



"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° 1957

BUENOS AIRES, 04 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001523-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en Argentina de BRISTOL MYERS SQUIBB Co. USA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada AVAPRO HCT / IRBESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 150,00 mg - 12,50 mg; 300,00 mg - 12,50 mg, aprobada por Certificado N° 48.221.

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 Especialidad



"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 1957

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 525 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 y rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AVAPRO HCT / IRBESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 150,00 mg - 12,50 mg; 300,00 mg - 12,50 mg, aprobada por Certificado Nº 48.221 y Disposición Nº 6180/99, propiedad de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en Argentina de BRISTOL MYERS SQUIBB Co. USA, cuyos textos constan de fojas 420 a 524 (prospectos) y 292 a 297 (rótulos).



"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 1957

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6180/99 los prospectos autorizados por las fojas 420 a 454 y los rótulos autorizados por las fojas 292 a 293, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.221 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

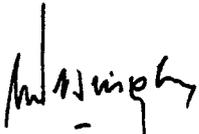
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001523-12-1

DISPOSICIÓN Nº

nc

1957


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°..... **1957** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.221 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en Argentina de BRISTOL MYERS SQUIBB Co. USA, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AVAPRO HCT / IRBESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 150,00 mg - 12,50 mg; 300,00 mg - 12,50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6180/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008389-99-7.-

5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1820/11.-	Prospectos de fs. 420 a 524, corresponde desglosar de fs. 420 a 454.- Rótulos de fs. 292 a 297, corresponde desglosar de fs. 292 a 293.-

9



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

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en Argentina de BRISTOL MYERS SQUIBB Co. USA, Titular del Certificado de Autorización N° 48.221 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **04 ABR 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-001523-12-1

DISPOSICIÓN N°

nc

1957

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



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO



**AVAPRO HCT
IRBESARTAN HIDROCLOROTIAZIDA**

Comprimidos
150/12,5mg - 28 Comprimidos

Cada comprimido contiene irbesartán 150 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg y excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, Dióxido de silicio, Estearato de magnesio.

Conservación: Conserve a temperatura de 25° C. Variación permitida 15°C-30°C

Información Adicional: Ver prospecto

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote N°:
Fecha de vencimiento:

Industria Norteamericana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.221

Venta bajo receta.

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Company, 2400 West Lloyd Expressway, Evansville, Indiana, EE.UU.

Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Monroe 801 - Buenos Aires.
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



PROYECTO DE ROTULO

**AVAPRO HCT
IRBESARTAN HIDROCLOROTIAZIDA**

Comprimidos
300/12,5mg - 28 Comprimidos

Cada comprimido contiene irbesartán 300 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg y excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, Dióxido de silicio, Estearato de magnesio.

Conservación: Conserve a temperatura de 25° C. Variación permitida 15°C-30°C

Información Adicional: Ver prospecto

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Industria Norteamericana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.221

Venta bajo receta.

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Company, 2400 West Lloyd Expressway, Evansville, Indiana, EE.UU.

Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Monroe 801 - Buenos Aires.
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada



9 5 7



PROYECTO DE PROSPECTO

AVAPRO® HCT IRBESARTAN HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos
Venta bajo receta

Industria Norteamericana

ADVERTENCIA: USO TOXICIDAD FETAL

- Una vez detectado el embarazo, se debe suspender el uso de AVAPRO® HCT lo antes posible [ver *Advertencias y precauciones*].
- Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesiones e incluso la muerte del feto en desarrollo [ver *Advertencias y precauciones*].

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido contiene:	x 150/12,5 mg	X 300/12,5 mg
Irbesartán	150,00 mg	300,00 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg	12,50 mg
Excipientes:		
Lactosa monohidrato	26,65 mg	65,80 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	45,00 mg	90,00 mg
Croscarmelosa sódica	15,00 mg	30,00 mg
Celulosa microcristalina	45,00 mg	90,00 mg
Oxido de hierro rojo	0,30 mg	0,60 mg
Oxido de hierro amarillo	0,30 mg	0,60 mg
Dióxido de silicio	2,25 mg	4,50 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg	6,00 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

AVAPRO HCT

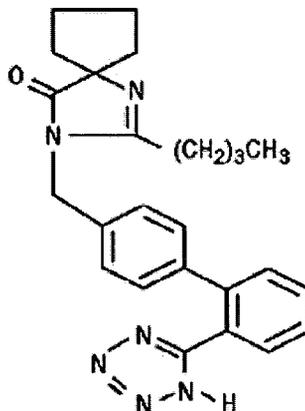
1

Versión#12-1 – USPI Rev.Feb12

DESCRIPCIÓN

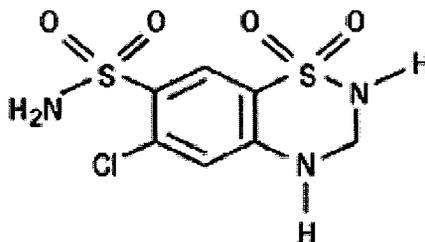
AVAPRO® HCT (irbesartán-hidroclorotiazida) Comprimidos es una combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II (subtipo AT₁), el irbesartán, y un diurético tiazídico, la hidroclorotiazida (HCTZ).

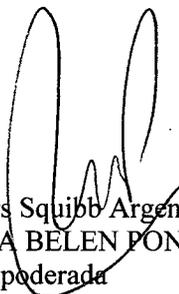
El irbesartán es un compuesto no peptídico. Su fórmula química es 2-butil-3-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)bencil]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona. Su fórmula empírica es C₂₅H₂₈N₆O, y su fórmula estructural es la siguiente:

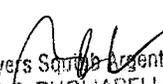


El irbesartán es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino. Su peso molecular es 428,5. Es un compuesto no polar con un coeficiente de partición (octanol/agua) de 10,1 a un pH de 7,4. El irbesartán es levemente soluble en alcohol y en cloruro de metileno y prácticamente insoluble en agua.

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:




 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARIA BELEN PONT
 Apoderada


 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 ADRIANA C. PUGLIARELLO CALVO
 Farmacéutica
 Director Técnico

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.

AVAPRO® HCT para administración oral se presenta en comprimidos recubiertos de 150 mg ó 300 mg de irbesartán combinado con 12,5 mg de hidroclorotiazida, ó 300 mg de irbesartán combinado con 25 mg de hidroclorotiazida. Todas las concentraciones de dosis contienen los siguientes ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, estearato de magnesio, dióxido de silicio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, dióxido de titanio y cera carnauba. Asimismo, los comprimidos recubiertos de 300/25 mg contienen almidón pregelatinizado y óxido de hierro negro.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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 convertora de la angiotensina (ECA, quininasa II). La angiotensina II es el principal agente presor del RAS y estimula asimismo la síntesis de la aldosterona y la secreción de la corteza suprarrenal, la contracción cardíaca, la reabsorción renal de sodio, la actividad del sistema nervioso simpático y el crecimiento de las células de los músculos lisos. 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. También hay un receptor AT₂ en muchos tejidos, pero carece de intervención en la homeostasis cardiovascular.

El irbesartán es un antagonista específico y competitivo de los receptores AT₁ con una afinidad mucho mayor (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 del irbesartán sobre la presión arterial.


 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARIA BELEN PONT
 Apoderada


 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
 Farmacéutica
 Director Técnico

El irbesartán no inhibe ni la ECA ni la renina, así como tampoco afecta otros receptores de hormonas o canales de iones que participan de la regulación cardiovascular de la presión arterial y de la homeostasis del sodio. Como el irbesartán no inhibe la ECA, tampoco afecta la respuesta a la bradiquinina, aunque se desconoce si este hecho posee relevancia clínica.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. Las tiazidas afectan los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrolitos, aumentando de manera directa la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. Indirectamente, la acción diurética de la hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, con el consecuente aumento de 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 con este tipo de diuréticos.

No se comprende completamente el mecanismo de los efectos antihipertensivos de las tiazidas.

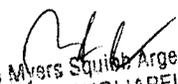
Farmacodinamia

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% en 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 incrementa 1,5-2 veces la concentración plasmática de angiotensina II e incrementa 2-3 veces los niveles plasmáticos de renina. Las concentraciones plasmáticas de aldosterona generalmente decaen después de la administración de irbesartán, aunque los niveles de potasio en suero no se ven significativamente afectados con la administración de las dosis recomendadas.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1957



En pacientes hipertensos, dosis de irbesartán administradas por vía oral en forma crónica (hasta 300 mg) no tuvieron efecto alguno sobre la velocidad de filtración glomerular, 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

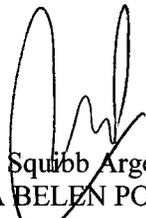
El irbesartán es un agente oralmente activo que no requiere biotransformación en una forma activa. La absorción oral del irbesartán es rápida y completa, con una biodisponibilidad absoluta promedio del 60-80%. Después de la administración oral de irbesartán, se alcanzan concentraciones plasmáticas pico de irbesartán 1,5-2 horas después de la administración de la dosis. La ingesta de alimentos no afecta la biodisponibilidad del irbesartán.

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

La semivida de eliminación terminal del irbesartán alcanzó un promedio de 11-15 horas. Las concentraciones de estado de equilibrio 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 semivida plasmática osciló entre 5,6 y 14,8 horas.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



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 con 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 del irbesartán.

El irbesartán y sus metabolitos se excretan tanto por vía biliar como renal. Después de la administración por vía oral o intravenosa de irbesartán marcado con 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 del irbesartán por parte de las isoenzimas del citocromo P450 indicaron que la oxidación de irbesartán se debió principalmente a la 2C9; el metabolismo de la 3A4 fue insignificante. El irbesartán no fue metabolizado por las isoenzimas comúnmente asociadas con el metabolismo de los fármacos (1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1), así como tampoco produjo una inducción o inhibición sustancial de las mismas. No se observaron inducción ni inhibición de 3A4.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no se metaboliza, sino que se elimina rápidamente por vía renal. Por lo menos el 61% de la dosis oral se elimina 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 fijación insignificante a los componentes celulares de la sangre. El volumen de distribución promedio es de 53-93 litros. El clearance plasmático y el clearance renal total son del orden de 157-176 y 3,0-3,5 ml/min, respectivamente. No se observó acumulación de irbesartán de significación clínica con la administración de dosis reiteradas.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



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

Hidroclorotiazida

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

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 jóvenes (edad 18-40 años). En los estudios realizados con pacientes hipertensos, no se registraron diferencias en la semivida o en la acumulación atribuibles al género, aunque se detectaron concentraciones plasmáticas de irbesartán levemente mayores en las pacientes de género 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 semivida de eliminación del irbesartán no sufrió modificaciones de significación, pero los valores de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ fueron aproximadamente un 20-50% 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.

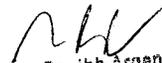
Raza

En voluntarios sanos de raza negra, los valores de AUC correspondientes al 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 $C_{m\acute{a}x}$.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

AVAPRO HCT

7


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Versión#12-1 – USPI Rev.Feb12



Insuficiencia renal

La farmacocinética del irbesartán no sufrió alteraciones en pacientes con deterioro de la función 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 deterioro de la función renal de grado leve a grave, 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.

Interacciones medicamentosas

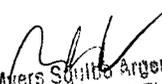
No se han detectado interacciones farmacocinéticas (o farmacodinámicas) significativas entre los fármacos en los estudios de interacción realizados con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina y nifedipina.

Los estudios *in vitro* indican una significativa inhibición de la formación de metabolitos oxidados de irbesartán con los sustratos/inhibidores conocidos del citocromo CYP 2C9: 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 fueron despreciables. La administración concomitante de nifedipina o de hidroclorotiazida no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del irbesartán. Sobre la base de los datos obtenidos *in vitro*, no se debe esperar una interacción con los fármacos cuyo metabolismo depende de las isoenzimas 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 la protrombina) ni sobre la farmacocinética de la digoxina. La farmacocinética del irbesartán no se vio afectada por la administración concomitante de nifedipina o hidroclorotiazida.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

AVAPRO HCT


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

ESTUDIOS CLÍNICOS

Monoterapia con irbesartán

Se analizaron los efectos antihipertensivos de irbesartán en 7 importantes estudios con control de placebo de 8-12 semanas de duración, realizados en pacientes con presión diastólica basal de 95-110 mmHg. En estos ensayos se incluyeron dosis de 1-900 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 de depresión, y la respuesta en función del género, 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 7 estudios sobre irbesartán como monoterapia se incluyó un total de 1.915 pacientes randomizados al grupo que recibió irbesartán (1-900 mg) y 611 pacientes randomizados al grupo que recibió el placebo. Las dosis de 150-300 mg de irbesartán administradas una vez al día permitieron obtener reducciones de significación estadística y clínica en la presión arterial sistólica y diastólica con efectos de depresión (24 horas después de administrar la dosis) al cabo de 6-12 semanas de tratamiento, en comparación con el placebo, de alrededor de 8-10/5-6 y 8-12/5-8 mmHg, respectivamente. No se observó un incremento de los efectos con 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.

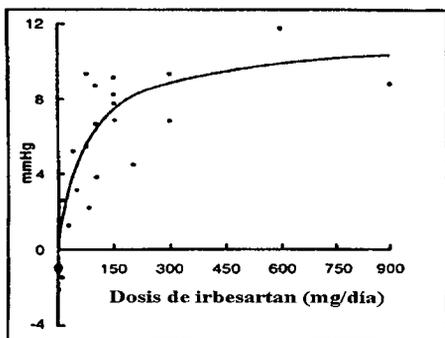


Figura 1. Reducción con sustracción de placebo en el punto de depresión de la PA sistólica en sedestación; análisis integrado

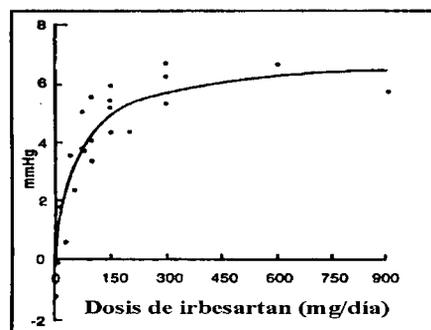


Figura 2. Reducción con sustracción de placebo en el punto de depresión de la PA diastólica en sedestación; análisis integrado

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARIA BELEN PONT
 Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
 Farmacéutica
 Director Técnico

AVAPRO HCT

Versión#12-1 – USPI Rev.Feb12

La administración de dosis terapéuticas de irbesartán 1 vez al día provocó efectos pico a las 3-6 horas aproximadamente y, en un estudio ambulatorio de monitoreo continuo de la presión arterial, a aproximadamente las 14 horas. Este efecto se observó con dosis administradas 1 y 2 veces al día. La relación depresión-a-pico correspondiente a la respuesta sistólica y diastólica generalmente fue del 60-70%. En un estudio ambulatorio continuo de monitoreo de la presión arterial, dosis de 150 mg administradas una vez al día brindaron respuestas de depresión 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.

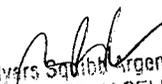
Los subgrupos de pacientes en los que se analizaron la edad, el género y la raza demostraron que hombres y mujeres, así como pacientes mayores y menores de 65 años, tuvieron en general una respuesta similar. El irbesartán resultó efectivo para reducir la presión arterial independientemente de la raza, aunque el efecto fue levemente menor en pacientes de raza negra (en general se trata de una población con bajo nivel de renina). Los pacientes de raza negra característicamente responden mejor con el agregado de una baja 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 al fármaco 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 AVAPRO® HCT (irbesartán-hidroclorotiazida) Comprimidos fueron analizados en 4 estudios controlados por placebo en pacientes con hipertensión entre leve y moderada [presión arterial (PA) diastólica media en sedestación entre 90 y 110 mmHg], un estudio en pacientes con hipertensión moderada [PA sistólica media en sedestación entre 160 y 179 mmHg o PA diastólica en sedestación entre 100 y 109 mmHg) y un estudio en pacientes con hipertensión grave (PA diastólica media en sedestación ≥ 110 mmHg) de entre 8 y 12 semanas de duración. En estos ensayos participaron 3149 pacientes randomizados a dosis fijas de irbesartán (37,5 a 300 mg) e hidroclorotiazida administrada en forma concomitante (6,25 a 25 mg).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

3 5 7



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).

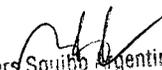
El Estudio II efectuó una comparación entre las combinaciones de irbesartán-hidroclorotiazida de 75/12,5 mg y 150/12,5 mg, sus componentes individuales y el placebo.

El Estudio III investigó las respuestas de presión arterial ambulatoria a irbesartán-hidroclorotiazida (75/12,5 mg y 150/12,5 mg) y placebo después de 8 semanas de tratamiento.

El estudio IV investigó los efectos de la incorporación de irbesartán (75 ó 150 mg) en pacientes no controlados (PA diastólica en sedestación de 93-120 mmHg) con el tratamiento de hidroclorotiazida (25 mg) únicamente. En los estudios I a III, la incorporación de 150 a 300 mg de irbesartán a las dosis de 6,25, 12,5 ó 25 mg de hidroclorotiazida produjo disminuciones adicionales de la presión arterial de 8-10 mmHg/3-6 mmHg en el punto de de presión relacionadas 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 5-6/2-3 mmHg (12,5 mg) y 7-11/4-5 mmHg (25 mg) relacionada con la dosis en el punto de depresión (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 punto de depresión (24 horas después de la administración de la dosis) ajustadas con placebo de entre 13-15/7-9 mmHg, 14/9-12 mmHg y 19-21/11-12 mmHg, respectivamente. Los efectos pico se registraron entre las 3 y las 6 horas, con una relación de depresión a pico >65%.

En el estudio IV, la incorporación de irbesartán (75-150 mg) produjo un efecto de adición (sistólica/diastólica) en el punto de depresión (24 horas después de la administración) de 11/7 mmHg.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1957



Tratamiento inicial

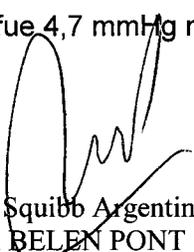
Los estudios V y VI no contaban con grupo de placebo, por lo que no todos los efectos a continuación son atribuibles a irbesartán o HCTZ.

El estudio V se realizó en pacientes con una presión arterial media de 162/98 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 150/12,5 mg), irbesartán (150 mg) y HCTZ (12,5 mg). Estos regímenes iniciales del estudio se aumentaron a las 2 semanas a 300/25 mg de AVAPRO® HCT , 300 mg de irbesartán ó 25 mg de HCTZ, respectivamente.

A las ocho semanas, las reducciones medias de la PA diastólica y la PA sistólica en sedestación en el punto de depresión respecto del nivel basal fueron de 14,6 mmHg y 27,1 mmHg para los pacientes tratados con AVAPRO® HCT , 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 AVAPRO® HCT , el cambio medio respecto del nivel basal en la PA diastólica en sedestación fue 3,0 mmHg más baja ($p=0,0013$) y el cambio medio respecto del nivel basal en la PA sistólica en sedestación 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 AVAPRO® HCT .

El estudio VI se realizó en pacientes con una presión arterial media de 172/113 mmHg a nivel basal y comparó el punto de depresión de la PA diastólica en sedestación a las 5 semanas entre el grupo que recibió la combinación (150/12,5 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 300/25 mg de AVAPRO® HCT ó 300 mg de irbesartán, respectivamente.

A las 5 semanas, las reducciones medias de PA diastólica y sistólica en sedestación en el punto de depresión desde nivel basal fueron de 24,0 mmHg y 30,8 mmHg para los pacientes tratados con AVAPRO® HCT , y de 19,3 mmHg y 21,1 mmHg para los pacientes tratados con irbesartán, respectivamente. La PA diastólica media en sedestación fue 4,7 mmHg más baja ($p<0,0001$) y la PA sistólica media en sedestación


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

AVAPRO HCT

12


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Versión#12-1 – USPI Rev.Feb12

1957



fue 9,7 mmHg más baja ($p < 0,0001$) en el grupo tratado con AVAPRO® HCT que en el grupo tratado con irbesartán. Los pacientes tratados con AVAPRO® HCT lograron controlar la presión arterial con mayor rapidez, con niveles de PA diastólica y sistólica en sedestación significativamente 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 AVAPRO® HCT.

En los estudios I-VI no se observó una diferencia de respuesta entre hombres y mujeres, ni 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.

INDICACIONES Y USO

AVAPRO® HCT (irbesartán-hidroclorotiazida) Comprimidos está indicado para el tratamiento de la hipertensión.

AVAPRO® HCT puede administrarse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con una monoterapia.

AVAPRO® HCT también puede administrarse como tratamiento inicial a pacientes con probabilidades de necesitar múltiples drogas para alcanzar sus objetivos relacionados con la presión arterial.

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

Los pacientes con hipertensión en estadio 2 (moderada o grave) 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 en condición basal, los objetivos y la probabilidad incremental de alcanzar el objetivo con una combinación en comparación con una monoterapia.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Los datos obtenidos en los estudios V y VI [ver *Estudios clínicos*] ofrecen estimaciones de la probabilidad de alcanzar un objetivo relacionado con la presión arterial con AVAPRO® HCT en comparación con la monoterapia de irbesartán o hidroclorotiazida (HCTZ). La relación entre la presión arterial basal y la obtención de una presión arterial (PA) sistólica en sedestación <140 ó <130 mmHg o una PA diastólica en sedestación <90 ó <80 mmHg en pacientes tratados con AVAPRO® HCT en comparación con los pacientes tratados con monoterapia de irbesartán o HCTZ se muestran en las Figuras 3a a 4b.

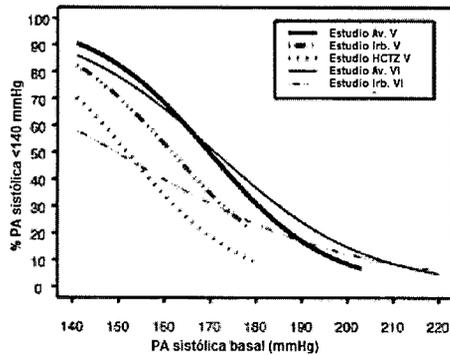


Figura 3a: Probabilidad de alcanzar una PA sistólica <140 mmHg en pacientes que participaron de los estudios de tratamiento inicial V (Semana 8) y VI (Semana 7)*

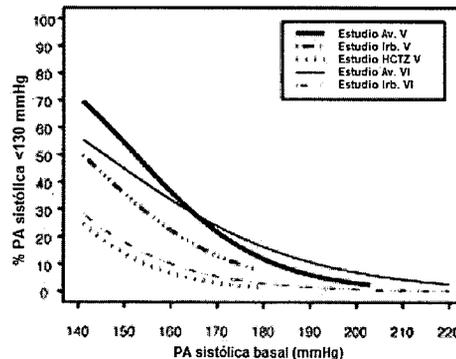


Figura 3b: Probabilidad de alcanzar una PA sistólica <130 mmHg en pacientes que participaron de los estudios de tratamiento inicial V (Semana 8) y VI (Semana 7)*

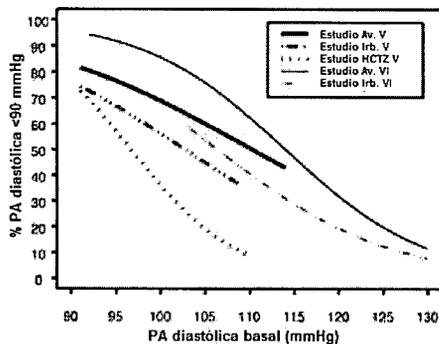


Figura 4a: Probabilidad de alcanzar una PA diastólica <90 mmHg en pacientes que participaron de los estudios de tratamiento inicial V (Semana 8) y VI (Semana 7)*

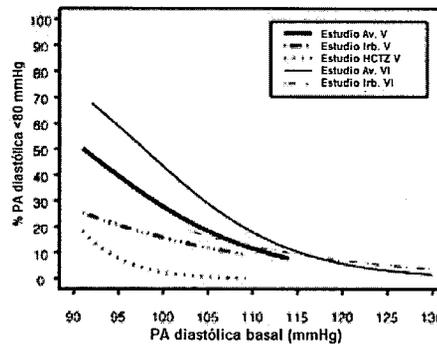


Figura 4b: Probabilidad de alcanzar una PA diastólica <80 mmHg en pacientes que participaron de los estudios de tratamiento inicial V (Semana 8) y VI (Semana 7)*

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARIA BELEN PONT
 Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
 Farmacéutica
 Director Técnico

*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).

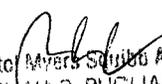
Los gráficos anteriores ofrecen una aproximación sobre la probabilidad de alcanzar el objetivo de presión arterial (por ejemplo, una presión arterial sistólica en sedestación ≤ 140 mmHg en la semana 8) para cada grupo de tratamiento. La curva de cada grupo de tratamiento en cada estudio se estimó mediante la construcción de un modelo de regresión logística con todos los datos disponibles sobre el grupo de tratamiento pertinente. La probabilidad estimada indicada por el extremo derecho de cada curva es menos confiable debido al pequeño número de sujetos con presión arterial alta en condición 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 AVAPRO® HCT asciende a aproximadamente el 40% (sistólica) o 70% (diastólica).



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

CONTRAINDICACIONES

- AVAPRO® HCT está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.
- Debido a la presencia de hidroclorotiazida, este producto está contraindicado en pacientes con anuria o hipersensibilidad a otras drogas derivadas de la sulfonamida.

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. Ni bien se detecte el embarazo se deberá suspender la administración de AVAPRO HCT lo antes posible [ver *Uso en poblaciones específicas*].

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 pacientes con depleción de volumen o de sal

Se observó una reducción excesiva de la presión arterial en contados casos en pacientes con hipertensión sin complicaciones tratados únicamente con irbesartán (<0,1%) o con irbesartán-hidroclorotiazida (aproximadamente 1%). El comienzo del tratamiento antihipertensivo puede provocar hipotensión sintomática en pacientes con depleción de volumen intravascular o de sal, por ejemplo, en 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 respuesta hipotensa 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.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN FONT
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1957



Reacciones de hipersensibilidad

Hidroclorotiazida

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergias o asma bronquial, pero son más probables en aquellos que tienen 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 debe administrarse litio concomitantemente con tiazidas [ver *Interacciones medicamentosas*].

Desequilibrios electrolíticos y metabólicos

Irbesartán-Hidroclorotiazida

En estudios clínicos doble ciego con diversas dosis de irbesartán e hidroclorotiazida, la incidencia de pacientes hipertensos que presentaron hipopotasemia (potasio en suero $<3,5$ mEq/l) fue de 7,5% contra 6,0% en el grupo que recibió el placebo; la incidencia de hiperpotasemia (potasio en suero $>5,7$ mEq/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 hipopotasémica 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,

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

AVAPRO HCT

17

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Versión#12-1 – USPI Rev.Feb12



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.

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden preverse alteraciones en la función renal en pacientes susceptibles. En aquellos pacientes

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

AVAPRO HCT

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1957



cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de ECA se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Es de esperar que el irbesartán se comporte de manera similar. En estudios sobre inhibidores de ECA realizados en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han informado incrementos de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico 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 enfermedad renal grave. En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden precipitar la azotemia. 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 sin demora 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 [ver *Farmacología clínica*].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

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

En pacientes de edad avanzada, pacientes con depleción de volumen (incluidos aquellos bajo tratamiento diurético) o pacientes con compromiso de la función renal, la coadministración de AINE, 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, incluida 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 AINE.

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

Hidroclorotiazida

Los siguientes fármacos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se los administra concurrentemente:

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: Pueden aumentar la hipotensión ortostática.

Fármacos antidiabéticos (agentes orales e insulina): Podría ser necesario ajustar la dosis del fármaco antidiabético.

Otros fármacos antihipertensivos: Efectos aditivos o aumentados.

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

Corticosteroides, hormona adrenocorticotropa (ACTH): Intensificación de la depleción de electrolitos, en particular hipopotasemia.

Aminas presoras (por ejemplo, norepinefrina): Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras pero no lo suficiente para impedir su uso.

Relajantes musculoesqueléticos no depolarizantes (por ejemplo, tubocurarina): Posible aumento de la respuesta al relajante muscular.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

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 AVAPRO® HCT [ver *Advertencias y precauciones*].

Antiinflamatorios no esteroideos: En algunos pacientes la administración de antiinflamatorios no esteroideos puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos del asa, ahorradores de potasio y tiazídicos. Por lo tanto, cuando se administren concomitantemente AVAPRO® HCT (irbesartán-hidroclorotiazida) Comprimidos 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.

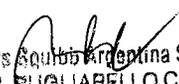
USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

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 AVAPRO HCT 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.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1957



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 AVAPRO HCT, 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 AVAPRO HCT deben ser seguidos de cerca para determinar la presencia de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia [ver *Uso en poblaciones específicas*].

En ratas y conejos, el 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, hidrouréter y/o ausencia de papilas renales. También se presentaron edemas subcutáneos en fetos que recibieron dosis equivalentes a 4 veces la DMRH (sobre la base de la superficie corporal). Estas anomalías se produjeron en las ratas preñadas que recibieron irbesartán hasta el día 20 de la gestación, pero no cuando la administración de la droga se interrumpió el día 15 de la gestación. Se cree que lo observado son efectos gestacionales tardíos de la droga. Las conejas preñadas a las que se administraron dosis orales de irbesartán equivalentes a 1,5 veces la DMRH experimentaron una alta tasa de mortalidad materna y aborto. Las hembras sobrevivientes sufrieron un leve incremento de las reabsorciones tempranas y la correspondiente disminución en la cantidad de fetos vivos [ver *Toxicología preclínica*].

Se observó radiactividad en los fetos de ratas y conejos durante la última etapa de la gestación y en la leche de las ratas después de la administración dosis orales de irbesartán marcado radiactivamente.

Al administrar a ratones y ratas preñadas hidroclorotiazida en dosis de hasta 3000 y 1000 mg/kg/día (alrededor de 600 y 400 veces la DMRH), respectivamente, durante sus respectivos períodos de principal organogénesis, no se observó evidencia de daño fetal.

Se realizó un estudio sobre toxicidad durante el desarrollo en ratas con dosis de irbesartán-hidroclorotiazida de 50/50 y 150/150 mg/kg/día. A pesar de que la combinación de dosis elevadas aparentemente fue más tóxica para las ratas madres que la

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

AVAPRO HCT

22

Versión#12-1 – USPI Rev.Feb12



administración de cada droga por separado, no se observó evidencia de aumento de la toxicidad en los embriones en desarrollo.

Lactancia

Se desconoce si el irbesartán se excreta en la leche materna, pero el irbesartán o algunos de sus metabolitos se segregan en concentraciones reducidas en la leche de ratas en período de lactancia.

Las tiazidas están presentes en la leche materna. Debido a los potenciales efectos adversos que podría provocar al niño lactante, se deberá decidir suspender la lactancia o bien el fármaco, siempre teniendo como base la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

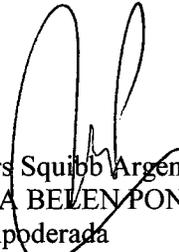
Neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a AVAPRO HCT:

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 ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 1694 pacientes que recibieron AVAPRO® HCT 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 *Farmacología clínica* y *Estudios clínicos*].


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1957



TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Irbesartán-Hidroclorotiazida

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con la combinación irbesartán-hidroclorotiazida.

La combinación de irbesartán-hidroclorotiazida no fue mutagénica en las pruebas *in vitro* estándar (prueba microbiana de Ames, y ensayo de mutación genética directa de células de mamíferos realizados con hámsters chinos). La combinación irbesartán-hidroclorotiazida tuvo resultados negativos en las pruebas de inducción de aberraciones cromosómicas (*in vitro* - ensayo de linfocitos humanos; *in vivo* - estudio de micronúcleo de ratones).

La combinación irbesartán-hidroclorotiazida no ha sido evaluada en estudios definitivos sobre fertilidad.

Irbesartán

No se observó evidencia de carcinogénesis cuando se administró irbesartán en dosis máximas de 500/1000 mg/kg/día (machos/hembras, respectivamente) en ratas y en dosis de 1000 mg/kg/día en ratones durante un plazo máximo de dos años. Para las ratas machos y hembras, las dosis de 500 mg/kg/día ofrecieron una exposición sistémica promedio al irbesartán ($AUC_{0-24 \text{ hs}}$ fijado más no fijado) cercana a 3-11 veces, respectivamente, la exposición sistémica promedio en seres humanos que recibieron la dosis máxima recomendada (DMR) de 300 mg de irbesartán/día, mientras que 1000 mg/kg/día (administrados únicamente a las hembras) ofrecieron una exposición sistémica promedio aproximadamente 21 veces mayor que la informada para seres humanos con la MRR. En los ratones machos y hembras, las dosis de 1000 mg/kg/día ofrecieron una exposición al irbesartán cercana a 3-5 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos con 300 mg/día.

El irbesartán no demostró ser mutagénico en una batería de análisis *in vitro* (prueba microbiana de Ames, prueba de reparación del ADN en hepatocitos de ratas, ensayo de mutación genética directa de células de mamíferos V79). El irbesartán tuvo resultados negativos en varios análisis de inducción de aberraciones cromosómicas (*in vitro*: ensayo de linfocitos humanos; *in vivo*: estudio de micronúcleos de ratones).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

AVAPRO HCT

24

Versión#12-1 – USPI Rev.Feb12

1957



El irbesartán no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o el apareamiento de ratas machos y hembras en dosis orales de ≤ 650 mg/kg/día, la máxima dosis que ofrece una exposición sistémica al irbesartán ($AUC_{0-24 \text{ hs}}$ fijado más no fijado) aproximadamente 5 veces mayor que la que se encuentra en seres humanos que reciben la DMR de 300 mg/día.

Hidroclorotiazida

De los estudios de alimentación de dos años de duración realizados con ratones y ratas con el auspicio del Programa Nacional de Toxicología (NTP) no surgió evidencia de potencial carcinogénico de la hidroclorotiazida en ratones hembras (en dosis de hasta aproximadamente 600 mg/kg/día) ni en ratas machos y hembras (en dosis de hasta aproximadamente 100 mg/kg/día). Sin embargo, el NTP halló evidencia equívoca de hepatocarcinogenicidad en ratones machos.

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, ni en el ensayo de ovario de hámster chino (CHO) para determinar aberraciones cromosómicas, ni en los ensayos *in vivo* realizados con cromosomas de células germinales de ratones, con cromosomas de médula ósea de hámsters chinos y en el gen letal recesivo relacionado con el género de *Drosophila*. Sólo se obtuvieron resultados positivos en los ensayos de intercambio de cromátidas hermanas de CHO (clastogenicidad) *in vitro* y de células de linfoma de ratones (mutagénesis), en los que se utilizaron concentraciones de hidroclorotiazida de 43 a 1300 $\mu\text{g/ml}$, y 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 géneros en los estudios en los que se expuso a estas especies a dosis de hasta 100 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 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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

25

AVAPRO HCT

Versión#12-1 – USPI Rev.Feb12

1957



de la incidencia de cavitación de la pelvis renal, hidrouréter y/o ausencia de papilas renales en los fetos en dosis ≥ 50 mg/kg/día (aproximadamente equivalentes a la dosis máxima recomendada para seres humanos [DMRH], 300 mg/día, sobre la base de la superficie corporal). En dosis ≥ 180 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la DMRH sobre la base de 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, 150 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, las dosis orales de 30 mg de irbesartán/kg/día se asociaron con mortalidad materna y aborto. Las hembras sobrevivientes que recibieron esta dosis (alrededor de 1,5 veces la DMRH sobre la base de la superficie corporal) tuvieron un leve incremento en las reabsorciones tempranas y una correspondiente disminución en la cantidad de fetos vivos. Se determinó que el irbesartán atraviesa la barrera placentaria en ratas y conejos.

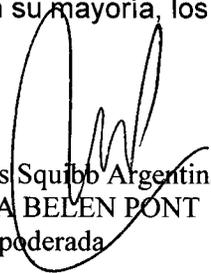
REACCIONES ADVERSAS

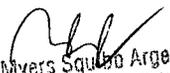
Experiencia en ensayos clínicos

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 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 con el uso de la droga y para el cálculo aproximado de tasas.

Irbesartán-hidroclorotiazida

Se ha evaluado la seguridad de AVAPRO® HCT Comprimidos en 1694 pacientes tratados por hipertensión esencial en 6 ensayos clínicos. En los Estudios I a IV realizados con AVAPRO® HCT, no se observaron eventos adversos distintivos de esta combinación de fármacos. Los eventos adversos se limitaron a los que se habían informado previamente con irbesartán o hidroclorotiazida (HCTZ). 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 AVAPRO® HCT fue bien tolerado. En su mayoría, los eventos adversos fueron de carácter leve y transitorio, y no


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1957



requirieron suspender el tratamiento. En los ensayos clínicos controlados, sólo fue necesario suspender el tratamiento con AVAPRO® HCT a causa de 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, los eventos adversos que se informaron con AVAPRO® HCT 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 los siguientes:

	Irbesartán/HCT Z (n=898) (%)	Placebo (n=236) (%)	Irbesartán (n=400) (%)	HCTZ (n=380) (%)
<i>Cuerpo en general</i>				
Dolor de pecho	2	1	2	2
Fatiga	6	3	4	3
Gripe	3	1	2	2
<i>Cardiovasculares</i>				
Edema	3	3	2	2
Taquicardia	1	0	1	1
<i>Gastrointestinales</i>				
Dolor abdominal	2	1	2	2
Dispepsia/ardor estomacal	2	1	0	2
Náuseas/vómitos	3	0	2	2
<i>Inmunológicos</i>				
Alergia	1	0	1	1
<i>Musculoesqueléticos</i>				
Dolor musculoesquelético	6	5	6	10
<i>Sistema nervioso</i>				
Mareos	8	4	6	5
Mareo ortostático	1	0	1	1

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

AVAPRO HCT

Versión#12-1 – USPI Rev.Feb12

<i>Renales/genitourinarios</i>				
Micción anormal	2	1	1	2

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

Los eventos adversos 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 eventos 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 otros eventos adversos 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: acaloramiento, hipertensión, soplo cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, hipotensión, síncope, trastornos arrítmicos/de la conducción, paro cardiorrespiratorio, insuficiencia cardíaca, crisis hipertensiva.

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

Desequilibrios endocrinos/ metabólicos/ electrolíticos: disfunción sexual, trastornos de la libido, gota.

Gastrointestinales: diarrea, estreñimiento, gastroenteritis, flatulencia, distensión abdominal.

Tejido musculoesquelético/conjuntivo: 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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular.

Renales/genitourinarios: trastornos prostáticos.

Respiratorios: tos, infección de las vías respiratorias superiores, epistaxis, traqueobronquitis, congestión, congestión pulmonar, disnea, sibilancia.

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

Hidroclorotiazida

A continuación se enumeran otros eventos adversos que se han informado con hidroclorotiazida, independientemente de la causalidad:

Cuerpo en general: debilidad.

Digestivos: pancreatitis, ictericia (ictericia colestásica intrahepática), sialadenitis, calambres, irritación gástrica.

Hematológicos: anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia.

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

Metabólicos: hiperglucemia, glicosuria, hiperuricemia.

Musculoesqueléticos: espasmo muscular.

Sistema nervioso/psiquiátricos: inquietud.

Renales: insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial.

Cutáneos: 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 hipertensión moderada (PA diastólica en sedestación entre 90 y 110

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

mmHg), las clases e incidencias de eventos adversos informados en pacientes tratados con AVAPRO® HCT fueron similares al perfil de eventos adversos en pacientes bajo monoterapia con irbesartán o HCTZ inicialmente. No se registraron síncope en el grupo de tratamiento con AVAPRO® HCT y se registró un evento en el grupo de tratamiento con HCTZ. Las incidencias de eventos adversos preespecificados en los tratamientos de tratamiento con AVAPRO® HCT, irbesartán y HCTZ, respectivamente, fueron 0,9%, 0% y 0% para hipotensión; 3,0%, 3,8% y 1,0% para mareos; 5,5%, 3,8% y 4,8% para cefalea; 1,2%, 0% y 1,0% para hiperpotasemia; y 0,9%, 0% y 0% para hipopotasemia. Las tasas de suspensión debido a eventos adversos en los grupos tratados con AVAPRO® HCT, 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 sedestación ≥ 110 mmHg), el patrón general de efectos adversos informados durante las 7 semanas de seguimiento fue similar en los pacientes que recibieron AVAPRO® HCT como tratamiento inicial y en los pacientes que recibieron irbesartán como tratamiento inicial. Las incidencias de efectos adversos preespecificados en los grupos tratados con AVAPRO® HCT 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; 0,2% y 0% para hiperpotasemia; y 0,6% y 0,4% para hipopotasemia. Las tasas de suspensión del tratamiento debido a eventos adversos fueron 2,1% y 2,2% [ver *Estudios clínicos*].

Experiencia durante la comercialización

Se han registrado las siguientes reacciones adversas durante el uso de AVAPRO® HCT posterior a su aprobación. Dado que estas reacciones han sido informadas voluntariamente por una población cuyo tamaño se desconoce, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga. La decisión de incluir estas reacciones en el rótulo generalmente se basan en uno o más de los siguientes factores: (1) gravedad de la reacción, (2) frecuencia de los informes o (3) grado de conexión causal con AVAPRO® HCT.

Las siguientes reacciones adversas se han informado raramente: urticaria, angioedema (incluida inflamación de rostro, labios, faringe y/o lengua) y hepatitis. También se han informado rara vez casos de hiperpotasemia.

Muy rara vez se han informado casos de ictericia con irbesartán.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN FONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

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

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

Anomalías de laboratorio

En los estudios clínicos controlados, raramente se detectaron cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio estándar relacionados con la administración de AVAPRO® HCT .

Creatinina, nitrógeno ureico en sangre: Se observaron incrementos menores del nitrógeno ureico en sangre (BUN) o la creatinina sérica en 2,3% y 1,1%, respectivamente, de los pacientes con hipertensión esencial tratados con AVAPRO® HCT únicamente. Ninguno de los pacientes debió suspender el tratamiento con AVAPRO® HCT a causa del aumento en los niveles de BUN. Un paciente suspendió el tratamiento con AVAPRO® HCT a causa de un aumento menor de los niveles de creatinina sérica.

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

Electrolitos séricos: [ver Advertencias y precauciones].

SOBREDOSIFICACIÓN

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 podría provocar bradicardia. El irbesartán no se elimina por medio de la hemodiálisis.

Para obtener información actualizada sobre el tratamiento de la sobredosificación, un buen recurso es recurrir a un Centro de Toxicología regional certificado. Los números de teléfono de los Centros de Toxicología certificados se enumeran en el *Physicians' Desk Reference* (PDR). En el tratamiento de la sobredosis, se debe tener en cuenta la posible

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

interacción entre múltiples fármacos, las interacciones entre dos fármacos y una farmacocinética inusual en el paciente.

No es fácil realizar análisis de laboratorio para determinar los niveles séricos de irbesartán, y, de todas formas, dichos resultados no tienen una clara función en el tratamiento de la sobredosis de irbesartán.

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) sobre la base de mg/m², respectivamente.

Hidroclorotiazida:

Los signos y síntomas más comunes de sobredosificación que se observaron en seres humanos son los que provoca la depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación a causa de la excesiva diuresis. Si también se administran digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas. No se ha establecido el grado de eliminación de la hidroclorotiazida por medio de la hemodiálisis. La LD₅₀ oral 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: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones generales

Los efectos colaterales del 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 hipopotasemia) como los 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.

AVAPRO® HCT puede administrarse con o sin alimentos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

AVAPRO® HCT puede administrarse con otros agentes antihipertensivos.

Deterioro de la función renal. Los regímenes de tratamiento usuales con AVAPRO® HCT pueden prolongarse siempre que el clearance de creatinina del paciente sea >30 ml/min. En pacientes con deterioro más grave de la función renal, los diuréticos del asa son preferibles en lugar de las tiazidas, por lo que AVAPRO® HCT no está recomendado.

Deterioro de la función hepática. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática.

Tratamiento complementario

En los pacientes que no pueden controlarse mediante la monoterapia con irbesartán o hidroclorotiazida, las dosis recomendadas de AVAPRO® HCT para incrementar el efecto medio son (irbesartán-hidroclorotiazida) 150/12,5 mg, 300/12,5 mg y 300/25 mg. El mayor incremento en el efecto probablemente ocurra durante la transición de la monoterapia a la dosis de 150/12,5mg [ver *Estudios clínicos*].

Tratamiento de reemplazo

AVAPRO® HCT puede ser reemplazado por los componentes titulados.

Tratamiento inicial

La dosis inicial usual de AVAPRO® HCT es 150/12,5 mg una vez por día. La dosis puede aumentarse después de 1 a 2 semanas de tratamiento hasta un máximo de 300/25 mg una vez por día según sea necesario para controlar la presión arterial [ver *Estudios clínicos*]. AVAPRO® HCT no está recomendado como tratamiento inicial en pacientes con depleción de volumen intravascular [ver *Advertencias y precauciones*].

PRESENTACIÓN

150 mg/12,5 mg y 300 mg/12,5 mg: Envases con 28 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura de 25°C. Variación permitida entre 15° C y 30°C.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1957



VENTA BAJO RECETA – INDUSTRIA NORTEAMERICANA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° : 48.221

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Company, 2400 West Lloyd Expressway, Evansville, Indiana, EE.UU.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires.

Tel.: 0800 666 1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SALVO INDICACIÓN EXPRESA DEL MÉDICO NO DEBERIA UTILIZARSE NINGUN 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.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

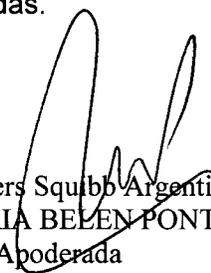
1286434A3

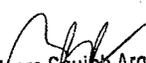
Revisado en febrero de 2012

INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Embarazo

Debe advertirse a las pacientes de género femenino en edad fértil acerca de las consecuencias de la exposición a AVAPRO HCT durante el embarazo. Se deberán discutir las opciones de tratamiento con las mujeres que deseen quedar embarazadas. Se deberá solicitar a dichas pacientes que informen a su médico de inmediato si se quedan embarazadas.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1957



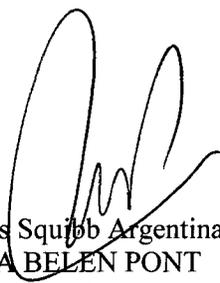
Hipotensión sintomática

Debe advertirse a los pacientes tratados con AVAPRO® HCT 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 AVAPRO® HCT y comunicarse con el médico que se lo recetó.

Debe informarse a los pacientes tratados con AVAPRO® HCT 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.

1286434A3

Revisado en febrero de 2012


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmaceutica
Director Técnico

35

AVAPRO HCT

Versión#12-1 – USPI Rev.Feb12