



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

DISPOSICIÓN N° **7353**

BUENOS AIRES, 14 DIC 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011713-11-6 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 de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB CO., solicita autorización para importar las nuevas concentraciones en la forma farmacéutica comprimidos recubiertos de 150/12.5 mg y 300/12.5 mg, para la especialidad medicinal denominada: AVAPRO HCT / IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA, inscrita bajo el Certificado N° 48.221.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que las nuevas concentraciones y forma farmacéutica de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de FRANCIA,



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

DISPOSICIÓN N° **7353**

observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 543 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB CO. a importar,



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

DISPOSICIÓN N° **7353**

fraccionar, distribuir y comercializar las nuevas concentraciones en la forma farmacéutica comprimidos recubiertos de 150/12.5 mg y 300/12.5 mg, para la especialidad medicinal denominada: AVAPRO HCT / IRBESARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA, inscrita bajo el Certificado N° 48.221.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para las nuevas concentraciones en la forma farmacéutica comprimidos recubiertos, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 404 a 405, 440 a 441, 476 a 477 y prospectos de fojas 406 a 439, 442 a 475, 478 a 511 desglosar fojas 404 a 405 y de fojas 406 a 439.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.221 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscribáse las nuevas concentraciones y forma farmacéutica comprimidos recubiertos autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al



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

DISPOSICIÓN N° **7353**

Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N°: 1-0047-0000-011713-11-6

DISPOSICION N°: **7353**

mb

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



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

#### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7353**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.221 las nuevas concentraciones y forma farmacéutica comprimidos recubiertos, solicitadas por la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB CO.; para la especialidad medicinal denominada AVAPRO HCT, otorgada según Disposición N° 6180/99, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-008389-99-7.-

La siguiente información figura consignada para la forma farmacéutica y concentraciones autorizadas:

Nombre Comercial: AVAPRO HCT

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

Clasificación ATC: C09DA.-

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.-

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: IRBESARTAN 150 mg, HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg.-

Excipientes: Lactosa monohidrato 38,50 mg, Celulosa microcristalina 27,00 mg, Croscarmelosa sódica 12,00 mg, Hipromelosa 5,00 mg, Dióxido de



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

silicio 2,50 mg, Estearato de Magnesio 2,50 mg, Opady II pink 32F 24503  
10,00 mg, Cera carnauba trazas.-

Envases/s primario: BLISTER AL / PVC – PVDC.-

Origen del producto: SINTETICO O SEMISINTETICO

Presentación: 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

Contenido por unidad de venta: 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

Período de vida Útil: 36meses.-

Forma de Conservación: Temperatura Ambiente desde 15° C hasta 30°  
C.-

Condición de Expendio: Bajo Receta.-

Nombre Comercial: AVAPRO HCT

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

Clasificación ATC: C09DA.-

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.-

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: IRBESARTAN 300mg, HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg.-

Excipientes: Lactosa monohidrato 89,50 mg, Celulosa microcristalina 54,00  
mg, Croscarmelosa sódica 24,00 mg, Hipromelosa 10,00 mg, Dióxido de  
silicio 5,0 mg, Estearato de Magnesio 5,0 mg, Opady II pink 32F 24503  
20,00 mg, Cera carnauba trazas.-

Envases/s primario: BLISTER AL / PVC – PVDC.-



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

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Presentación: 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

Contenido por unidad de venta: 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

Período de vida Útil: 36 meses.-

Forma de Conservación: Temperatura Ambiente desde 15° C hasta 30° C.-

Condición de Expendio: Bajo Receta.-

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: FRANCIA.-

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: 1 RUE DE LA VIERGE AMBERES ET LAGRAVE CARBON BLANC CEDES - FRANCIA.-

Acondicionamiento: Calzada de Tlalpan N° 2996 - Col. Ejido de Santa Ursula Coapa - Delegación Coyoacan México DF.-

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad: BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.-

Domicilio del establecimiento de control de calidad: ALVARO BARROS N° 1113 - LUIS GUILLÓN - PARTIDO DE ESTEBAN ECHEVERRÍA - PROVINCIA DE BUENOS AIRES.-

Proyecto de Rótulos de fojas 404 a 405, 440 a 441, 476 a 477 y prospectos de fojas 406 a 439, 442 a 475, 478 a 511, a desglosar fojas 404 a 405 y de fojas 406 a 439 los que forman parte de la presente disposición.



*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 N° 48.221.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB CO. titular del Certificado de Autorización N° 48.221, en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....<sup>14 DIC 2012</sup> días, del mes.....

Expediente N° 1-0047-0000-011713-11-6

DISPOSICION N° **7353**

m.b.

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





**Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. 7353**



**PROYECTO DE ROTULO**

**AVAPRO® HCT**  
**IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA**  
Comprimidos recubiertos  
150/12,5mg - 28 Comprimidos recubiertos

Industria Mexicana  
Venta bajo receta.

Fórmula Cualicuantitativa:  
Cada comprimido recubierto contiene:  
Irbesartán 150 mg  
Hidroclorotiazida 12,5 mg  
Lactosa monohidrato 38,50 mg  
Celulosa microcristalina 27,00 mg  
Croscarmelosa sódica 12,00 mg  
Hipromelosa 5,00 mg  
Dióxido de silicio 2,50 mg  
Estearato de magnesio 2,50 mg  
Opady II Pink 32F 24503 10,00 mg  
Cera carnauba: trazas

Conservar en su envase original hasta el momento de usar y a temperatura de 25° C.  
Variación permitida 15°C-30°C

Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños

Posología – Forma de Administración  
Según criterio médico.  
Ver prospecto adjunto.

Lote N°:  
Fecha de vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 48.221  
Elaborado en: 1 Rue de la vierge, Ambarès et Lagrave, 33 565 CARBON BLANC cedex, FRANCE  
Envasado en : Calzada de Tlalpan N° 2996, Col. Ejido de Santa Ursula, Coapa, Delegación Coyoacan, México, D.F. CP 04870  
Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Monroe 801 Buenos Aires – Argentina. Tel: 0800-666-1179 [www.b-ms.com.ar](http://www.b-ms.com.ar)  
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

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



**PROYECTO DE ROTULO**

**AVAPRO® HCT**  
**IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA**  
Comprimidos recubiertos  
300/12,5mg - 28 Comprimidos recubiertos

Industria Mexicana  
Venta bajo receta.

Fórmula Cualicuantitativa:  
Cada comprimido recubierto contiene:  
Irbesartán 300 mg  
Hidroclorotiazida 12,5 mg  
Lactosa monohidrato 89,50 mg  
Celulosa microcristalina 54,00 mg  
Croscarmelosa sódica 24,00 mg  
Hipromelosa 10,00 mg  
Dióxido de silicio 5,00 mg  
Estearato de magnesio 5,00 mg  
Opady II Pink 32F 24503 20,00 mg  
Cera carnauba: trazas

Conservar en su envase original hasta el momento de usar y a temperatura de 25° C.  
Variación permitida 15°C-30°C

Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños

Posología – Forma de Administración  
Según criterio médico.  
Ver prospecto adjunto.

Lote N°:  
Fecha de vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 48.221  
Elaborado en: 1 Rue de la vierge, Ambarès et Lagrave, 33 565 CARBON BLANC cedex, FRANCE  
Envasado en : Calzada de Tlalpan N° 2996, Col. Ejido de Santa Ursula, Coapa, Delegación Coyoacan, México, D.F. CP 04870  
Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Monroe 801 - Buenos Aires – Argentina. Tel: 0800-666-1179 www.b-ms.com.ar  
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.

Administración y Ventas  
Monroe 801 - Buenos Aires  
C1428BKC - Argentina  
Tel.: 4789-8400

Control de Calidad y Depósito: Alvaro Barros 1113  
B1838CMC - Luis Guillermo - Pcia. E. Chacabuco  
7353  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-8350



## PROYECTO DE PROSPECTO

**AVAPRO® HCT**  
**IRBESARTAN HIDROCLOROTIAZIDA**  
Comprimidos recubiertos

Industria Mexicana  
Venta bajo receta

### ADVERTENCIA: USO DURANTE EL EMBARAZO:

Una vez detectado el embarazo, se debe suspender el uso de AVAPRO® HCT lo antes posible. Administrados durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, 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 recubierto contiene:

	x 150 mg	x 300 mg
Irbesartán	150 mg	300 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg	12,5 mg
Lactosa monohidrato	38,50 mg	89,50 mg
Celulosa microcristalina	27,00 mg	54,00 mg
Croscarmelosa sódica	12,00 mg	24,00 mg
Hipromelosa	5,00 mg	10,00 mg
Dióxido de silicio	2,50 mg	5,00 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg	5,00 mg
Opady II Pink 32F 24503	10,00 mg	20,00 mg
Cera carnauba	trazas	trazas

### ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo

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



Administración y Ventas  
Monroe 801 - Buenos Aires  
C1428BKC Argentina  
Tel.: 4789-8400

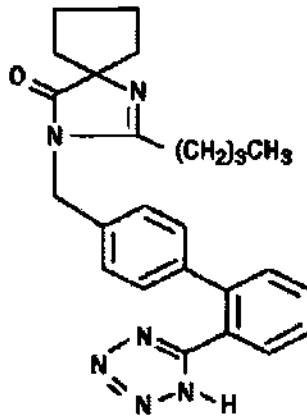
Control de Calidad y Depósito: Alvaro Basso  
B1838CMC - Luis Guillón - Pdo. E. Ezevénia  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-8330



## DESCRIPCIÓN

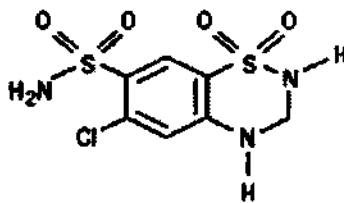
AVAPRO® HCT (Irbesartán-Hidroclorotiazida) Comprimidos recubiertos es una combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Sub-tipo AT<sub>1</sub>), el irbesartán, y un diurético tiazídico, la hidroclorotiazida (HCTZ).

El irbesartán es un compuesto no péptido. Su fórmula química es 2-butil-3-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)bencil]-1,3-diazaspiro [4,4] no-1-en-4-ona. Su fórmula empírica es C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O 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 C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> y su fórmula estructural es la siguiente:



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



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.

## 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 SRA 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 AT<sub>1</sub> de la angiotensina II. También hay un receptor AT<sub>2</sub> en muchos tejidos pero carece de intervención en la homeostasis cardiovascular.

El irbesartán es un antagonista específico y competitivo de los receptores AT<sub>1</sub> con una mayor afinidad (superior a 8.500 veces) para el receptor AT<sub>1</sub> que para el receptor AT<sub>2</sub> y carece de actividad agonista.

El bloqueo del receptor AT<sub>1</sub> 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.

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 irbesartán no inhibe la ECA tampoco afecta la respuesta a la bradiquinina aunque se desconoce si este hecho posee relevancia clínica.

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



# Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Administración y Ventas  
Monroe 801 - Buenos Aires  
CI428BKC - Argentina  
Tel.: 4789-8400

Control de Calidad y Depósito: Alberto E. Torres, J3.  
B1838CMC - Luis Guillón - Pdo. E. Echeverría  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-8330



## *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 a 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% a dosis de 300 mg y 150 mg, respectivamente).

En pacientes hipertensos, la inhibición del receptor de la angiotensina II después de la administración crónica de irbesartán 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.

En pacientes hipertensos, dosis de irbesartán administradas por vía oral en forma crónica (hasta 300 mg) no tuvieron efecto alguno sobre la velocidad de la filtración glomerular, sobre el flujo plasmático renal o la fracción de filtración. En estudios de dosis múltiples realizados con pacientes hipertensos, no se observaron efectos clínicos de significación sobre la concentración de triglicéridos en ayunas, el colesterol total, el colesterol HDL o la glucosa en ayunas. No se observaron efectos sobre el ácido úrico en suero durante la administración crónica por vía oral así como tampoco efectos uricosúricos.

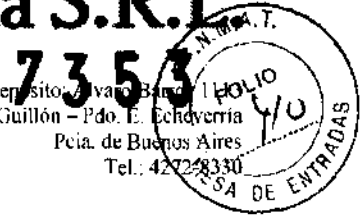
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



# Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Administración y Ventas  
Monroe 801 – Buenos Aires  
C1428BKC – Argentina  
Tel.: 4789-8400

Control de Calidad y Depósito: Av. Bonaerense 1100  
B1838CMC – Luis Guillón – Pdo. E. Echeverría  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-8330



## *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 la 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 vida media 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 vida media plasmática osciló entre 5,6 y 14,8 horas.

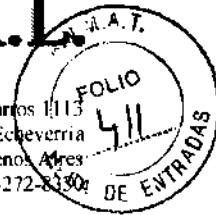
## **Metabolismo y eliminación**

### *Irbesartán*

El irbesartán se metaboliza a través de la oxidación y conjugación de glucurónido. Después de la administración por vía oral o intravenosa de irbesartán marcado con C<sup>14</sup>, más del 80% de la radiactividad

plasmática circulante es atribuible al irbesartán sin modificar. El principal metabolito circulante es el conjugado de glucurónido de irbesartán inactivo (aproximadamente 6%). Los restantes metabolitos oxidativos no se suman de manera apreciable a la actividad farmacológica de irbesartán.

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



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

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

### *Hidroclorotiazida*

La hidroclorotiazida no se metaboliza, se elimina rápidamente por vía renal. Por lo menos 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  $\alpha_1$ ) con una fijación insignificante a los componentes celulares de la sangre. El volumen de distribución promedio es de 53-93 litros. Los clearances plasmático y renal totales 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.

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.





7353

## 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 vida media 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 vida media de eliminación de irbesartán no sufrió modificaciones de significación, pero los valores de ABC y  $C_{máx}$  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 ABC correspondientes a irbesartán fueron aproximadamente un 25% mayores que los que se observaron en la población de raza blanca, aunque no se registraron diferencias en los valores de  $C_{máx}$ .

## Insuficiencia renal

La farmacocinética 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*].

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



## 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 del citocromo CYP 2C9 conocidos, sulfenazol, tolbutamida y nifedipina. Sin embargo, en los estudios clínicos las consecuencias de la administración de irbesartán en forma concomitante sobre la farmacodinamia de la warfarina son despreciables. La administración concomitante de nifedipina o de hidroclorotiazida no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de irbesartán. En base a los datos obtenidos *in vitro* no 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 protrombina) o sobre la farmacocinética de la digoxina. La farmacocinética de irbesartán no se vio afectada por la administración concomitante de nifedipina o hidroclorotiazida.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Monoterapia con Irbesartán

Se analizaron los efectos antihipertensivos de irbesartán en siete (7) importantes estudios con grupo placebo de 8-12 semanas de duración realizados con pacientes con presiones diastólicas basales 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 en el pico y valle y la respuesta en función del género, la edad y la raza. En dos de los siete ensayos con control de placebo antes



Administración y Ventas  
Monroe 801 - Buenos Aires  
C1428BKC - Argentina  
Tel.: 4789-8400

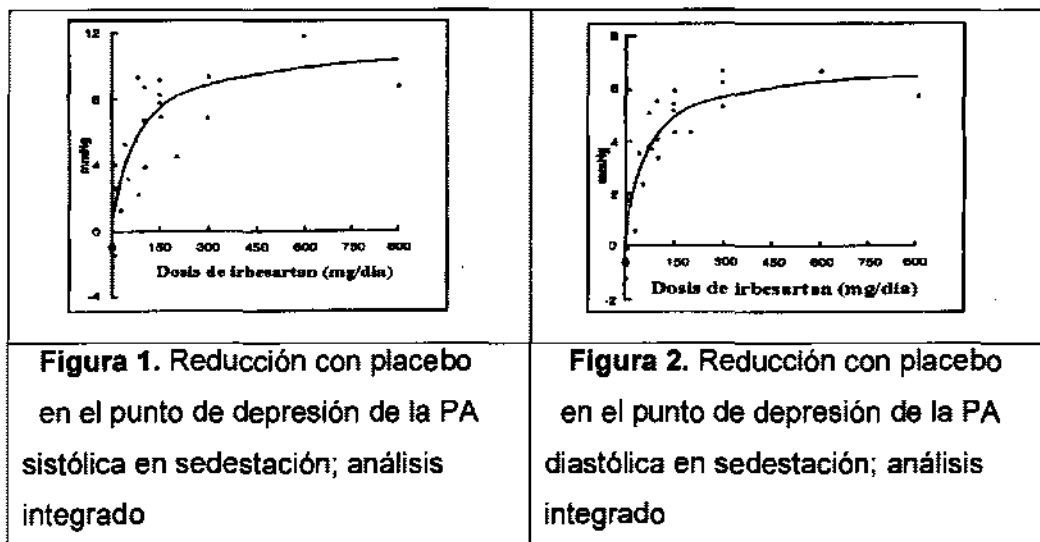
Control de Calidad y Depósito Alvaro Barros 173  
B1838CMC - Luis Guillot - Pab. E. Echeverría  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-8330

7353



descriptos y en otros dos ensayos con control de placebo se examinaron los efectos antihipertensivos de una combinación de irbesartán e hidroclorotiazida.

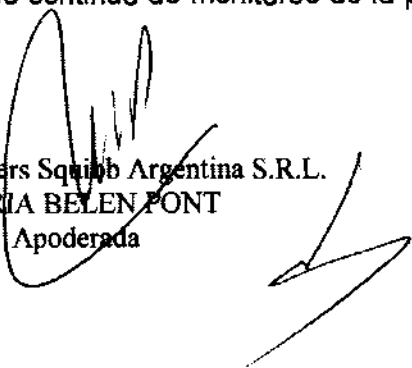
En los siete (7) estudios sobre irbesartán como monoterapia se incluyó un total de 1.915 pacientes randomizados al grupo que recibió el irbesartán (1-900 mg) y 611 pacientes randomizados al grupo que recibió el placebo. Dosis de 150-300 mg de irbesartán administradas una vez al día permitieron obtener 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 casi 8-10/5-6 y 8-12/5-8 mmHg, respectivamente. No se observó un incremento de los efectos a dosis superiores a 300 mg. En las Figuras 1 y 2 se observa la relación dosis-respuesta respecto de los efectos sobre la presión sistólica y diastólica.



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 valle-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

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





brindaron respuestas de valle y medias en 24 horas similares a las que se observaron en los pacientes que recibieron la misma dosis total administrada 2 veces al día.

Los subgrupos de pacientes en los que se analizaron la edad, el 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 pequeña dosis de diurético (por ejemplo, 12,5 mg de hidroclorotiazida).

El efecto del irbesartán se comienza a observar después de administrar la primera dosis y se acerca al máximo efecto observado al cabo de 2 semanas. Al término de una exposición 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.

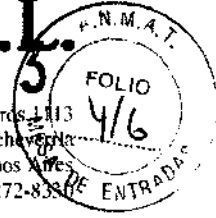
### **Irbesartán-hidroclorotiazida**

Los efectos antihipertensivos de AVAPRO® HCT (irbesartán-hidroclorotiazida) Comprimidos recubiertos fueron analizados en 4 estudios controlados por placebo con pacientes con hipertensión entre leve y moderada [presión arterial (PA) diastólica media en sedestación entre 90 y 110 mmHg], un estudio con pacientes con hipertensión moderada [PA sistólica media en sedestación entre 160 ó 179 mmHg o PA diastólica en sedestación entre 100 y 109 mmHg] y un estudio con pacientes con hipertensión grave (PA diastólica media en sedestación  $\geq 110$  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).

El Estudio I fue un estudio 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 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 (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 (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 respuesta de valle a pico >65%.

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

### Tratamiento inicial

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

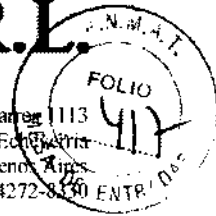
El estudio V se realizó con pacientes con una presión arterial media de 162/98 mmHg basal y comparó el cambio experimentado entre el nivel basal y las 8 semanas entre los grupos que recibieron la combinación (irbesartán y HCTZ 150/12,5 mg), irbesartán (150 mg) y HCTZ (12,5 mg). Estos regímenes iniciales del estudio se aumentaron a las 2 semanas a 300/25 mg de AVAPRO® HCT, 300 mg de irbesartán o 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



Administración y Ventas  
Monroe 801 - Buenos Aires  
C1428BKC Argentina  
Tel.: 4789-8400

Control de Calidad y Depósito: Alvaro Barrios 1113  
B1838CMC - Luis Guillón - Pdo. E. Echeverría  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-8330



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 media 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 con pacientes con una presión arterial media de 172/113 mmHg basal y comparó 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 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 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 considerablemente menores y un mayor control de la presión arterial en cada evaluación (semana 1, semana 3, semana 5 y semana 7). Los máximos efectos se observaron en la semana 7.

Las tasas de suspensión del tratamiento fueron de 2,2% con irbesartán y 2,1% con AVAPRO® HCT.

En los estudios I-VI no se observó una diferencia de respuesta entre hombres y mujeres o en pacientes mayores o menores de 65 años de edad. Los pacientes de raza negra tuvieron una respuesta mayor a la hidroclorotiazida que los pacientes de otras razas, y una menor respuesta al irbesartán. La respuesta general a la combinación fue similar entre los pacientes negros y los de otras razas.

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



Administración y Ventas  
Monroe 801 – Buenos Aires  
C1428BKC – Argentina  
Tel.: 4789-8400

Control de Calidad y Depósito: Alvaro Barros  
B1R38CMC – Luis Guillón – Pdo. E. Echevarría  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-8330



## INDICACIONES

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


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

AVAPRO® HCT también puede administrarse como tratamiento inicial a pacientes con probabilidades de necesitar múltiples drogas para alcanzar sus objetivos de 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 episodios 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 basal, los objetivos y la probabilidad incremental de alcanzar el objetivo con una combinación en comparación con monoterapia.

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 monoterapia de irbesartán o hidroclorotiazida (HCTZ). La relación entre la presión arterial a nivel basal y la obtención de una presión arterial (PA) sistólica en 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.

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



Administración y Ventas  
Monroe 801 - Buenos Aires  
C1428BKC - Argentina  
Tel.: 4789-8400

Control de Calidad y Depósito: Alvaro Barros  
B1838CMC - Luis Guillón - Pdo. E. Echeverría  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-8330

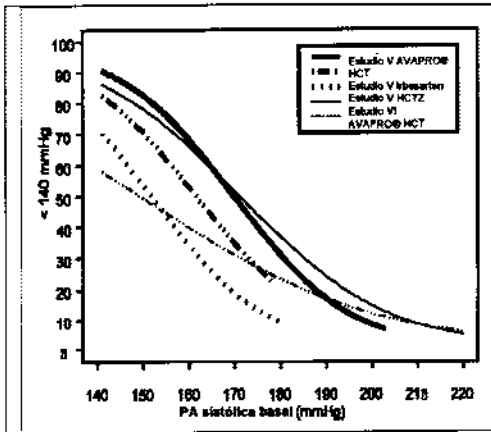
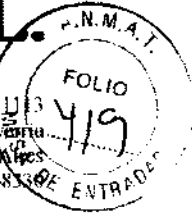


Figura 3a: Probabilidad de alcanzar una PA sistólica <140 mmHg en pacientes que participaron de los estudios de tratamiento inicial V (Semana 8) y VI (Semana 7)\*

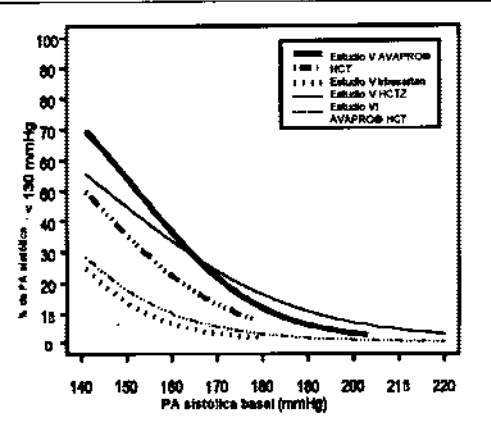


Figura 3b: Probabilidad de alcanzar una PA sistólica <130 mmHg en pacientes que participaron de los estudios de tratamiento inicial V (Semana 8) y VI (Semana 7)\*

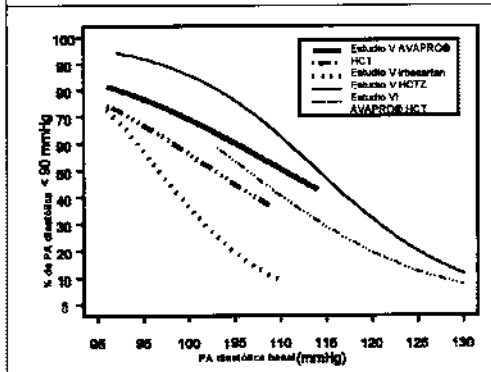


Figura 4a: Probabilidad de alcanzar una PA diastólica <90 mmHg en pacientes que participaron de los estudios de tratamiento inicial V (Semana 8) y VI (Semana 7)\*

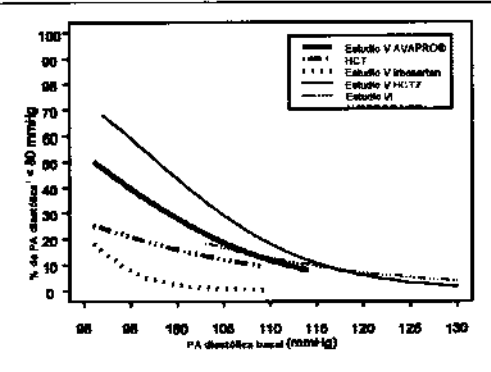


Figura 4b: Probabilidad de alcanzar una PA diastólica <80 mmHg en pacientes que participaron de los estudios de tratamiento inicial V (Semana 8) y VI (Semana 7)\*

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





\*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, presión arterial sistólica en sedestación  $\leq 140$  mmHg en la semana 8) para cada grupo de tratamiento. La curva de cada grupo de tratamiento en cada estudio se calculó mediante la construcción de un modelo de regresión logística con todos los datos disponibles sobre el grupo de tratamiento pertinente. La probabilidad aproximada indicada por el extremo derecho de cada curva es menos confiable debido al pequeño número de sujetos con presión arterial alta a nivel basal.

Por ejemplo, un paciente con una presión arterial de 180/105 mmHg tiene aproximadamente un 25% de probabilidades de alcanzar un objetivo de  $<140$  mmHg (sistólica) y un 50% de probabilidades de alcanzar  $<90$  mmHg (diastólica) con irbesartán únicamente (y probabilidades aún menores con HCTZ únicamente).

La probabilidad de alcanzar estos objetivos con AVAPRO® HCT asciende a aproximadamente el 40% (sistólica) o 70% (diastólica).

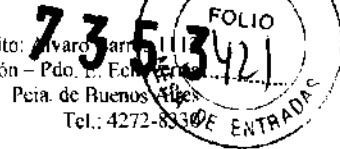
## CONTRAINDICACIONES

- 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

### Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal

AVAPRO® HCT puede provocar daños al feto si se lo administra a mujeres embarazadas. En caso de utilizar la droga durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada mientras recibe la droga, se le debe informar el riesgo potencial para el feto [Ver Uso en poblaciones específicas]. En decenas de casos publicados, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) durante el



segundo y el tercer trimestre del embarazo se asoció a lesiones fetales y neonatales, incluidas hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte. Se han obtenido resultados renales similares en estudios sobre toxicología reproductiva en ratas. Las tiazidas atraviesan la placenta. Su uso durante el embarazo está asociado con un riesgo de ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que se han manifestado en adultos.

### **Hipotensión en pacientes con depleción de volumen o de sal**

Se observó 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, 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 hipotensora 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.

### **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.

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



## Interacción con litio

### *Hidroclorotiazida*

Generalmente, no debe administrarse litio concomitantemente con tiazidas [ver *Interacciones medicamentosas*].

## Desequilibrios metabólicos y de electrolitos

### *Irbesartán-Hidroclorotiazida*

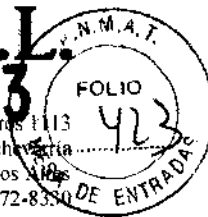
En estudios clínicos doble ciego con diversas dosis de irbesartán-hidroclorotiazida, la incidencia de pacientes hipertensos que presentaron hipopotasemia (potasio en suero  $<3,5$  mEq/L) fue de 7,5% contra

6,0% en el grupo que recibió placebo; la incidencia de hiperpotasemia (potasio en suero  $>5,7$  mEq/L) fue de  $<1,0\%$  contra 1,7% en los pacientes que recibieron 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 hipocalémica a la hidroclorotiazida.

### *Hidroclorotiazida*

Deberán determinarse periódicamente los niveles de electrolitos en suero para detectar posibles desequilibrios. Deberá efectuarse el seguimiento de todos los pacientes tratados con tiazidas para detectar cualquier signo clínico de desequilibrio de líquidos o de electrolitos: hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e hipopotasemia. Las determinaciones de electrolitos en suero y en orina son particularmente importantes en caso de que el paciente tenga vómitos excesivos o reciba líquidos por vía parenteral. Los signos o síntomas que advierten sobre algún desequilibrio de líquido o de electrolitos, sin tener en cuenta la causa, incluyen sequedad bucal, sed, debilidad, letargo, somnolencia, ansiedad, confusión, convulsiones, dolores musculares o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

Puede observarse hipopotasemia, en especial con diuresis activa, en los pacientes con cirrosis grave o después de un tratamiento prolongado.



La interferencia con la ingesta por vía oral de electrolitos adecuados también contribuye al desarrollo de hipopotasemia. Ésta puede causar arritmia cardíaca y puede también sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos (ej., mayor irritabilidad ventricular).

A pesar de que el déficit de cloruro suele ser de carácter leve y no requiere tratamiento específico, excepto en circunstancias extraordinarias (como en el caso de pacientes con enfermedades hepáticas o renales), el reemplazo de cloruro puede ser necesario para el tratamiento de la alcalosis metabólica.

En pacientes edematosos puede observarse hiponatremia por dilución en climas cálidos; el tratamiento apropiado consiste en restringir la ingesta de agua en lugar de administrar cloruro de sodio, excepto en raras instancias en las que la hiponatremia ponga en riesgo la vida del paciente. En casos de real depleción de sodio, el tratamiento a seguir es el reemplazo apropiado.

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

En pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. Los diuréticos tiazídicos pueden provocar hiperglucemia e incluso pueden contribuir a que se manifieste la diabetes mellitus latente.

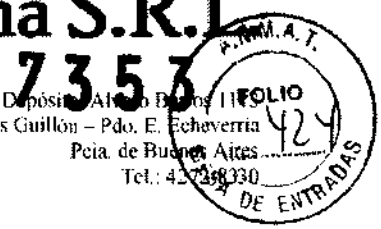
Los efectos antihipertensivos del fármaco se intensifican en los pacientes durante el periodo post-simpatectomía.

Si se observa deterioro de la función renal de carácter progresivo deberá considerarse la posibilidad de interrumpir o de suspender el tratamiento diurético.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede provocar hipomagnesemia.

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.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos puede estar asociado a un aumento de los niveles de colesterol y de triglicéridos.



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

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

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### *Irbesartán*

No se han detectado interacciones significativas con irbesartán [Ver *Farmacología Clínica*].

### *Hidroclorotiazida*

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

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

*Fármacos antidiabéticos (orales e insulina):* podría ser necesario ajustar la dosis del antidiabético.

*Otros fármacos antihipertensivos:* efectos adicionales o aumentados.



# Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Administración y Ventas  
Monroe 801 - Buenos Aires  
C1428BKC - Argentina  
Tel.: 4789-8400

Control de Calidad y Depósito: Alvaro Barrios 113  
B1838CMC - Luis Guillón - Pdo. E. Echeverría  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-8300



**Resinas de colestiramina y colestipol:** la absorción de hidroclorotiazida se ve perjudicada ante la presencia de resinas de intercambio aniónico. Dosis únicas ya sea 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.

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

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

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

**Litio:** En general no se lo debe administrar con diuréticos. Los diuréticos reducen el clearance renal del litio y aumentan el riesgo de toxicidad causada por el litio. Se recomienda leer el prospecto de las preparaciones con litio antes de utilizarlas con AVAPRO® HCT [Ver Advertencias y Precauciones].

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

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### Embarazo categoría D

(Ver Advertencias y precauciones)

AVAPRO® HCT contiene irbesartán (antagonista de los receptores de la angiotensina II) e hidroclorotiazida (diurético tiazídico). Cuando se las administra durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo, las drogas que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina (SRA) pueden provocar morbilidad y muerte fetales/neonatales. Las tiazidas atraviesan la placenta y su uso durante el embarazo está asociado con un riesgo de ictericia, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas fetales o neonatales que se manifestaron en adultos. Si se lo administra a mujeres embarazadas, AVAPRO® HCT puede provocar daños al feto. En caso de utilizar la droga durante el

20

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



# Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Administración y Ventas  
Monroe 801 – Buenos Aires  
C1428BKC – Argentina  
Tel.: 4789-8400

Control de Calidad y Depósito: 7353  
B1838CMC – Lina Gibson - Cdo. Echeverría  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-3300



embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe la droga, se le debe informar sobre el riesgo potencial para el feto.

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II, como el irbesartán, y los inhibidores de la ECA ejercen efectos similares sobre el sistema renina angiotensina. En decenas de casos publicados, el uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo se asoció a lesiones fetales y neonatales, incluidas hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte. También se informaron casos de oligohidramnios, presumiblemente a causa de la disminución de la función renal del feto. En este entorno, el oligohidramnios se asoció a contracturas de las extremidades del feto, deformación craneofacial y desarrollo pulmonar hipoplásico. También se informaron casos de nacimientos prematuros, retardo del crecimiento intrauterino y conductos arteriosos persistentes, aunque no se ha determinado con claridad si son producto de la exposición a la droga. Estos efectos adversos no parecen ser el resultado de la exposición intrauterina a la droga limitada al primer trimestre.

Si una paciente que recibe AVAPRO® HCT queda embarazada, el médico debe interrumpir el tratamiento con AVAPRO® HCT tan pronto como sea posible e informarle a la paciente los riesgos potenciales para el feto de acuerdo con el tiempo de exposición gestacional a AVAPRO® HCT (sólo en el primer trimestre o posteriormente). Si la exposición tiene lugar después del primer trimestre, debe realizarse una ecografía.

En los infrecuentes casos en los que no pueda utilizarse otra droga antihipertensiva para tratar a la paciente embarazada, deben realizarse series de ecografías para evaluar el entorno intraamniótico. De acuerdo a la etapa de la gestación y los estándares de atención locales, también podrían resultar adecuados los exámenes fetales de rutina que incluyan pruebas que no impliquen esfuerzo, perfiles biofísicos y/o pruebas de esfuerzo por contracción. Si en esta situación se presentara oligohidramnios, la decisión sobre la continuación o interrupción del tratamiento con AVAPRO® HCT y el tratamiento durante el embarazo debe ser tomada para cada caso individual por la paciente, su médico y expertos en la atención de embarazos de alto riesgo. Las pacientes y los médicos deben tener en cuenta que es posible que no se manifieste oligohidramnios hasta que el feto haya sufrido daños irreversibles.

Los niños con antecedentes de exposición intrauterina a AVAPRO® HCT deben ser controlados atentamente para determinar la presencia de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. Si se detecta oliguria, se deberá implementar un tratamiento de soporte para mantener la presión arterial y la

21

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



7353



perfusión renal. Puede ser necesario realizar una transfusión sanguínea o diálisis como medio para revertir la hipotensión y/o brindar un tratamiento de soporte para los trastornos de la función renal.

En ratas y conejos, irbesartán atraviesa la placenta. En ratas preñadas a las que se administraron dosis de irbesartán mayores a la dosis máxima recomendada en humanos (MDRH), 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 MDRH (en base a 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 MDRH 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 en animales*].

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 de 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 MDRH), respectivamente, durante los períodos pertinentes de principal organogénesis, no se observaron evidencias de daños al feto.

Se realizó un estudio en ratas sobre el desarrollo de la toxicidad con dosis de irbesartán-hidroclorotiazida de 50/50 y 150/150 mg/kg/día. A pesar de que la combinación de dosis elevadas resultó ser aparentemente más tóxica para las ratas madres que la administración de ambas drogas por separado, no se observaron evidencias de aumento de la toxicidad en los embriones en desarrollo.

## Lactancia

Se desconoce si irbesartán se excreta en la leche materna, pero irbesartán o algunos 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.

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





7353



## Uso pediátrico

No se han 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*].

## 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 observaron evidencias de carcinogénesis cuando se administró a dosis máximas de 500/1000 mg/kg/día (machos/hembras, respectivamente) en ratas y a dosis de 1000 mg/kg/día en ratones durante un plazo máximo de dos años. Para las ratas macho y hembra, dosis de 500 mg/kg/día ofrecieron una exposición sistémica promedio a irbesartán ( $ABC_{0,24\text{hs}}$  fijado más no fijado) cercana a 3-11 veces, respectivamente, la exposición sistémica promedio en seres humanos que recibieron la máxima dosis recomendada (MDR) de 300 mg de irbesartán/día, mientras que 1000 mg/kg/día (administrados



Administración y Ventas  
Monroe 801 – Buenos Aires  
C1428BKC – Argentina  
Tel.: 4789-8400

Control de Calidad y Deposito Alvaro B. 113  
B1838CMC – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-8330



únicamente a las hembras) ofrecieron una exposición sistémica promedio aproximadamente 21 veces mayor que la informada para los seres humanos a la MDR. En los ratones macho y hembra, dosis de 1000 mg/kg/día ofrecieron una exposición a irbesartán cercana a 3-5 veces, respectivamente, la exposición de los seres humanos a 300 mg/día.

El irbesartán no demostró ser mutagénico en una batería de análisis *in vitro* (prueba microbiana de Ames, prueba de reparación del ADN de los hepatocitos de las ratas, ensayo de mutación genética 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 del micronúcleo de ratones).

El irbesartán no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o el apareamiento de ratas macho y hembra a dosis orales de  $\leq 650$  mg/kg/día, la máxima dosis que ofrece una exposición sistémica a irbesartán (ABC<sub>0-24 hs</sub> fijado más no fijado) aproximadamente 5 veces mayor que la que se encuentra en seres humanos que reciben la MDR de 300 mg/día.

### *Hidroclorotiazida*

De los estudios de alimentación de dos años de duración realizados con ratones y ratas con el auspicio del Programa Nacional de Toxicología (PNT) no surgieron evidencias de potencial carcinogénico de la hidroclorotiazida en los ratones hembra (a dosis de hasta aproximadamente 600 mg/kg/día) ni en las ratas macho y hembra (a dosis de hasta aproximadamente 100 mg/kg/día). Sin embargo, el PNT halló evidencias equívocas de hepatocarcinogenicidad en los ratones macho.

La hidroclorotiazida no fue genotóxica *in vitro* en el ensayo de mutagénesis de Ames de cepas de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 y TA 1538 y en el Ensayo de Ovario de Hámsters Chinos (OHC) para determinar aberraciones cromosómicas, ni en los ensayos *in vivo* realizados con cromosomas de células germinales de ratones, con cromosomas de médula ósea de hámsters chinos y en el gen letal recesivo relacionado con el género *Drosophila*. Sólo se obtuvieron resultados positivos en los ensayos de intercambio de cromátidas hermanas de OHC (clastogenicidad) *in vitro* y de células de linfoma de ratones (mutagénesis) en los que se utilizaron concentraciones de hidroclorotiazida de 43 a 1300 µg/ml ni en el ensayo de no disyunción de *Aspergillus nidulans* a una concentración no especificada.

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



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 un tratamiento con irbesartán desde el día 0 hasta el día 20 de la gestación (dosis orales de 50, 180 y 650 mg/kg/día) se observaron aumentos de la incidencia de cavitación de la pelvis renal, hidrouréter y/o ausencia de las papilas renales en los fetos a dosis  $\geq$  50 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la máxima dosis recomendada para seres humanos [MDRH], 300 mg/día, en base a la superficie corporal). A dosis  $\geq$  180 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la MDRH en base a la superficie corporal) se observó edema subcutáneo en los fetos. Como estas anomalías no se observaron en las ratas en las cuales la exposición a irbesartán (dosis orales de 50, 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, dosis orales de 30 mg de irbesartán/kg/día se asociaron a mortalidad materna y aborto. Las hembras sobrevivientes que recibieron esta dosis (alrededor de 1,5 veces la MDRH en base a la superficie corporal) tuvieron un leve incremento en las reabsorciones tempranas y la correspondiente disminución en la cantidad de fetos vivos. Se determinó que el irbesartán atraviesa la barrera placentaria en ratas y conejos.

## 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 al uso de la droga y para el cálculo aproximado de tasas.

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



Administración y Ventas  
Monroe 801 - Buenos Aires  
C1428BKC Argentina  
Tel.: 4789-8400

Control de Calidad y Depósito: 7353  
B1838UMC - Luis Guillón - Pdo. E. Echeverría  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-8330



### *Irbesartán-hidroclorotiazida*

Se ha evaluado la seguridad de AVAPRO® HCT (irbesartán-hidroclorotiazida) Comprimidos recubiertos 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 el 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 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 requirieron suspender el tratamiento. En los ensayos clínicos controlados sólo fue necesario suspender el tratamiento con AVAPRO® HCT a causa de los eventos clínicos adversos en el 3,6% de los pacientes. Esta incidencia fue significativamente menor ( $p=0,023$ ) que el 6,8% de pacientes tratados con el placebo que debieron abandonar el tratamiento.

En estos ensayos clínicos doble ciego controlados, las reacciones adversas que se informaron con 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 las siguientes:

	<b>Irbesartán/ HCTZ (n=898) (%)</b>	<b>Placebo (n=236) (%)</b>	<b>Irbesartán (n=400) (%)</b>	<b>HCTZ (n=380) (%)</b>
<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>				

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



# Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Administración y Ventas  
Monroe 801 - Buenos Aires  
C1428BKC - Argentina  
Tel.: 4789-8400

Control de Calidad y Departamento de Investigación  
B1838CMC - Luis Guillón Pde. Ezeiza  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-8930

7353



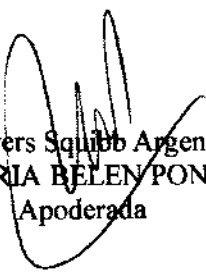

Dolor abdominal	2	1	2	2
Dispepsia / ardor estomacal	2	1	0	2
Náuseas / vómitos	3	0	2	2
<i>Inmunológicas</i>				
Alergia	1	0	1	1
<i>Musculoesqueléticas</i>				
Dolor musculoesquelético	6	5	6	10
<i>Sistema nervioso</i>				
Mareos	8	4	6	5
Mareo ortostático	1	0	1	1
<i>Renales / genitourinarias</i>				
Micción anormal	2	1	1	ct2

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

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

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

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



## *Irbesartán*

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

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

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

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

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

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

*Renales / genitourinarios:* trastornos prostáticos;

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

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

## *Hidroclorotiazida*

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

*Cuerpo en general:* Debilidad.

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

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



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

**Metabólicas:** Hiperglucemia, glicosuria, hiperuricemia.

**Musculoesqueléticas:** espasmo muscular.

**Sistema nervioso / psiquiátricas:** Inquietud.

**Renales:** insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial.

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

**Sentidos especiales:** visión borrosa transitoria, xantopsia.

## Tratamiento inicial

En el Estudio V de la hipertensión moderada (PA diastólica en sedestación entre 90 y 110 mmHg), las clases e incidencias de efectos adversos informados sobre los pacientes tratados con AVAPRO® HCT fueron similares al perfil de efectos adversos de los pacientes bajo monoterapia con irbesartán o HCTZ inicialmente. No se registraron síncope en el grupo de tratamiento con AVAPRO® HCT y se registró un episodio en el grupo de tratamiento con HCTZ. Las incidencias de efectos adversos preespecificados en los tratamientos 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 efectos 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  $\geq 110$  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 y 0,2%, 0% para hiperpotasemia, y 0,6% y 0,4% para hipopotasemia. Las tasas de suspensión del tratamiento debido a efectos adversos fueron 2,1% y 2,2% [Ver Estudios clínicos].



## Experiencia post 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 la conexión causal con AVAPRO® HCT.

Las siguientes reacciones adversas se han informado raramente: urticaria, angioedema (incluidas inflamación del 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 el irbesartán.

Rara vez se han informado casos de rabdomiólisis en pacientes que recibieron bloqueadores de los receptores de la angiotensina II.

## Anomalías de laboratorio

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

*Creatinina, urea en sangre:* Se observaron incrementos menores en la urea en sangre o en 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 urea. Un paciente suspendió el tratamiento con AVAPRO® HCT a causa de un aumento menor en los niveles de creatinina sérica.

*Análisis de la función hepática:* Se han registrado aumentos ocasionales en las enzimas hepáticas y/o en la bilirrubina sérica. En los pacientes con hipertensión esencial tratados sólo con 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].

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





## **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.

En el tratamiento de la sobredosis se debe tener en cuenta la posible interacción entre múltiples fármacos, las interacciones entre dos fármacos y una posible farmacocinética inusual en el paciente.

No se dispone fácilmente de análisis de laboratorio de los niveles séricos de irbesartán y dichos resultados en algunos casos no tienen una clara función en el tratamiento de la sobredosis de 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 MDRH (300 mg) en base a mg/m<sup>2</sup>, 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 DL<sub>50</sub> 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.*

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



Administración y Ventas  
Monroe 801 - Buenos Aires  
C1428BKC Argentina  
Tel.: 4789-8400

Control de Calidad y Depósito: Alvaro Barros 1113  
B1838CMC - Luis Guillot - P.O. Ezeiza  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-3330



## POSOLOGÍA/ MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Consideraciones generales

Los efectos colaterales de irbesartán en general son pocos comunes y, aparentemente, independientes de la dosis. Los efectos colaterales de la hidroclorotiazida incluyen tanto los que dependen de la dosis (principalmente hipopotasemia) como fenómenos independientes de la dosis (por ejemplo, pancreatitis).

Los primeros son mucho más frecuentes que los últimos. [Ver *Reacciones adversas*]

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

AVAPRO® HCT puede administrarse con o sin alimentos.

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 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) 150/12,5mg, 300/12,5mg y 300/25mg. 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 sustituirse por dosis ajustadas de los componentes.

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



# Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Administración y Ventas  
Monroe 801 – Buenos Aires  
C1428BKC – Argentina  
Tel.: 4789-8400

Control de Calidad y Depósito  
B1838CMC – Luis Guillón – Pdo. E. Echeverría  
Pcia. de Buenos Aires  
Tel.: 4272-8330



## Tratamiento inicial

La dosis inicial usual de AVAPRO® HCT es 150/12,5 mg una vez por día. La dosis puede aumentarse después de entre 1 y 2 semanas de tratamiento hasta un máximo de un comprimido de 300/25 mg una vez por día según, sea necesario para controlar la presión arterial [ver *Estudios clínicos*]. 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 recubiertos.

## CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original hasta el momento de usar y a temperatura de 25° C. Variación permitida 15°C-30°C

Mantener éste 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.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.221

Elaborado en: 1 Rue de la vierge, Ambarès et Lagrave, 33 565 CARBON BLANC cedex, FRANCE

Envasado en : Calzada de Tlalpan N° 2996, Col. Ejido de Santa Ursula, Coapa, Delegación Coyoacan, México, D.F. CP 04870

Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Monroe 801 - Buenos Aires – Argentina. Tel: 0800-666-1179 [www.b-ms.com.ar](http://www.b-ms.com.ar)

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

1243926A2

Revisado septiembre de 2010

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

MARIA BELEN PONT

Apoderada



## INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

### Embarazo

Debe advertirse a las pacientes de género femenino en edad fértil que el uso de drogas como AVAPRO® HCT durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo puede ocasionar graves problemas al feto y al recién nacido, incluidos: baja presión arterial, desarrollo deficiente del cráneo, insuficiencia renal y muerte. Estos efectos no se han producido cuando la exposición a la droga estuvo limitada al primer trimestre. Las mujeres que queden embarazadas mientras reciben AVAPRO® HCT deben notificar a su médico a la brevedad.

### 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.

1243926A2

Revisado septiembre de 2010

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

