con monoterapia de irbesartán comparados con los pacientes tratados con placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, incluyeron: anormalidades del ECG, prurito, dolor abdominal y debilidad en las extremidades.

Otras reacciones adversas con interés clínico, con una frecuencia <0,5% y con un leve incremento de la incidencia en pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida al compararse con el grupo placebo, fueron hipotensión y síncope.

## **Terapia inicial**

Los eventos adversos en los estudios de hipertensión severa y moderada descritos abajo, son similares a los eventos adversos descritos en los estudios de hipertensión descritos anteriormente.

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

La incidencia de los eventos adversos predefinidos en CoAprovel®, irbesartán y Hidroclorotiazida, respectivamente, fueron los siguientes: 0,9%, 0% y 0% para la hipotensión, 3,0%, 3,8% y 1,0% para el mareo, el 5,5%, 3,8%, y 4,8% para el dolor de cabeza; 1,2%, 0%, y 1,0% para la hipercalemia, y 0,9%, 0% y 0% para hipocalcemia.

Las tasas de discontinuación debido a eventos adversos con el CoAprovel®, irbesartán solo, y la Hidroclorotiazida sola fueron de 6,7%, 3,8% y 4,8%.

En un estudio de hipertensión severa (PAD en sedestación  $\geq 110$  mm Hg), el patrón general de eventos adversos reportados durante las 7 semanas de seguimiento, fue similar en pacientes tratados con CoAprovel® como terapia inicial y en pacientes tratados con irbesartán como terapia inicial. Las incidencias de eventos adversos pre-especificados del CoAprovel® e irbesartán, respectivamente fueron: 0% y 0% para síncope; 0,6% y 0% para hipotensión; 3,6% y 4,0% para mareo; 4,3% y 6,6% para dolor de cabeza; 0,2% y 0% para hipercalemia; y 0,6% y 0,4% para hipocalcemia.

Las tasas de discontinuación debido a eventos adversos para CoAprovel® e irbesartán solo fueron de 2,1% y 2,2%, respectivamente.

## **Experiencia Post-comercialización**

Así como con otros antagonistas de receptores de angiotensina II han sido reportados casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (angioedema, urticaria) con el irbesartán como monoterapia. Los siguientes eventos también han sido reportados en estudios post-comercialización: vértigo, astenia, hipercalemia, ictericia, mialgias, pruebas de funcionamiento hepático con niveles elevados, hepatitis, tinnitus y alteración en el funcionamiento renal incluyendo casos de falla renal en pacientes en riesgo.

Otros eventos adversos (sin relación con el medicamento) reportadas con el uso de hidroclorotiazida sola incluyen: anorexia, irritación gástrica, diarrea, constipación, ictericia (ictericia intrahepática colestática) pancreatitis, sialadenitis, vértigo, parestesia, xantopsia, leucopenia, neutropenia/ agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, reacción de fotosensibilidad, fiebre, urticaria, angitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea), alteraciones respiratorias (incluyendo neumonía y edema pulmonar), reacción anafiláctica, necrólisis epidérmica tóxica, hiperglicemia, glucosuria, hiperuricemia, alteraciones de electrolitos (incluyendo hiponatremia e hipocalcemia), disfunción renal, nefritis intersticial, espasmo muscular, debilidad, cansancio y visión borrosa transitoria.

## **Posología y método de administración:**

### **General**

En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con dosis de 300 mg de irbesartán una vez al día, puede administrárseles CoAprovel® 300 mg/12,5 una vez al día con o sin los alimentos.

CoAprovel® 150 mg/12,5 mg puede administrarse en pacientes que no están adecuadamente controlados solo con hidroclorotiazida o solo con irbesartán 150 mg.

Pacientes que no responden adecuadamente a CoAprovel® 150 mg/12,5 mg puede incrementárseles la dosis a CoAprovel® 300 mg/12,5 mg Dosis mayores de 300 mg de irbesartán y 25 mg de hidroclorotiazida no están recomendadas. Cuando la presión arterial no se controla adecuadamente con solo CoAprovel® se puede agregar otro medicamento antihipertensivo (por ej. un agente bloqueador beta-adrenérgico o un agente bloqueador de los canales del calcio de larga acción).

### **Terapia inicial**

La dosificación en el caso de terapia inicial con CoAprovel® es 150 mg/12,5 mg una vez al día. La dosificación puede ser incrementada después de 1 a 2 semanas de terapia a un máximo de una tableta de 300 mg/25mg una vez al día como sea requerido para controlar la presión sanguínea.

### **Poblaciones Especiales**

#### **Uso Pediátrico**

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

#### **Uso en ancianos**

Generalmente no se requiere reducción de la dosis en pacientes ancianos.

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

#### **Pacientes con deterioro hepático**

Por lo general no es necesario reducir la dosis en los pacientes con deterioro de la función hepática de grado leve a moderado.

#### **Pacientes con deterioro renal**

Por lo general, no es necesario reducir la dosis en los pacientes con deterioro de la función renal leve a moderado (depuración de creatinina >30 ml/min). Sin embargo, debido al componente hidroclorotiazida, CoAprovel® no está recomendado en pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina ≤30 ml/min) (Ver Advertencias).

#### **Pacientes de depleción del volumen intravascular**

A los pacientes con depleción grave del volumen y/o con depleción de sodio, como aquellos tratados vigorosamente con diuréticos, se les debe corregir ésta condición antes de la administración de CoAprovel®.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Con base en la información *in vitro*, no es de esperarse que ocurran interacciones con fármacos cuyo metabolismo es dependiente de las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. Irbesartán es metabolizado principalmente por CYP2C9, sin embargo, durante los estudios clínicos de interacciones no se observaron interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartán en forma concomitante con warfarina (un fármaco metabolizado por CYP2C9). El Irbesartán no afecta la farmacocinética de digoxina o simvastatina La farmacocinética de irbesartán no se afecta por la administración concomitante de nifedipino o de hidroclorotiazida.

La combinación de Coaprovel® con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o daño renal moderado a severo (TFG<60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y no es recomendado en otros pacientes.

Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECAs): El uso de CoAprovel en combinación con IECAs está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética y no está recomendado en otros pacientes.

Con base en la experiencia con el uso de otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, la administración de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio, u otros medicamentos que incrementan la calemia con Irbesartán puede causar incremento del potasio sérico, algunas veces de forma severa requiriendo control cuidadoso del potasio sérico. La terapia concurrente con hidroclorotiazida puede reducir la frecuencia de este efecto.

Medicamentos Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) incluyendo Inhibidores Selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Inhibidores COX-2): en pacientes ancianos, con depleción de volumen (incluyendo aquellos con terapia de diuréticos), o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINES, incluyendo inhibidores selectivos de COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluyendo irbesartán, puede resultar en un deterioro de la función renal, incluyendo una posible falla renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Se requiere una vigilancia periódica de la función renal de los pacientes que reciben irbesartán y una terapia de AINES. El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluyendo irbesartán, puede ser atenuado por los AINES, incluyendo los inhibidores selectivos COX-2.

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

Medicamentos antidiabéticos (orales e insulina): las tiazidas pueden elevar los niveles de glucosa en sangre, por lo que el ajuste de los antidiabéticos puede ser necesario.

Medicamentos antigotosos: pueden ser necesario el ajuste de dosis de los medicamentos antigotosos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico en la sangre.

Glucósidos cardiacos (ej. digoxina) y otros fármacos antiarrítmicos (ej. sotalol): los diuréticos que inducen hipocalcemia, pueden acentuar arritmias cardiacas.

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

La resina de colestiramina y clorhidrato de colestipol: pueden retrasar o disminuir la absorción de hidroclorotiazida. CoAprovel® debe ser tomado por lo menos una hora antes o cuatro horas después de la administración de estos medicamentos.

Litio: se ha reportado incremento en las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio, por el uso concomitante con irbesartán.

Inhibidores de la síntesis endógena de prostaglandinas (ej. AINES): en algunos pacientes la administración de estos agentes puede reducir los efectos de los diuréticos tiazídicos.

Otros diuréticos y medicamentos antihipertensivos: el componente tiazídico de CoAprovel® puede potenciar la acción de otros fármacos antihipertensivos, especialmente fármacos bloqueadores adrenérgicos ganglionares o periféricos. La hidroclorotiazida puede interactuar con diazóxido y deben ser monitoreados la glucosa sanguínea, los niveles séricos de ácido úrico y la presión sanguínea.

Fármacos empleados durante la cirugía: Los efectos de relajantes musculares no despolarizantes, pre-anestésicos y anestésicos usados en cirugía (ej. tubocurarina) pueden ser potenciados por la hidroclorotiazida y el ajuste de dosis puede ser necesario. Estos agentes pre-anestésicos y anestésicos deben ser administrados en dosis reducidas y si es posible retirar la hidroclorotiazida una semana antes de la cirugía.

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

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### **EMBARAZO**

Cuando se detecta el embarazo se debe suspender CoAprovel® tan pronto como sea posible (véase Advertencias).

#### **LACTANCIA**

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

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

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Manejo o uso de maquinaria: Los efectos del CoAprovel® en la habilidad para manejar vehículos de motor o el uso de maquinaria, no ha sido estudiado, pero en base a sus propiedades farmacodinámicas, CoAprovel® no afecta estas habilidades. Sin embargo, cuando se manejan vehículos o con el uso de maquinaria, deben tenerse en cuenta los mareos ocasionales que pudieran ocurrir durante el tratamiento de la hipertensión.

### **Sobredosis:**

La experiencia con adultos expuestos a dosis hasta de 900 mg/día por 8 semanas no reveló toxicidad. No se dispone de información específica acerca del tratamiento de la sobre dosificación con CoAprovel®. Se debe hacer un monitoreo estrecho del paciente, y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte incluyendo líquidos y reemplazo de electrolitos. Las medidas sugeridas incluyen la inducción del vómito y/o el lavado gástrico. Irbesartán no se remueve del organismo con la hemodiálisis. Los signos y síntomas más comúnmente observados en adultos expuestos a la hidroclorotiazida son los causados por depleción electrolítica (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) resultando en deshidratación por diuresis en exceso. Si un glucósido cardíaco (ej. digoxina) u otro fármaco antiarrítmico (ej. sotalol) han sido administrados, la hipocalemia puede acentuar la arritmia cardíaca. El grado en el cual la hidroclorotiazida puede ser removida por hemodiálisis aún no ha sido establecido.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

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

de la angiotensina-II a estos receptores, relajando los vasos sanguíneos y reduciendo la presión arterial.

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

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La administración concomitante de hidroclorotiazida e irbesartán no tiene efecto sobre la farmacocinética del irbesartán.

**Absorción**

El irbesartán y la hidroclorotiazida son dos agentes oralmente activos y no requieren biotransformación para su actividad. Después de la administración oral de CoAprovel®, la biodisponibilidad oral absoluta es de 60-80% y 50-80% para el irbesartán y la hidroclorotiazida, respectivamente.

El alimento no afecta la biodisponibilidad de CoAprovel®. Las concentraciones plasmáticas pico ocurren en 1,5 - 2 horas después de la administración oral para el irbesartán y 1- 2,5 horas para la hidroclorotiazida.

**Distribución**

El irbesartán se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas, tiene una unión insignificante a los componentes celulares de la sangre. El volumen de distribución es de 53-93 litros (0,72-1,24 litros/kg). La hidroclorotiazida se une en un 68% a proteínas plasmáticas, y su volumen aparente de distribución es 3,6 a 7,8litros/kg.

**Metabolismo**

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

**Eliminación**

El irbesartán y sus metabolitos son excretados por las vías biliar y renal. Cerca del 20% de una dosis oral o intravenosa radioactiva de <sup>14</sup>C irbesartán es recuperado en la orina y el resto en las heces. Menos del 2% de la dosis es excretada en orina como irbesartán sin cambios. La hidroclorotiazida no es metabolizada y es eliminada por los riñones. La vida media plasmática de la hidroclorotiazida está entre 5-15 horas.

La vida media de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) de irbesartán es 11-15 horas. La depuración total corporal de una dosis administrada vía intravenosa, de irbesartán es 157-176 mL/ min, de los cuales 3,0-3,5 mL/min es depuración renal. El irbesartán presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica. Las concentraciones estacionarias plasmáticas son alcanzadas dentro de los tres días posteriores a la iniciación de un régimen de dosificación de una dosis diaria. Después de la administración de dosis únicas diarias repetidas, se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (<20%).

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de junio de 2015.