



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **1925**

BUENOS AIRES, 11 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023602-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto LOTENSIN HCT / BENAZEPRIL CLORHIDRATO - HIDROCLOROTIAZIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Benazepril (como clorhidrato) 5 mg - Hidroclorotiazida 6,25 mg; Benazepril (como clorhidrato) 10 mg - Hidroclorotiazida 12,5 mg; Benazepril (como clorhidrato) 20 mg - Hidroclorotiazida 25 mg, autorizado por el Certificado N° 41.067.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 119 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1925

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 24 a 74, desglosando de fojas 24 a 40, para la Especialidad Medicinal LOTENSIN HCT / BENAZEPRIL CLORHIDRATO - HIDROCLOROTIAZIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Benazepril (como clorhidrato) 5 mg - Hidroclorotiazida 6,25 mg; Benazepril (como clorhidrato) 10 mg - Hidroclorotiazida 12,5 mg; Benazepril (como clorhidrato) 20 mg - Hidroclorotiazida 25 mg, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 41.067 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-023602-12-9

DISPOSICIÓN N° 1925

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

B

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO
Novartis

LOTENSIN® HCT
BENAZEPRIL CLORHIDRATO / HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

- Benazepril (como clorhidrato).....5 mg
- Hidroclorotiazida6,25 mg
- Excipientes: Aceite de ricino, lactosa, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanioc.s.

Cada comprimido recubierto contiene:

- Benazepril (como clorhidrato).....10 mg
- Hidroclorotiazida12,5 mg
- Excipientes: Aceite de ricino, lactosa, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo (E 172)c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:

- Benazepril (como clorhidrato).....20 mg
- Hidroclorotiazida25 mg
- Excipientes: Aceite de ricino, lactosa, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo (E 172)c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo.
Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina y diurético.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Propiedades Farmacodinámicas

Lotensin® HCT consiste en la combinación de un IECA (el benazepril) y un diurético (la hidroclorotiazida) cuyos efectos hipotensores son sinérgicos.

El benazepril es un profármaco que, tras su transformación hidrolítica en el producto activo (el benazeprilato), inhibe la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), bloqueando así la conversión de la angiotensina I en angiotensina II. Esto reduce todos los efectos mediados por la angiotensina II (es decir, la vasoconstricción y la producción de aldosterona, que promueve la reabsorción de sodio y agua en los túbulos renales) e incrementa el gasto cardiaco. Benazepril reduce el aumento reflejo simpático de la frecuencia



cardiaca que se produce como respuesta a la vasodilatación. Al igual que otros IECA, el benazepril también inhibe la degradación de la bradiquinina (un vasodilatador) por la quininasa, inhibición que puede contribuir al efecto antihipertensor.

El benazepril reduce la tensión arterial en decúbito supino, en sedestación y en bipedestación en todos los grados de hipertensión. En la mayoría de los pacientes, la actividad antihipertensora se manifiesta aproximadamente 1 hora después de la administración de una dosis oral única, y la máxima reducción de la tensión arterial se logra en 2 a 4 horas. El efecto antihipertensor dura al menos 24 horas. Durante la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial se logra generalmente al cabo de una semana con cualquiera de las dosis, y persiste durante el tratamiento a largo plazo. El efecto antihipertensor no está relacionado con la raza, la edad ni la actividad de la renina plasmática en condiciones basales, y no presenta diferencias apreciables entre los pacientes que consumen dietas ricas o pobres en sodio.

La suspensión brusca del tratamiento con benazepril no se ha asociado a un aumento rápido de la tensión arterial. En un estudio de individuos sanos, las dosis únicas de benazepril produjeron un aumento del flujo sanguíneo renal y no tuvieron efectos sobre la filtración glomerular.

Los diuréticos tiazídicos actúan principalmente sobre el túbulo renal distal (en su porción contorneada inicial), inhibiendo la reabsorción de NaCl (por antagonización del cotransportador de Na⁺-Cl⁻), y promoviendo la reabsorción de Ca⁺⁺ (a través de un mecanismo desconocido). El aumento del Na⁺ y del agua que llegan al túbulo colector cortical o el aumento del flujo producen un aumento de la secreción y la excreción de K⁺ y H⁺.

En pacientes con función renal normal se produce diuresis tras la administración de tan solo 12,5 mg de hidroclorotiazida. El consiguiente aumento de la excreción urinaria de sodio y cloro y el aumento menos pronunciado de la caliuressis son dependientes de la dosis. El efecto diurético y natriurético se manifiesta 1 a 2 horas después de la administración oral de hidroclorotiazida, alcanza el máximo al cabo de 4 a 6 horas, y puede durar 10 a 12 horas.

La diuresis inducida por las tiazidas produce inicialmente una disminución del volumen plasmático, del gasto cardíaco y de la tensión arterial sistémica. El sistema renina-angiotensina-aldosterona puede activarse. El efecto hipotensor se mantiene durante la administración continua, probablemente debido a una reducción de la resistencia vascular periférica total; el gasto cardíaco vuelve a los valores preterapéuticos, el volumen plasmático se mantiene ligeramente disminuido, y la actividad de la renina plasmática puede aumentar.

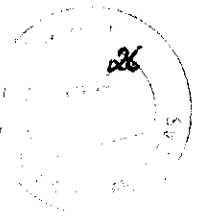
Benazepril / hidroclorotiazida

La inhibición del sistema renina-angiotensina por el benazepril produce un efecto antihipertensor sinérgico con el de la hidroclorotiazida mediante el bloqueo de la estimulación contrarreguladora inducida por el diurético. La estimulación del sistema renina-angiotensina por la hidroclorotiazida hace que la tensión arterial se vuelva más dependiente de la concentración de angiotensina II, aumentando así la eficacia del benazepril.

En los estudios clínicos controlados se ha demostrado que la combinación de benazepril e hidroclorotiazida tiene un efecto aditivo de estimulación de la

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imbrizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



actividad de la renina plasmática y un efecto aditivo de inhibición de la aldosterona.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción y concentraciones plasmáticas

No hay interacciones farmacocinéticas entre los componentes de Lotensin® HCT, es decir, el clorhidrato de benazepril y la hidroclorotiazida, y su biodisponibilidad no se ve afectada cuando se administran conjuntamente. Los comprimidos de la combinación fija de Lotensin® son bioequivalentes a la combinación libre de los dos componentes.

Se absorbe al menos un 37% de las dosis orales de clorhidrato de benazepril. El profármaco se convierte rápidamente en el metabolito farmacológicamente activo, el benazeprilato. Tras la administración en ayunas, las concentraciones plasmáticas máximas de benazepril y benazeprilato se alcanzan en un plazo de 0,5 y 1 a 1,5 horas, respectivamente. Se absorbe aproximadamente un 60 a 80% de las dosis orales de hidroclorotiazida. Las concentraciones plasmáticas máximas de hidroclorotiazida se alcanzan en un plazo de 1,5 a 3 horas. Las variaciones de la absorción del clorhidrato de benazepril y de la hidroclorotiazida debidas al ayuno son de escasa importancia clínica.

Dentro del intervalo terapéutico, la biodisponibilidad sistémica del benazepril, el benazeprilato y la hidroclorotiazida es aproximadamente proporcional a la dosis. La administración repetida no altera la farmacocinética del clorhidrato de benazepril ni de hidroclorotiazida.

Distribución

Aproximadamente un 95% del benazepril y el benazeprilato se une a las proteínas séricas humanas (principalmente la albúmina). El volumen de distribución del benazeprilato en estado estacionario es de aproximadamente 9 l.

La hidroclorotiazida se acumula en los eritrocitos. En la fase de eliminación, las concentraciones eritrocitarias son 3 a 9 veces mayores que en el plasma. Aproximadamente un 40 a 70% de la hidroclorotiazida se une a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución estimado durante la fase de eliminación terminal es de 3 a 6 l/kg (correspondiente a 210 a 420 l para un peso corporal de 70 kg).

Biotransformación

El benazepril es metabolizado ampliamente; el principal metabolito es el benazeprilato. Otros dos metabolitos son los conjugados acilglucoronidos de benazepril y benazeprilato.

El metabolismo de la hidroclorotiazida es muy escaso. El único metabolito encontrado (en pequeñas cantidades) es la 2-amino-4-cloro-*m*-benzenodisulfonamida.

Eliminación

El benazepril es eliminado completamente del plasma al cabo de 4 horas, sobre todo por biotransformación. La eliminación del benazeprilato es bifásica, con una semivida inicial de aproximadamente 3 horas y una semivida terminal de aproximadamente 22 horas. La fase de eliminación terminal (de las 24 horas en adelante) indica una fuerte unión del benazeprilato a la enzima de conversión de

la angiotensina. El benazeprilato es eliminado por los riñones y la bilis; obviamente, la excreción renal es la vía principal en pacientes con función renal normal. El benazepril urinario representa menos del 1% de una dosis oral de clorhidrato de benazepril, y el benazeprilato cerca de un 20%.

La eliminación de la hidroclorotiazida es bifásica, con una semivida inicial de aproximadamente 2 horas y una semivida terminal (de las 10 a 12 horas en adelante) de aproximadamente 10 horas. La eliminación se hace casi exclusivamente por vía renal en pacientes con función renal normal. Por término medio, el 50 al 75% de una dosis oral se encuentra en la orina, en la forma inalterada.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva

La absorción del benazepril y su conversión en benazeprilato no se ven afectadas. Como la eliminación es ligeramente más lenta, las concentraciones mínimas de benazeprilato en estado estacionario tienden a ser más elevadas en este grupo de pacientes que en los individuos sanos o los pacientes hipertensos.

Ancianos y pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética del benazepril y el benazeprilato no se ven muy afectadas por la edad avanzada ni la insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 80 ml/min). En cambio, la farmacocinética de la hidroclorotiazida cambia mucho en esos pacientes. Su aclaramiento disminuye de forma significativa, con el consiguiente aumento considerable de las concentraciones plasmáticas. La disminución del aclaramiento en los ancianos se atribuye al deterioro de la función renal. Las dosis de Lotensin® HCT eficaces en los ancianos y en los pacientes con insuficiencia renal pueden ser menores que en los pacientes jóvenes con función renal normal. Lotensin® HCT está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

Pacientes con disfunción hepática

La cirrosis hepática no altera la farmacocinética del benazeprilato ni de la hidroclorotiazida.

Estudios clínicos

Los estudios clínicos han demostrado que la dosis más baja de Lotensin® HCT (5/6,25 mg) administrada una vez al día controla la tensión arterial en gran número de pacientes con hipertensión leve a moderada, y que en esos pacientes Lotensin® HCT 10/12,5 mg una vez al día produce una reducción clínicamente significativa de la tensión arterial. Lotensin® HCT 20/25 mg una vez al día provoca una reducción de la tensión arterial mayor que cualquiera de sus componentes aisladamente o que Lotensin® HCT 5/6,25 mg o 10/12,5 mg una vez al día, y de magnitud equivalente a la obtenida con Lotensin® HCT 10/12,5 mg dos veces al día. Lotensin® HCT 20/25 mg dos veces al día reduce la tensión arterial diastólica en aproximadamente 18 mm Hg 12 horas después de su administración.

DATOS DE TOXICIDAD PRECLINICA

Teratogenicidad

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizian
Gte. de Asesoría Regulatoria
Codirector Técnico - M.R. 11521
Apoderado

En el conejo no se han observado efectos teratogénos con dosis de hasta 10 mg/kg. En la rata no se han observado efectos relacionados con el tratamiento en las madres ni en las crías durante los periodos perinatal y posnatal. Los componentes de Lotensin® HCT, esto es, el clorhidrato de benazepril y la hidroclorotiazida, han sido investigados por separado. Con el benazepril no se han observado efectos teratogénos en ratones tratados con dosis de hasta 150 mg/kg/día, en ratas tratadas con dosis de hasta 500 mg/kg/día ni en conejos tratados con dosis de hasta 5 mg/kg/día. La hidroclorotiazida no fue teratogéna en ratas (dosis de hasta 1000 mg/kg) ni ratones (dosis de hasta 3000 mg/kg).

Mutagenicidad

No se detectó potencial mutágeno en una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidad

No se han efectuado estudios sobre la carcinogenicidad de Lotensin® HCT. Sus componentes, el clorhidrato de benazepril y la hidroclorotiazida, han sido analizados por separado. En ratas y ratones no se obtuvieron indicios de efectos tumorigénicos tras la administración de dosis de benazepril de hasta 150 mg/kg/día (250 veces la dosis máxima recomendada para el ser humano). Los datos de los experimentos llevados a cabo con la hidroclorotiazida no han revelado indicios de actividad cancerígena. (En el ratón solo se han observado tumores hepatocelulares en los machos tratados con dosis elevadas; no obstante, su incidencia no ha superado los niveles observados en controles históricos.)

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Población general

Tratamiento de primera línea: la dosis inicial recomendada en pacientes con hipertensión leve a moderada es Lotensin® HCT 5/6,25 mg una vez al día. Si no se consigue controlar la tensión arterial con esta dosis, se puede incrementar a intervalos de 3 a 4 semanas hasta llegar a 20/25 mg una vez al día. En pacientes con hipertensión grave o difícilmente controlable se puede considerar la administración de 20/25 mg dos veces al día. Si la reducción de la tensión arterial sigue siendo insuficiente, se puede añadir otro fármaco antihipertensor, aunque no se recomienda la administración simultánea de otro diurético.

Tratamiento de segunda línea: en pacientes que no respondan adecuadamente a la monoterapia con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), el tratamiento con Lotensin® HCT puede lograr una reducción considerablemente mayor de la tensión arterial. Los pacientes tratados con 10 mg (o 20 mg) de Lotensin® una vez al día pueden cambiar a 10/12,5 mg (o 20/25 mg) de Lotensin® HCT una vez al día.

En pacientes que ya estén tomando hidroclorotiazida u otro diurético tiazídico sin que se logre un control suficiente de la tensión arterial, es posible lograr una reducción considerablemente mayor de esta cambiando al tratamiento con Lotensin® HCT. En esos pacientes el diurético debe suspenderse al menos 3 días antes de iniciar el tratamiento con Lotensin® HCT. Los pacientes que cambien del tratamiento con 25 mg o 50 mg de hidroclorotiazida una vez al día deben

ORIGINAL

comenzar con 10/12,5 mg de Lotensin® HCT, tras lo cual se puede ajustar la dosis según sea necesario.

En pacientes cuya tensión arterial se controle adecuadamente con 25 mg/día de hidroclorotiazida, pero que sufran una importante pérdida de potasio con este régimen, el tratamiento con Lotensin® HCT 5/6,25 mg puede lograr un control similar de la tensión arterial, sin alteraciones electrolíticas. No obstante, puede ser necesario determinar periódicamente sus concentraciones de potasio (ver PRECAUCIONES).

Tratamiento sustitutivo: la combinación libre de benazepril e hidroclorotiazida en comprimidos separados puede sustituirse por Lotensin® HCT. Si la reducción de la tensión arterial lograda con la combinación libre de benazepril e hidroclorotiazida es suficiente, se puede cambiar al tratamiento con una dosis de Lotensin® HCT que posea el mismo contenido de benazepril.

Poblaciones especiales**Uso en pacientes con insuficiencia renal y ancianos**

En los estudios clínicos no se han observado diferencias entre los pacientes jóvenes y ancianos con respecto a la eficacia ni a la seguridad de Lotensin® HCT. En pacientes con aclaramiento de creatinina > 30 ml/min (creatinina sérica de aproximadamente < 3 mg/dl, o 265 micromol/l) se recomienda la dosis habitual de Lotensin® HCT, ajustada en función de la respuesta clínica. La dosis debe ajustarse cuidadosamente en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min) (ver FARMACOCINÉTICA). En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 ml/min) que necesiten tratamiento con un diurético es preferible combinar el benazepril con un diurético del asa, en vez de un diurético tiazídico. Por consiguiente, no se recomienda Lotensin® HCT en pacientes con alteraciones graves de la función renal (ver ADVERTENCIAS).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En los pacientes cirróticos con ascitis, al igual que otros diuréticos, las tiazidas pueden precipitar un desequilibrio electrolítico, encefalopatía hepática y síndrome hepato-renal. La hidroclorotiazida se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y evitarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "Precauciones").

Pacientes pediátricos

No se ha establecido si Lotensin® HCT es seguro y eficaz en niños.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al benazepril, a la hidroclorotiazida o a cualquiera de los excipientes de Lotensin® HCT.

Hipersensibilidad conocida a cualquier otro IECA u otro derivado de la sulfonamida.

Antecedentes de angioedema con o sin tratamiento previo con IECA.

Anuria, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) e insuficiencia hepática.

Hipopotasemia refractaria, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

Embarazo (ver EMBARAZO Y LACTANCIA).

Uso concomitante de IECA - incluyendo benazepril - o de antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) con aliskiren; en pacientes con Diabetes tipo 2 (ver "Interacciones").

ADVERTENCIAS

Reacciones anafilactoides y similares

Los pacientes tratados con IECA (entre ellos Lotensin®) pueden sufrir diversas reacciones adversas, algunas de ellas graves, probablemente debidas a que estos fármacos alteran el metabolismo de los eicosanoides y los polipéptidos, entre ellos la bradiquinina endógena.

Angioedema

En pacientes tratados con IECA, entre ellos el benazepril, se han descrito casos de angioedema de la cara, labios, lengua, glotis y laringe. En tales casos se debe suspender inmediatamente la administración de Lotensin® HCT e iniciar una monitorización y tratamiento apropiados y continuos, hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. Cuando el edema solo afecta a la cara y a los labios, el trastorno suele resolverse sin tratamiento o sólo con antihistamínicos. El angioedema laríngeo o el shock puede ser mortal. En caso de afectación de la lengua, la glotis o la laringe, se debe iniciar inmediatamente un tratamiento adecuado, como la inyección subcutánea de adrenalina 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) o medidas que aseguren la permeabilidad de las vías respiratorias. Se ha señalado que la incidencia del angioedema durante el tratamiento con IECA es mayor en los pacientes negros o de origen africano que en pacientes de otras razas.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización

En dos pacientes sometidos a desensibilización con veneno de *Hymenoptera* (veneno de avispa) se han descrito reacciones anafilactoides potencialmente mortales que se evitaron al suspender temporalmente la administración de IECA.

Reacciones anafilactoides durante la exposición a membranas de diálisis

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de flujo elevado mientras recibían IECA. También se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a aféresis de las lipoproteínas de baja densidad por absorción con sulfato de dextran.

Hipotensión sintomática

Hipotensión: Una excesiva reducción de la presión arterial fue observada sólo en raras ocasiones con la monoterapia con benazepril en pacientes con hipertensión sin complicaciones (0,4%), esto ocurrió generalmente en forma asintomática.

Como ocurre con otros IECA, se han observado casos raros de hipotensión sintomática, típicamente en pacientes con hipovolemia o hiponatremia a consecuencia del tratamiento prolongado con diuréticos, tales como la hidroclorotiazida, la restricción de la sal de la dieta, la diálisis, la diarrea o los

vómitos. Antes de iniciar el tratamiento con Lotensin® HCT hay que corregir la hipovolemia o la hiponatremia.

Lotensin® HCT debe utilizarse con cautela en pacientes tratados simultáneamente con otros antihipertensores. El componente tiazídico de Lotensin® HCT puede potenciar la acción de otros antihipertensores. En caso de hipotensión, el paciente debe colocarse en decúbito supino, administrándole suero salino fisiológico por vía i.v. si fuera necesario. El tratamiento con Lotensin® HCT puede continuar una vez que la tensión arterial y el volumen hayan vuelto a la normalidad.

Una respuesta hipotensiva transitoria no es una contraindicación para continuar el tratamiento con Lotensin® HCT.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave el tratamiento con IECA puede causar una hipotensión excesiva que puede asociarse a oliguria o azotemia progresiva y, más raramente, a insuficiencia renal aguda. En esos pacientes, el inicio del tratamiento debe acompañarse de una estrecha supervisión médica, en particular durante las 2 primeras semanas de tratamiento y cada vez que se aumente la dosis de benazepril o de diurético.

Alteración de la función renal

Lotensin® HCT debe administrarse con cautela a pacientes con nefropatía. Las tiazidas pueden precipitar la azotemia en esos pacientes, y las dosis múltiples pueden tener efectos acumulativos. Cuando el sistema renina-angiotensina está inhibido por el benazepril pueden producirse alteraciones de la función renal en pacientes vulnerables. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina, el tratamiento con IECA (entre ellos el benazepril) puede asociarse a oliguria o azotemia progresiva y, más raramente, a insuficiencia renal aguda. En un pequeño estudio de pacientes hipertensos con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, el tratamiento con benazepril se asoció a aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina sérica; dichos aumentos fueron reversibles tras la suspensión de la administración del benazepril, del diurético o de ambos. Si se trata a esos pacientes con Lotensin® HCT, hay que controlar su función renal durante las primeras semanas de tratamiento.

Algunos pacientes hipertensos tratados con benazepril y sin nefropatía vascular aparente previa han presentado elevaciones (generalmente pequeñas y transitorias) del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina sérica, sobre todo cuando el benazepril se ha administrado junto con un diurético. Puede ser necesario reducir la dosis de Lotensin® HCT. El estudio del paciente hipertenso debe incluir siempre una evaluación de la función renal (ver CONTRAINDICACIONES y POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN, MODO DE ADMINISTRACION).

El uso de IECA - incluyendo benazepril - o de los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) con aliskiren, debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml / min) (ver "Interacciones").

Agranulocitosis/neutropenia

Se ha demostrado que el captopril (otro IECA) puede causar agranulocitosis y mielod depresión; esos efectos son más frecuentes en pacientes con alteraciones de la función renal, especialmente si también padecen colagenosis como el lupus eritematoso sistémico o la esclerodermia. Los ensayos clínicos con benazepril no

han proporcionado datos suficientes para concluir si este fármaco causa o no una incidencia similar de agranulocitosis. Se debe considerar la necesidad de monitorizar el recuento de leucocitos en pacientes con colagenosis, especialmente si la enfermedad se asocia a alteraciones de la función renal.

Hepatitis e insuficiencia hepática

Ha habido casos raros de hepatitis predominantemente colestática y casos aislados de insuficiencia hepática aguda, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con IECA. Se desconoce el mecanismo fisiopatológico. Los pacientes tratados con IECA que presenten ictericia o grandes elevaciones de las enzimas hepáticas deben abandonar el tratamiento y ser sometidos a vigilancia médica.

Alteraciones de la función hepática

Lotensin® HCT debe utilizarse con cautela en pacientes con alteraciones de la función hepática o hepatopatía progresiva, dado que pequeñas modificaciones del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático (ver INSUFICIENCIA HEPATICA).

Lupus eritematoso sistémico

Se ha descrito que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

PRECAUCIONES

Combinación

Pacientes ancianos: Los datos disponibles no han mostrado un aumento de riesgo en los pacientes ancianos tratados con benazepril o Lotensin® HCT en comparación con pacientes más jóvenes. De todos modos, como con otros agentes antihipertensivos, se indica tomar precauciones en los pacientes ancianos y también en aquellos que padecen insuficiencia cardíaca o arterioesclerosis coronaria o cerebral. Una disminución abrupta de la presión arterial puede causar una caída del aporte sanguíneo a los órganos vitales a niveles inadecuados.

Alteraciones de los electrolitos séricos

En ocasiones raras se han observado elevaciones del potasio sérico durante el tratamiento con IECA, entre ellos el benazepril. El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado a hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. A veces estos trastornos han causado uno o más de los siguientes síntomas: xerostomía, sed, debilidad, somnolencia, agitación, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y náuseas. La hipopotasemia puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, diuresis rápida, ingesta oral insuficiente de electrolitos o tratamiento simultáneo con corticosteroides o ACTH. Deben efectuarse determinaciones iniciales de los electrolitos séricos y repetirlas a intervalos apropiados con el fin de detectar cualquier desequilibrio electrolítico.

Debe evitarse el tratamiento con sales de potasio o diuréticos ahorradores de potasio en pacientes tratados con IECA y diuréticos tiazídicos, entre ellos Lotensin® HCT, a no ser que se considere imprescindible (ver INTERACCIONES).

Las tiazidas reducen la excreción de calcio. En algunos pacientes sometidos a tratamiento prolongado con tiazidas se han observado alteraciones patológicas de las paratiroides, acompañadas de hipercalcemia e hipofosfatemia. En caso de hipercalcemia, es necesario esclarecer el diagnóstico. No se han observado las complicaciones frecuentes del hiperparatiroidismo, tales como la litiasis renal, la resorción ósea y la úlcera péptica.

Las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, y pueden provocar hipomagnesemia.

Otros trastornos metabólicos

Las dosis elevadas de diuréticos tiazídicos pueden reducir la tolerancia a la glucosa y aumentar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico.

Tos

Los IECA pueden asociarse a tos no productiva persistente, que probablemente se deba a la inhibición de la degradación de la bradiquinina endógena y se resuelve siempre tras la suspensión del tratamiento. En el diagnóstico diferencial de la tos hay que tener en cuenta la inducida por los IECA.

Intervenciones quirúrgicas y anestesia

Antes de una intervención quirúrgica hay que informar al anestesista de que el paciente está tomando IECA. Durante la anestesia con fármacos que producen hipotensión, los IECA pueden bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. La hipotensión producida por este mecanismo debe corregirse con expansión del volumen.

Estenosis aórtica o mitral

Al igual que sucede con todos los demás vasodilatadores, se requiere especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SAR)

Se debe tener precaución en la co-administración de IECA, incluyendo benazepril, con otros agentes de bloqueo del SAR, como los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) o aliskiren (ver "Interacciones").

Interacciones

Interacciones comunes para ambos componentes

Litio: En pacientes tratados simultáneamente con litio e IECA (incluido benazepril) se han descrito aumentos de la concentración sérica de litio y síntomas de toxicidad del litio. Como las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, se supone que el riesgo de toxicidad del litio aumenta todavía más cuando los IECA se combinan con un diurético tiazídico, como ocurre con Lotensin® HCT. Se recomienda precaución durante la administración simultánea de Lotensin® HCT y litio, y una monitorización frecuente de las concentraciones séricas de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos y agentes COX-2 selectivos: Los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensores de los diuréticos tiazídicos pueden disminuir con la administración simultánea de antiinflamatorios no esteroideos. En algunos pacientes el efecto antihipertensor de los IECA puede disminuir cuando se administran juntamente con indometacina. En un ensayo clínico

controlado, la indometacina no modificó el efecto antihipertensivo de benazepril. La combinación de antiinflamatorios no esteroideos y los IECA (incluido benazepril), puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal e hiperpotasemia. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo de la función renal y el nivel de potasio.

Otras drogas antihipertensivas: Las tiazidas (entre ellas la hidroclorotiazida) potencian la acción de los fármacos antihipertensores (como guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas del calcio e IECA).

Benazepril

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA) con IECA, antagonistas del receptor de angiotensina (ARA-II) o aliskiren: El uso concomitante de IECA, incluyendo benazepril, con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia con una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal, en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que tomen Lotensin® HCT y otros agentes que afectan al SRA (ver "Precauciones").

El uso concomitante de IECA- incluyendo benazepril - o de los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) con aliskiren, debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml / min) (ver "Advertencias").

El uso concomitante de IECA, incluyendo benazepril, o de los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes tipo 2 (ver "Contraindicaciones").

Drogas que causan hiperpotasemia: No se recomienda la administración simultánea de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej.: espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio ni sustitutos de la sal que contengan potasio, pues pueden aumentar el riesgo de hiperpotasemia. Si se considera necesaria su administración conjunta, es aconsejable vigilar el potasio sérico.

Antidiabéticos: En casos raros, pacientes diabéticos que reciben un IECA (incluido el benazepril) junto con insulina o antidiabéticos orales pueden presentar hipoglucemia. Por lo tanto, a estos pacientes se les debe advertir de la posibilidad de sufrir reacciones hipoglucémicas y han de ser vigilados adecuadamente.

Eritropoyetina: La capacidad de respuesta del paciente a la eritropoyetina puede disminuir cuando se utiliza concomitantemente con IECA (incluyendo benazepril).

Probenecid: El pre-tratamiento con probenecid puede mejorar la respuesta farmacodinámica de los IECA. Un ajuste de dosis puede ser necesario.

Oro: Se han reportado raramente reacciones nitritoides (presencia de síntomas como rubicundez facial, náuseas, vómitos e hipotensión,) en pacientes tratados con oro inyectable (aurotiomolato de sodio) asociado con IECAs.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL**Hidroclorotiazida**

Relajantes del músculo esquelético: Las tiazidas potencian la acción de los derivados del curare.

Medicamentos que afectan al nivel sérico de potasio: El efecto hipopotasemiante de los diuréticos (incluida la hidroclorotiazida) puede verse potenciado por los corticosteroides, la ACTH, la anfotericina y la carbenoxolona (ver PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS).

Medicamentos que afectan al nivel de sodio sérico: El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en la administración prolongada de estos fármacos.

Glucósidos digitálicos: Las tiazidas pueden producir hipopotasemia o hipomagnesemia, que favorecen la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos (ver PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS).

Antidiabéticos: Los diuréticos tiazídicos (incluida la hidroclorotiazida) pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario reajustar la dosis de insulina y de antidiabéticos orales.

Resinas de intercambio iónico: La absorción de hidroclorotiazida disminuye en presencia de resinas de intercambio de aniones. La administración de dosis únicas de colestiramina o colestipol produce captación de la hidroclorotiazida y reduce su absorción gastrointestinal en un 85% y un 43%, respectivamente.

Alopurinol: La administración simultánea de diuréticos tiazídicos puede incrementar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Agentes antineoplásicos: La administración simultánea de diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de fármacos citotóxicos (p. ej.: ciclofosfamida, metotrexato), potenciando sus efectos mielodepresores.

Amantadina: La administración simultánea de diuréticos tiazídicos (incluida la hidroclorotiazida) puede incrementar el riesgo de efectos adversos de la amantadina y el efecto hiperglucemiante del diazóxido.

Agentes anticolinérgicos: Los anticolinérgicos (p. ej.: atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y del vaciamiento gástrico.

Vitamina D: La administración de diuréticos tiazídicos con vitamina D o sales de calcio puede potenciar el aumento del calcio sérico.

Ciclosporina: El tratamiento simultáneo con ciclosporina puede incrementar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones de tipo gotoso.

Sales de calcio: El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede dar lugar a hipercalcemia mediante el aumento de la reabsorción tubular de calcio.

Diazóxido: Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con alcohol, barbitúricos o narcóticos pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Metildopa: Se han publicado casos de anemia hemolítica con la administración simultánea de hidroclorotiazida y metildopa.

Carbamazepina: En los pacientes que reciben simultáneamente hidroclorotiazida y carbamazepina puede aparecer hiponatremia. Por lo tanto, a estos pacientes se les debe advertir de la posibilidad de sufrir reacciones hiponatémicas y han de ser vigilados adecuadamente.

Aminas presoras: La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras, tales como noradrenalina, pero la importancia clínica de este efecto no es suficiente para excluir su uso.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Lotensin® HCT está contraindicado durante el embarazo (ver CONTRAINDICACIONES).

La administración de IECA a embarazadas puede ser causa de morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. Se han descrito varias decenas de casos en la literatura médica mundial.

La administración de IECA durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo se ha asociado a trastornos fetales y neonatales, tales como hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible, y muerte. También se han descrito casos de oligohidramnios, probablemente debidos a alteraciones de la función renal fetal; en este contexto, el oligohidramnios se ha asociado a contracturas de los miembros fetales, deformaciones craneofaciales e hipoplasia pulmonar. También se han descrito casos de prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino y conducto arterioso permeable, aunque no está claro si estos trastornos se deben a la exposición a los IECA. Además, la administración de IECA durante el primer trimestre de la gestación se ha asociado a un posible aumento del riesgo de defectos congénitos.

En caso de embarazo se debe suspender lo antes posible la administración de IECA, incluido Lotensin® HCT, y controlar periódicamente el desarrollo fetal. Los IECA, entre ellos Lotensin® HCT, no deben administrarse a mujeres que tengan previsto quedar embarazadas. Las mujeres en edad de tener hijos deben conocer los riesgos de los IECA, entre ellos Lotensin® HCT, y estos solo se les deben administrar tras un minucioso asesoramiento y examen de los riesgos y beneficios para cada caso concreto.

La exposición intrauterina a los diuréticos tiazídicos se asocia a trombocitopenia fetal o neonatal, y puede asociarse a otras reacciones adversas que se han registrado en adultos.

La hidroclorotiazida cruza la placenta, y las concentraciones alcanzadas en la vena umbilical se acercan a las existentes en el plasma materno. La hidroclorotiazida se acumula en el líquido amniótico, donde alcanza concentraciones hasta 19 veces superiores a las del plasma de la vena umbilical.

Lactancia

El benazepril y el benazeprilato pasan a la leche materna, aunque las concentraciones máximas registradas han sido tan solo de un 0,3% de las presentes en el plasma. Por consiguiente, la cantidad de benazeprilato que llega a la circulación sistémica del lactante debería ser insignificante. La hidroclorotiazida pasa a la leche materna y puede suprimir la lactogénesis. No

se recomienda la administración de Lotensin® HCT a mujeres que estén dando el pecho.

Fecundidad

No existen datos de hidrocortiazida sobre la fertilidad humana. En estudios con animales, el clorhidrato de benazepril e hidrocortiazida sola o en combinación, no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad y la concepción (ver "Datos de toxicidad preclínica").

Efectos sobre la capacidad de manejo y uso de maquinarias

Al igual que con otros antihipertensores, se recomienda cautela a la hora de conducir o manejar máquinas.

Incompatibilidades

Ninguna conocida.

REACCIONES ADVERSAS

Estimación de la frecuencia: muy rara < 0,01%; rara \geq 0,01% a < 0,1%; infrecuente \geq 0,1% a < 1%; frecuente \geq 10% a < 10%; muy frecuente \geq 10%.

Las reacciones adversas registradas con Lotensin® HCT han sido las mismas que las notificadas con el benazepril o la hidrocortiazida, y han sido generalmente leves y transitorias. A continuación se describen las reacciones adversas notificadas con Lotensin® HCT.

Sistema cardiovascular

Frecuentes: palpitaciones, ortostatismo.

Raras: hipotensión sintomática, dolor torácico.

Tubo digestivo

Frecuentes: trastornos gastrointestinales inespecíficos.

Raras: diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Piel

Frecuentes: erupciones cutáneas, rubor, prurito, fotosensibilidad.

Aparato genitourinario

Frecuentes: polaquiuria.

Raras: hipopotasemia y aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina sérica que fueron reversibles tras la suspensión del tratamiento. Estas alteraciones son más probables en pacientes con estenosis arterial renal (ver ADVERTENCIAS).

Muy raras: hiponatraemia.

Efectos metabólicos

Raros: aumento de la uricemia.

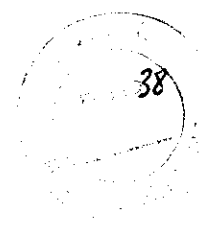
Aparato respiratorio

Frecuentes: tos, síntomas de las vías respiratorias.

Sistema nervioso central

Frecuentes: cefaleas, mareos, fatiga.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitulen
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - G.N. 11527
Aprobado



Raras: somnolencia, insomnio, nerviosismo, vértigo, ansiedad, parestesias.

Órganos de los sentidos

Muy raras: acúfenos y disgeusia.

Reacciones alérgicas e inmunitarias

Raras: angioedema, edema labial o facial (véase ADVERTENCIAS: REACCIONES ANAFILACTOIDES Y SIMILARES).

Aparato locomotor

Raras: artralgias, artritis, mialgias, dolores musculoesqueléticos.

Pruebas de laboratorio

En pacientes tratados con 20/25 mg de Lotensin® HCT o dosis más elevadas (ver ADVERTENCIAS) se han registrado pequeños aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina sérica, reversibles tras la suspensión del tratamiento. En algunos estudios clínicos se ha detectado una ligera reducción del potasio sérico medio, pero solo el 0,2% de los pacientes tratados con Lotensin® HCT han presentado hipopotasemia (más de 0,5 mmol/l por debajo del intervalo normal). En pacientes tratados con Lotensin® HCT también se han descrito casos de hiponatremia, aumento del ácido úrico y disminución de la hemoglobinemia.

Benazepril

La farmacovigilancia ha aportado más datos sobre la monoterapia con benazepril u otros IECA, y se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales.

Raras: angina de pecho, arritmias, hepatitis (predominantemente colestática), ictericia colestática (ver ADVERTENCIAS: INSUFICIENCIA HEPÁTICA). También se han notificado casos raros de pénfigo en pacientes tratados con IECA.

Muy raras: infarto de miocardio, pancreatitis, deterioro de la función renal, trombocitopenia (ver ADVERTENCIAS: AGRANULOCITOSIS/NEUTROPENIA), síndrome de Stevens-Johnson; anemia hemolítica.

Frecuencia desconocida: angioedema del intestino delgado, reacciones anafilactoides, hiperpotasemia, agranulocitosis, neutropenia.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un fármaco que se ha prescrito mucho durante muchos años, a veces a dosis más elevadas que las que contiene Lotensin® HCT. En pacientes tratados únicamente con diuréticos tiazídicos, entre ellos la hidroclorotiazida, se han notificado las siguientes reacciones adversas.

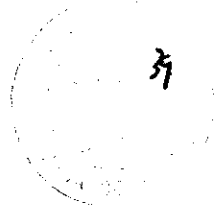
Trastornos electrolíticos y metabólicos

Ver PRECAUCIONES.

Otras

Frecuentes: urticaria y otras erupciones cutáneas, pérdida de apetito, náuseas leves y vómitos, hipotensión postural que puede verse agravada por el alcohol, los anestésicos o los sedantes, e impotencia.

Raras: fotosensibilización, molestias abdominales, estreñimiento, diarrea, molestias gastrointestinales, colestasis ~~intrahepática~~ o ictericia, arritmias



cardíacas, cefaleas, vértigos o mareos, trastornos del sueño, depresión, parestesias, trastornos de la visión, especialmente en las primeras semanas de tratamiento, y trombocitopenia, a veces con púrpura.

Muy raras: vasculitis necrosante y necrólisis epidérmica tóxica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, pancreatitis, leucopenia, agranulocitosis, mielodepresión, anemia hemolítica, reacciones de hipersensibilidad y distress respiratorio, incluida la neumonitis y el edema pulmonar.

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas

No hay información específica sobre el tratamiento de las sobredosis de Lotensin®.

En la intoxicación por sobredosis de hidrocortiazida pueden presentarse los siguientes signos y síntomas: mareos, náuseas, somnolencia, hipovolemia, hipotensión y trastornos electrolíticos asociados a arritmias cardíacas y espasmos musculares. No hay experiencia con la sobredosis de benazepril, cuyo signo principal debería ser una intensa hipotensión.

Tratamiento

No hay antidotos específicos para la hidrocortiazida ni el benazepril. Debe instaurarse un tratamiento sintomático y de apoyo. Si la ingestión es reciente, se puede inducir el vómito o efectuar un lavado gástrico. Se puede administrar carbón activado para reducir la absorción. El paciente debe mantenerse con las piernas en alto y hay que reponer los líquidos y los electrolitos perdidos. Hay que controlar la función renal hasta que el estado del paciente vuelva a la normalidad.

Aunque el metabolito activo (el benazeprilato) solo es ligeramente dializable, se puede considerar la posibilidad de recurrir a la diálisis para reforzar la eliminación normal en pacientes con alteraciones de la función renal que hayan tomado una sobredosis (ver ADVERTENCIAS). En caso de hipotensión intensa, adminístrese el tratamiento apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 7, 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

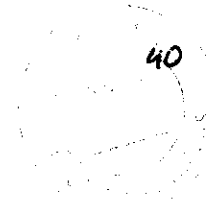
PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sandoz Imunizan
Cic. de Asesoría Regulatoria
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL 1925



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 41.067

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC Capital Federal, Buenos Aires - Argentina

Elaborado en: Av. Gral. Juan G. Lemos 2809 – Villa de Mayo – Prov. de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico

Última revisión: 07/08/06, 30/10/2007, 19/03/2009, 09/11/2012

Novartis Argentina S.A.
Firma: Sergio Imboden
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado