



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-65194834-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-65194834-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada APROVASC / IRBESARTAN – AMLODIPINO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IRBESARTAN 150 mg – AMLODIPINO (COMO BESILATO 7,00mg) 5 mg – IRBESARTAN 150 mg – AMLODIPINO (COMO BESILATO 14mg) 10 mg; IRBESARTAN 300 mg – AMLODIPINO (COMO BESILATO 7,00mg) 5 mg; IRBESARTAN 300 mg – AMLODIPINO (COMO BESILATO 14mg) 10 mg; aprobado por Certificado N° 57.076.

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, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada APROVASC / IRBESARTAN – AMLODIPINO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IRBESARTAN 150 mg – AMLODIPINO (COMO BESILATO 7,00mg) 5 mg – IRBESARTAN 150 mg – AMLODIPINO (COMO BESILATO 14mg) 10 mg; IRBESARTAN 300 mg – AMLODIPINO (COMO BESILATO 7,00mg) 5 mg; IRBESARTAN 300 mg – AMLODIPINO (COMO BESILATO 14mg) 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-54004827-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-54005115-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.076, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-65194834-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR**APROVASC®****IRBESARTÁN / AMLODIPINO – 150 mg/5 mg; 150 mg/10 mg; 300 mg/5 mg; 300 mg/10 mg
Comprimidos recubiertos – vía oral**

VENTA BAJO RECETA

Industria Mexicana

FORMULA**Cada comprimido recubierto de Aprovasc® 150 mg/5 mg contiene:**

Irbesartán 150 mg; Amlodipino (como besilato 7,00 mg) 5 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry blanco 03B28796 (hipromelosa, polietilenglicol 400 y dióxido de titanio E171 CI77891).

Cada comprimido recubierto de Aprovasc® 150 mg/10 mg contiene:

Irbesartán 150 mg; Amlodipino (como besilato 14 mg) 10 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry rosa 02G84667 (hipromelosa, polietilenglicol 400 y 8000, dióxido de titanio E171 CI77891 y óxido de hierro rojo CI77491).

Cada comprimido recubierto de Aprovasc® 300 mg/5 mg contiene:

Irbesartán 300 mg; Amlodipino (como besilato 7 mg) 5 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry amarillo 02G82676 (hipromelosa, polietilenglicol 400 y 8000, dióxido de titanio E171 CI77891 y óxido de hierro amarillo CI77492).

Cada comprimido recubierto de Aprovasc® 300 mg/10 mg contiene:

Irbesartán 300 mg, Amlodipino (como besilato 14 mg) 10 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry blanco 03B28796 (hipromelosa, polietilenglicol 400, dióxido de titanio E171 CI77891)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Irbesartán: Antihipertensivo. Antagonista del receptor de angiotensina II.

Amlodipino: Antihipertensivo. Bloqueante de los canales de calcio de acción prolongada.

Código ATC: C09DB05**INDICACIONES**

Aprovasc® está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos, cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartán o amlodipino.

Aprovasc® está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos ya controlados con irbesartán y amlodipino, administrados simultáneamente a la misma dosis que en el producto combinado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**• Irbesartán/Amlodipino****Mecanismo de acción**Las características farmacodinámicas de cada fármaco, irbesartán y amlodipino, sugieren una adición de los efectos antihipertensivos cuando se considera su utilización combinada en vez de la monoterapia: tanto los antagonistas del receptor AT₁ como los bloqueantes de los canales de calcio disminuyen la presión arterial mediante la reducción de la resistencia periférica, pero el bloqueo del

ingreso de calcio y la disminución de la vasoconstricción causada por la angiotensina II son mecanismos complementarios.

Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de irbesartán y amlodipino, tanto como comprimido de dosis fija como en la combinación libre, no influye sobre la biodisponibilidad de los componentes individuales. Las tres combinaciones de dosis fijas de irbesartán y amlodipino (150mg/10mg, 300mg/5mg y 300mg/10mg) son bioequivalentes a las combinaciones de dosis libres (150mg/10mg, 300mg/5mg y 300mg/10mg), tanto en términos de la velocidad como de la magnitud de la absorción.

Cuando se administran por separado o en forma concomitante a niveles de dosis de 300 mg y 10 mg, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la mediana de las concentraciones plasmáticas pico de irbesartán y amlodipino no se modifica, es decir, 0,75-1 hora y 5 horas, respectivamente, después de la administración. En forma similar, la $C_{máx}$ y los ABC se encuentran en el mismo rango, lo que resulta en una biodisponibilidad relativa de 95% para irbesartán y de 98% para amlodipino cuando se administran en forma concomitante.

Los valores de vida media de irbesartán y amlodipino, tanto cuando se administran solos o en combinación, son similares: 17,6 horas contra 17,7 para irbesartán y 58,5 contra 52,1 horas para amlodipino. La eliminación del irbesartán y el amlodipino no se modifica cuando los fármacos se administran solos o en forma concomitante. La farmacocinética de ambos aparenta ser lineal en el rango de dosis de la coadministración (es decir, entre 150 mg y 300 mg para irbesartán y entre 5 mg y 10 mg para el amlodipino).

Poblaciones especiales

No se dispone de información para la combinación de dosis fija.

- **Irbesartán**

Mecanismo de acción

El irbesartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (subtipo AT_1). La angiotensina II es un componente importante del sistema renina-angiotensina y está involucrado en la fisiopatología de la hipertensión y en la homeostasis del sodio. El irbesartán no requiere activación metabólica para su actividad.

El irbesartán bloquea los potentes efectos vasoconstrictores e inductores de la secreción de aldosterona de la angiotensina II, por antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (subtipo AT_1) localizados en las células del músculo liso vascular y en la corteza de las glándulas suprarrenales. No posee actividad agonista en el receptor AT_1 y su afinidad es mucho mayor por el receptor AT_1 que por el receptor AT_2 (receptor que no ha demostrado asociación con la homeostasis cardiovascular).

El irbesartán no inhibe a las enzimas involucradas en el sistema renina-angiotensina (es decir, renina, enzima convertidora de angiotensina [ECA]) ni afecta a otros receptores hormonales o canales iónicos que intervienen en la regulación de la presión arterial y la homeostasis del sodio. El bloqueo de los receptores AT_1 por el irbesartán interrumpe la vía de retroalimentación en el sistema renina-angiotensina, lo que resulta en aumento de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina. Las concentraciones plasmáticas de aldosterona disminuyen después de la administración de irbesartán, sin embargo, los niveles séricos de potasio no se afectan significativamente (incremento medio $<0,1$ mEq/l) en las dosis recomendadas. El irbesartán no tuvo efectos notables sobre las concentraciones séricas de triglicéridos o colesterol. No se observaron efectos sobre el ácido úrico sérico o la excreción urinaria de ácido úrico.

Propiedades farmacodinámicas

El efecto hipotensor del irbesartán es evidente después de la primera dosis y está presente de manera sustancial en 1-2 semanas, observándose el efecto máximo a las 4-6 semanas. En estudios de seguimiento a largo plazo, el efecto del irbesartán se mantuvo durante más de un año.

Dosis administradas una vez por día de hasta 900 mg produjeron descensos de la presión arterial relacionados con la dosis. Las dosis de 150 mg-300 mg una vez por día disminuyen la presión arterial en posición supina o sentada, en valle (es decir, 24 horas después de la administración) en un promedio de 8-13/5-8 mm Hg (sistólica/diastólica) más que los descensos asociados con placebo. Los efectos en valle son entre 60% y 70% de las respuestas diastólica y sistólica pico

correspondientes. Con la administración de una sola dosis diaria se obtienen efectos óptimos sobre la presión arterial de 24 horas.

La presión arterial disminuye aproximadamente en la misma magnitud en las posiciones de pie y en decúbito supino. Los efectos ortostáticos no son frecuentes, pero como sucede con los inhibidores de la ECA, pueden producirse en pacientes con depleción de sodio y/o de volumen.

Los efectos hipotensores del irbesartán y los diuréticos tiazídicos son aditivos. En pacientes sin control adecuado con irbesartán solo, la adición de una dosis baja de hidroclorotiazida (12,5 mg) a irbesartán una vez por día produce mayor reducción de la presión ajustada según el placebo en la concentración valle (trough) de 7-10/3-6 mmHg (sistólica/diastólica).

La efectividad del irbesartán no está influida por la edad ni el sexo. Como sucede con otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, los pacientes de raza negra presentan una respuesta notablemente menor a la monoterapia con irbesartán. Cuando el irbesartán se administra en forma concomitante con hidroclorotiazida en bajas dosis (por ejemplo, 12,5 mg diarios), la respuesta antihipertensiva en pacientes negros se aproxima a la observada en pacientes blancos.

Después de la discontinuación del irbesartán la presión arterial regresa gradualmente a los valores basales. No se observó hipertensión de rebote.

Propiedades farmacocinéticas

El irbesartán es un agente activo por vía oral y no requiere biotransformación para su actividad. Después de la administración oral, el irbesartán se absorbe rápida y completamente. La concentración plasmática pico se alcanza de 1,5 a 2 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de irbesartán administrado por vía oral es de 60-80%. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad.

El irbesartán se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 96% y su unión a los componentes celulares de la sangre es mínima. El volumen de distribución es de 53-93 l/kg.

En el plasma, el irbesartán no modificado representa el 80-85% de la radiactividad circulante después de la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con C¹⁴. El irbesartán se metaboliza en el hígado por conjugación con glucurónido y oxidación. El principal metabolito circulante es el glucurónido de irbesartán (aproximadamente 6%). El irbesartán es oxidado principalmente por la isoenzima CYP2C9 del citocromo P450; el efecto de la isoenzima CYP3A4 es mínimo. No es metabolizado ni induce o inhibe sustancialmente a la mayoría de las isoenzimas frecuentemente asociadas con el metabolismo farmacológico (es decir, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 o CYP 2E1). El irbesartán no induce ni inhibe a la isoenzima CYP3A4.

El irbesartán y sus metabolitos se excretan por vía biliar y renal. Alrededor de 20% de la radiactividad administrada después de una dosis oral o intravenosa de irbesartán C¹⁴ se recupera en orina y el resto en las heces. Menos de 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartán sin modificaciones.

La vida media terminal de eliminación ($t_{1/2}$) de irbesartán es de 11-15 horas. La eliminación corporal total del irbesartán administrado por vía intravenosa es de 157-176 ml/min, de los cuales 3,0-3,5 ml/min corresponden a la eliminación renal. El irbesartán exhibe una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan dentro de los 3 días después del comienzo del régimen posológico de una dosis diaria. Se observa acumulación limitada (<20%) con la administración repetida de una dosis diaria.

Poblaciones especiales

En sujetos normotensos negros y blancos, el ABC plasmático y el $t_{1/2}$ de irbesartán son aproximadamente 20-25% mayores en negros que en blancos; las concentraciones plasmáticas pico ($C_{máx}$) de irbesartán fueron esencialmente equivalentes.

En hombres y mujeres hipertensos, se observan mayores concentraciones plasmáticas (11-44%) de irbesartán en las mujeres que en los hombres, aunque después de la administración de múltiples dosis, no se observan diferencias entre hombres y mujeres en la acumulación o la vida media de eliminación. No se observaron diferencias específicas del sexo en el efecto clínico.

En sujetos (hombres y mujeres) normotensos ancianos (65-80 años) con funciones hepática y renal clínicamente normales, el ABC en plasma y las concentraciones plasmáticas pico ($C_{máx}$) de

irbesartán son aproximadamente 20%-50% mayores que las observadas en sujetos más jóvenes (18-40 años). Independientemente de la edad, la vida media de eliminación es comparable. No se observaron diferencias específicas significativas por la edad en el efecto clínico.

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

En pacientes con insuficiencia hepática por cirrosis leve a moderada, la farmacocinética de irbesartán no está alterada significativamente.

En pacientes con disfunción renal (independientemente del grado) y en pacientes que se encuentran en hemodiálisis, la farmacocinética del irbesartán no se altera significativamente. El irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

- **Amlodipino**

Mecanismo de acción

El amlodipino es un antagonista dihidropiridínico del calcio (antagonista de los iones de calcio o bloqueante de los canales lentos) que inhibe el ingreso de iones de calcio a través de la membrana en el músculo liso cardíaco y vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva del amlodipino debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. No se ha determinado por completo el mecanismo exacto por el cual el amlodipino alivia la angina de pecho, sin embargo, el fármaco disminuye la carga isquémica total por las dos siguientes acciones:

1) El amlodipino dilata las arteriolas periféricas y en consecuencia, disminuye la resistencia periférica total (poscarga) contra la cual trabaja el corazón. Debido a que la frecuencia cardíaca se mantiene estable, este alivio de la carga cardíaca disminuye el consumo de energía por el miocardio y los requerimientos de oxígeno.

2) El mecanismo de acción del amlodipino probablemente también incluye la dilatación de las arterias coronarias principales y de las arteriolas coronarias, tanto en regiones normales como isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo arterial coronario (angina de Prinzmetal o variante).

En pacientes hipertensos, una administración diaria produce disminuciones clínicamente significativas de la presión arterial, tanto en decúbito supino como en la posición de pie durante un intervalo de 24 horas. Debido al comienzo de acción lento, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

En pacientes con angina, la administración de amlodipino una vez por día aumenta el tiempo total de ejercicio, el tiempo hasta el comienzo de la angina y el tiempo hasta la depresión de 1 mm en el segmento ST y disminuye la frecuencia de los ataques de angina y de consumo de comprimidos de trinitrato de glicerilo.

El amlodipino no se ha asociado con ningún efecto metabólico adverso ni con cambios en los lípidos plasmáticos y es adecuada para utilizar en pacientes con asma, diabetes y gota.

Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, el amlodipino se absorbe bien y los niveles pico se alcanzan entre 6 y 12 horas después de la dosis. Se estima que la biodisponibilidad absoluta es de 64% a 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por el consumo de alimentos.

El volumen de distribución de amlodipino es de aproximadamente 21 l/kg. Estudios *in vitro* demostraron que aproximadamente 97,5% del amlodipino circulante se encuentra unida a las proteínas plasmáticas.

El amlodipino se convierte extensamente en metabolitos inactivos por metabolismo hepático; 10% del compuesto original y 60% de los metabolitos se excretan en la orina.

La vida media terminal de eliminación del plasma es de aproximadamente 35-50 horas en consistencia con la administración de una dosis diaria.

Poblaciones especiales

El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar entre sujetos ancianos y jóvenes. La eliminación de amlodipino tiende a estar disminuida, con el aumento consiguiente del ABC y de la vida media de eliminación, en pacientes ancianos.

El incremento del ABC y de la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fue el esperado para el grupo etario de los pacientes estudiados.

Pacientes con insuficiencia renal: léase "Advertencias".

Pacientes con insuficiencia hepática: se dispone de datos clínicos muy limitados sobre la administración de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática tienen una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en una vida media más larga y un aumento en el AUC de aproximadamente 40-60%. Se realizó un estudio farmacocinético en 74 niños hipertensos de 12 meses a 17 años de edad (con 34 pacientes de 6 a 12 años y 28 pacientes de 13 a 17 años) que recibieron amlodipino entre 1,25 y 20 mg administrada una o dos veces por día.

En niños de 6 a 12 años y adolescentes de 13 a 17 años de edad, la depuración oral típica (CL/F) fue de 22,5 y 27,4 l/h, respectivamente, en los varones y 16,4 y 21,3 l/h en las niñas. Se observó una gran variabilidad en la exposición entre los individuos. Los datos informados en niños menores de 6 años son limitados.

Propiedades Farmacodinámicas

Uso en pacientes con hipertensión: Un estudio aleatorizado doble ciego de morbilidad y mortalidad llamado ALLHAT se realizó para comparar las nuevas terapias farmacológicas: amlodipino 2,5-10 mg/día (bloqueador de los canales de calcio) o lisinopril 10-40 mg/día (inhibidor de la ECA) como terapias de primera línea a la del tiazidiurético, clortalidona 12.5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada. Un total de 33357 pacientes hipertensos de 55 años o más fueron aleatorizados y seguidos por una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo de cardiopatía coronaria adicional, que incluye: infarto de miocardio previo o accidente cerebrovascular (> 6 meses antes de la inscripción) o documentación de otras ECV ateroscleróticas (en general 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C <35 mg / dL (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%),

El punto final primario fue un compuesto de CHD fatal o infarto de miocardio no fatal. No hubo diferencia significativa en el punto final primario entre la terapia basada en amlodipino y la terapia basada en clortalidona: RR 0,98 IC (95% 0,90 a 1,07) p = 0,65. Entre los puntos finales secundarios, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un punto final combinado cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, (IC 95% [1,25-1,52] p <0,001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre la terapia basada en amlodipino y terapia basada en clortalidona. RR 0,96 (IC 95% [0,89-1,02] p = 0,20).

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca: en estudios hemodinámicos y ensayos clínicos controlados basados en el ejercicio en insuficiencia cardíaca de clase II-IV de la NYHA los pacientes han demostrado que amlodipino no condujo a un deterioro clínico medido por la tolerancia al ejercicio, fracción de eyección ventricular izquierda y sintomatología clínica.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar a pacientes en insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA que recibieron digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA ha demostrado que amlodipino no condujo a un aumento de riesgo de mortalidad o mortalidad y morbilidad combinadas con insuficiencia cardíaca. En un seguimiento, a largo plazo, un estudio placebo controlado (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III y IV sin síntomas clínicos o hallazgos objetivos de enfermedad isquémica sugestiva o subyacente, en dosis estables de inhibidores IECA, digital y diuréticos, amlodipino no tuvo efecto sobre la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, amlodipino se asoció con mayores reportes de edema pulmonar.

Población pediátrica: en un estudio en el que participaron 268 niños de 6 a 17 años con hipertensión predominantemente secundaria, se compararon una dosis de 2,5 mg y una dosis de 5,0 mg de amlodipino con placebo, mostró que ambas dosis redujeron la presión arterial sistólica significativamente más que el placebo. La diferencia entre las dos dosis no fue estadísticamente significativa. Los efectos a largo plazo de amlodipino en el crecimiento, la pubertad y el desarrollo general no han sido estudiado La eficacia a largo plazo de amlodipino en la terapia en la infancia para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la edad adulta tampoco se ha establecido.

Eficacia en estudios clínicos

La evidencia clínica de la eficacia de la combinación de dosis fija de irbesartán y amlodipino deriva de dos estudios: I-ADD e I-COMBINE. Ambos fueron multicéntricos, prospectivos, aleatorizados, abiertos, de grupos paralelos, con endpoint ciego. Los estudios se realizaron en pacientes con hipertensión arterial establecida, sin control de la presión arterial [presión arterial sistólica (PAS) media \geq 145 mmHg] después de por lo menos 4 semanas de tratamiento con 150 mg de irbesartán (I-ADD) o 5 mg de amlodipino (I-COMBINE)].

Ambos estudios consistieron en tres períodos de tratamiento, A, B y C. Durante el Período A todos los pacientes recibieron 5 mg de amlodipino o 150 mg de irbesartán, una vez por día por 7 a 10 días. Al final del Período A, si la PAS media de un paciente era $<$ 135 mmHg el paciente era retirado del estudio respectivo.

En el estudio I-ADD, los pacientes (n=325) fueron aleatorizados después del Período A para recibir irbesartán 150 mg o la combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino de 150 mg/5 mg una vez por día durante 5 semanas (Período B). En la Semana 5, las dosis se aumentaron (titulación forzada) a irbesartán 300 mg o la combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino de 300 mg/5 mg una vez por día y se continuó por 5 semanas.

En el estudio I-COMBINE, los pacientes (n=290) fueron aleatorizados después del Período A para recibir amlodipino 5 mg o la combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino de 150 mg/5 mg una vez por día durante 5 semanas (Período B). En la Semana 5, las dosis se aumentaron (titulación forzada) a amlodipino 10 mg o la combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino de 150 mg/10 mg una vez por día y se continuó por 5 semanas (Período C).

En el estudio I-ADD, el criterio de valoración primario fue el cambio en la PAS medida en el domicilio en la Semana 10. En el estudio I-COMBINE, el criterio de valoración primario fue el cambio en la PAS medida en el domicilio en la Semana 5. Los criterios de valoración secundarios fueron la presión diastólica (PAD) medida en el domicilio y las mediciones de la presión arterial realizadas en el consultorio (MPAC), así como el porcentaje de pacientes controlados (media de PAS medida en el domicilio $<$ 135 mmHg y de pacientes con respuesta (media de PAS medida en el domicilio $<$ 135 mmHg y media de PAD medida en el domicilio $<$ 85 mmHg) en la Semana 10 para ambos estudios.

Los resultados de ambos estudios demostraron una eficacia significativamente mayor de la combinación de dosis fija con respecto al amlodipino o el irbesartán solos (véanse las Tablas 1 y 2).

Tabla 1: I-ADD - Medias de cambios ajustadas en los valores de presión arterial desde la evaluación basal (mmHg)				
	Irbesartán/amlodipino Combinación de dosis fija (N=155)	Monoterapia con Irbesartán (N=165)		
PAS en mmHg	Media de cambio ajustada desde la evaluación basal (EE)	Media de cambio ajustada desde la evaluación basal (EE)	Diferencia media ajustada entre los grupos (EE)	Valor p
Semana 5				
PAS en el domicilio (n= 153/163)	-15,4 (0,8)	-5,6 (0,8)	-9,8 (1,1)	p<0,001
PAD en el domicilio (n= 153/163)	-7,4 (0,5)	-2,4 (0,5)	-5,0 (0,7)	p<0,001
PAS en el consultorio (n=154/164)	-14,7 (1,0)	-5,1 (1,0)	-9,6 (1,4)	p<0,001
PAD en el consultorio (n= 154/164)	-7,3 (0,7)	-2,4 (0,6)	-4,9 (0,9)	p<0,001
Semana 10				
PAS en el domicilio* (n= 146/153)	-18,7 (0,8)	-9,9 (0,8)	-8,8 (1,1)	p<0001
PAD en el domicilio (n= 146/153)	-8,6 (0,5)	-3,9 (0,5)	-4,7 (0,7)	p<0,001
PAS en el consultorio (n= 149/162)	-17,9 (1,2)	-8,4 (1,1)	-9,5 (1,6)	p<0,001
PAD en el consultorio (n= 149/162)	-7,7 (0,7)	-3,5 (0,7)	-4,2 (1,0)	p<0,001
*Criterio de valoración primario				
n=número de pacientes evaluables en el grupo de la combinación de dosis fija/número de pacientes en el				

grupo de monoterapia

Tabla 2 – I-COMBINE – Medias de cambios ajustadas en los valores de presión arterial desde la evaluación basal (mmHg)

	Irbesartán/amlodipino Combinación de dosis fija (N=144)	Amlodipino (N=143)		
PA en mmHg	Media de cambio ajustada desde la evaluación basal (EE)	Media de cambio ajustada desde la evaluación basal (EE)	Diferencia media ajustada entre los grupos (EE)	Valor p
Semana 5				
PAS en el domicilio (n= 141/139)*	-12,4 (0,7)	-6,3 (0,7)	-6,2 (1,0)	p<0,001
PAD en el domicilio (n= 141/139)	-5,6 (0,5)	-3,0 (0,5)	-2,6 (0,7)	p<0,001
PAS en el consultorio (n= 143/143)	-10,8 (1,0)	-3,3 (1,0)	-7,4 (1,4)	p<0,001
PAD en el consultorio (n= 143/143)	-3,8 (0,6)	-1,2 (0,6)	-2,6 (0,9)	p=0,004
Semana 10				
PAS en el domicilio (n= 132/131)	-18,1 (0,7)	-13,5 (0,7)	-4,5 (1,0)	p<0,001
PAD en el domicilio (n= 132/131)	-9,4 (0,5)	-6,2 (0,5)	-3,2 (0,7)	p<0,001
PAS en el consultorio (n= 134/136)	-18,4 (1,1)	-12,4 (1,1)	-6,0 (1,6)	p<0,001
PAD en el consultorio (n= 134/136)	-8,7 (0,6)	-5,6 (0,6)	-3,1 (0,9)	p<0,001

*Criterio de valoración primario
n=número de pacientes evaluables en el grupo de la combinación de dosis fija/número de pacientes en el grupo de monoterapia

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Aprovasc® es de un comprimido por día.

Aprovasc® se debe administrar en pacientes cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartán o amlodipino o para la continuación del tratamiento en pacientes que reciben irbesartán y amlodipino como comprimidos separados. La dosis debe individualizarse según la respuesta al tratamiento con los componentes individuales y la respuesta antihipertensiva requerida. La dosis máxima recomendada de Aprovasc® es de 300 mg/10 mg por día.

Poblaciones especiales

Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aprovasc® en esta población.

Ancianos: No se requieren ajustes de la dosis de Aprovasc® en pacientes ancianos. (Véase “Farmacocinética”)

Pacientes con deterioro renal: No se requieren ajustes de la dosis de Aprovasc® en pacientes con deterioro renal.

Pacientes con deterioro hepático: Debido a la presencia de amlodipino, Aprovasc® debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. (Véase “Advertencias” para amlodipino y “Farmacocinética” de irbesartán).

Administración

Aprovasc® se puede administrar con alimentos o en ayunas.

CONTRAINDICACIONES:

Debido a la presencia de irbesartán y amlodipino en el producto medicinal, Aprovasc® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a irbesartán, amlodipino, derivados de dihidropiridinas o a cualquiera de los excipientes
- Shock (incluyendo shock cardiogénico)
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis aórtica de grado alto).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después de un infarto agudo de miocardio.
- Hipotensión severa
- Embarazo y lactancia. (Véase “Advertencias/Precauciones”, “Embarazo” y “Lactancia”).

No co-administrar Aprovasc® con medicamentos que contienen aliskiren en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal moderada a severa (índice de filtración glomerular (IFG) <60mL/min/1,73m²). (Véase Precauciones e Interacciones).

No co-administrar Aprovasc® con IECAs (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensia) en pacientes con nefropatía diabética.

PRECAUCIONES

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pacientes con hipotensión – depleción de volumen:

El irbesartán rara vez se ha asociado con hipotensión en pacientes hipertensos sin otras afecciones concomitantes. Podría producirse hipotensión sintomática, como sucede con los inhibidores de la ECA, en pacientes con depleción de sodio/volumen como aquellos tratados enérgicamente con diuréticos y/o restricción de sal o que se encuentran en hemodiálisis debe corregirse la depleción de volumen y sodio antes de iniciar el tratamiento con Aprovasc® o se deberá considerar la utilización de una menor dosis inicial.

Hipoglucemia:

Irbesartán puede inducir hipoglucemia, particularmente en pacientes tratados por diabetes. Por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosis del tratamiento antidiabético, como repaglinida o insulina (ver Reacciones Adversas). Informe a los pacientes, en particular a los pacientes tratados con diabetes, sobre el riesgo de hipoglucemia durante el tratamiento con irbesartán.

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal:

Aunque no existe experiencia con irbesartán en mujeres embarazadas, se informó que la exposición intrauterina a inhibidores de la ECA administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestres de gestación produjo lesiones y muerte de los fetos en desarrollo. Por lo tanto, como sucede con cualquier fármaco que también actúe directamente sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, Aprovasc® no debe utilizarse durante el embarazo. Si se detecta embarazo durante el tratamiento, debe discontinuarse la administración de Aprovasc® lo antes posible.

Pacientes con insuficiencia cardíaca:

Pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio de largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de grados NYHA III y IV de etiología no isquémica, el amlodipino se asoció con un mayor número de informes de edema pulmonar a pesar de no observarse una diferencia significativa en la incidencia de agravamiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo (véase “Farmacodinamia”). Los bloqueadores de los canales de calcio, incluido el amlodipino, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de mortalidad y futuros eventos cardiovasculares.

*Disfunción hepática:**Amlodipino*

Como sucede con todos los antagonistas del calcio, la vida media del amlodipino está prolongada y los valores de AUC son más altos en pacientes con disfunción hepática (Véase sección Farmacocinética) y no se han establecido las recomendaciones posológicas. Por lo tanto, Amlodipino debe iniciarse en el rango de dosificación menor y debe ser administrado con precaución, tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis en estos pacientes. Puede ser necesario un ajuste lento de la dosis y un control cuidadoso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada el aumento de la dosis debe ser realizado con cuidado (ver sección Farmacocinética).

Insuficiencia renal:

Amlodipino puede usarse en tales pacientes a dosis normales. Cambios en las concentraciones de amlodipino en plasma no están correlacionadas con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable

Crisis hipertensiva:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aprovasc® en las crisis hipertensivas.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona por combinación de Aprovasc® con un IECA (Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) o con aliskiren no es recomendado debido a que existe un riesgo incrementado de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal comparado con la monoterapia.

El uso de Aprovasc® en combinación con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (IFG<60mL/min/1,73m²).

El uso de Aprovasc® en combinación con IECAs está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética (Véase *Contraindicaciones e interacciones*).

El uso de Aprovasc® en pacientes con psoriasis o antecedentes de psoriasis debe evaluarse cuidadosamente ya que puede agravar la psoriasis (Véase *Reacciones Adversas*).

Generales

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se anticipan cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones o pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con fármacos que afectan a este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raras veces) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. No se puede descartar la posibilidad de un efecto similar con el uso de un antagonista del receptor de angiotensina II, incluido el irbesartán.

INTERACCIONES• *Para irbesartán y amlodipino*

De acuerdo con un estudio farmacocinético en el que se administraron irbesartán y amlodipino solos o en combinación, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre irbesartán y amlodipino.

No se realizaron estudios de interacciones medicamentosas con Aprovasc® y otros productos medicinales.

- *Para irbesartán*

Sobre la base de datos in vitro, no se esperan interacciones cuando irbesartán se administra en forma concomitante con fármacos metabolizados principalmente por CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4.

El irbesartán es metabolizado principalmente por el CYP2C9; no obstante, durante los estudios de interacciones clínicas no se observaron interacciones farmacodinámicas significativas cuando irbesartán se administró en forma concomitante con warfarina (metabolizada por CYP2C9).

El irbesartán no afecta la farmacocinética de la simvastatina (metabolizada por CYP3A4) o digoxina (sustrato del transportador de eflujo glicoproteína P).

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no son afectados por la administración concomitante con nifedipina o hidroclorotiazida.

La combinación de Aprovasc® con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a severa (IFG<60mL/min/1,73m²) y no está recomendada en otros pacientes.

IECAs (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina): el uso de Aprovasc® en combinación con IECAs está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética y no está recomendado en otros pacientes (Véase "Contraindicaciones" y "Precauciones").

Repaglinida: Irbesartán tiene el potencial de inhibir la OATP1B1. En un estudio clínico, se informó que irbesartán aumentó la C_{máx} y el AUC de repaglinida (sustrato de la OATP1B1) en 1,8 veces y 1,3 veces, respectivamente, cuando se administró 1 hora antes de repaglinida. En otro estudio, se reportó que no hubo una interacción farmacocinética relevante cuando los dos fármacos se administraron juntos. Por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosis del tratamiento antidiabético, como repaglinida (ver Advertencias y Precauciones).

Sobre la base de la experiencia con el uso de otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan incrementar la potasemia con irbesartán, puede producir aumentos del potasio sérico, pudiendo ser severo y requiere un estrecho seguimiento del potasio sérico.

En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluyendo aquellos tratados con terapia diurética), o con función renal comprometida, la co-administración de AINEs, incluyendo a los inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas del receptor de angiotensina II, incluyendo irbesartán, puede provocar deterioro de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Se recomienda monitorear periódicamente la función renal de los pacientes que reciben irbesartán y terapia con AINEs. El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluyendo irbesartán, puede ser atenuado por AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2.

- Litio: se han reportado incremento en los niveles plasmáticos de litio y toxicidad por litio con el uso concomitante de irbesartán y litio. Monitorear los niveles plasmáticos de litio en pacientes que reciben irbesartán y litio. *Para amlodipino*

El amlodipino se ha administrado en forma segura con diuréticos tiazídicos, bloqueantes alfa, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de acción prolongada, trinitrato de glicerilo sublingual, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos y fármacos hipoglucemiantes orales.

Datos in vitro indican que el amlodipino no afecta la unión de digoxina, fenitoína, warfarina e indometacina a las proteínas plasmáticas humanas.

Cimetidina: la administración concomitante de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética del amlodipino.

Jugo de pomelo: la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo no está recomendada debido a que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, lo que aumenta los efectos de disminución de la presión arterial.

Sildenafil: cuando se utilizaron amlodipino y sildenafil en combinación, cada agente ejerció de manera independiente su propio efecto de disminución de la presión arterial.

Atorvastatina: la administración concomitante de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina no produjo cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos de atorvastatina en el estado de equilibrio.

Digoxina: la administración concomitante de amlodipino con digoxina no modificó los niveles séricos ni la depuración renal de digoxina en voluntarios normales.

Warfarina: la administración concomitante de amlodipino no modificó el tiempo de respuesta de la protrombina a la warfarina.

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Inhibidores de CYP3A4: el uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo de la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de PK puede ser más pronunciada en los ancianos. La monitorización clínica y el ajuste de dosis pueden ser necesarios.

Inductores del CYP3A4: tras la administración conjunta de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, particularmente con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, hypericum perforatum)

Dantroleno (infusión): en animales, se observa fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hipercalemia después de la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hipercalemia, se recomienda que la administración conjunta de bloqueadores de los canales de calcio como amlodipino debe evitarse en pacientes susceptibles de hipertermia maligna y en el tratamiento de hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos.

Los efectos reductores de la presión arterial de amlodipino se suman a los efectos reductores de la presión arterial de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus: existe un riesgo de aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se administra conjuntamente con amlodipino, pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se comprende completamente. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere el control de los niveles sanguíneos de tacrolimus y el ajuste de la dosis de tacrolimus cuando sea apropiado.

Objetivo del mecanismo de los inhibidores de rapamicina (mTOR): los inhibidores de mTOR como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Ciclosporina: no se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otras poblaciones, con la excepción de los pacientes con trasplante renal, donde se observaron aumentos de la concentración mínima variable (promedio 0% - 40%) de ciclosporina. Se debe considerar la posibilidad de controlar los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal tratados con amlodipino, y se deben realizar reducciones de la dosis de ciclosporina según sea necesario.

Simvastatina: la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio como resultado un aumento del 77% de la exposición a la simvastatina en comparación con la simvastatina sola. Limite la dosis de simvastatina en pacientes con amlodipino a 20 mg diarios.

Interacciones con fármacos/pruebas de laboratorio: ninguna conocida.

Embarazo

No se realizaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Aprovasc® está contraindicado durante el embarazo. Aprovasc® no se debe administrar a mujeres con potencial fértil excepto que utilicen un método anticonceptivo efectivo. Cuando se detecte un

embarazo, la administración de Aprovasc® debe discontinuarse lo antes posible. (Véase “Contraindicaciones” y “Advertencias” para irbesartán: Morbilidad y Mortalidad fetal/neonatal).

Lactancia

Aprovasc® está contraindicado en la lactancia (véase “Contraindicaciones”).

Para amlodipino

Amlodipino se excreta en la leche humana. La proporción de la dosis materna recibida por el bebé se ha estimado con un rango intercuartil de 3 a 7%, con un máximo de 15%. El efecto de amlodipino en infantes es desconocido.

Fertilidad

Para amlodipino

Se han reportado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueadores de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio con ratas, se encontraron efectos adversos en la fertilidad masculina.

Empleo en pacientes con deterioro renal: No se requieren ajustes de dosis

Empleo en pacientes con deterioro hepático: Aprovasc® debe administrarse con precaución en estos pacientes (Véase “Advertencias” para amlodipino y “Farmacocinética” de irbesartán).

Conducción y uso de máquinas:

- *Para irbesartán*

El efecto de irbesartán en la capacidad para conducir y utilizar máquinas no se ha estudiado, sino que se basa en sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que irbesartán afecte esta capacidad. Al conducir vehículos o al operar máquinas, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o cansancio durante el tratamiento de la hipertensión.

- *Para amlodipino*

Amlodipino puede tener una influencia menor o moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes que toman amlodipino sufren mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, la capacidad de reacción puede verse afectada. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

Mutagenicidad

No se observaron evidencias de mutagenicidad para los componentes individuales.

Teratogenicidad

Para irbesartán

En dosis de 50 mg/kg/día o mayores de irbesartán, se observaron efectos transitorios (aumento de cavitación de la pelvis renal, hidrouréter o edema subcutáneo) en fetos de ratas, que se resolvieron después del nacimiento. En conejos, en dosis de 30 mg/kg/día, se observaron mortalidad materna, abortos y reabsorción fetal temprana. No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos.

Para amlodipino

No se observaron efectos teratogénicos en ratas y conejos.

Alteraciones de la fertilidad

Para irbesartán

La fertilidad y el desempeño reproductivo no fueron afectados en estudios de ratas machos y hembras, incluso con dosis orales de irbesartán que produjeron cierta toxicidad parental (hasta 650 mg/kg/día). No se observaron efectos significativos sobre el número de cuerpos lúteos, implantes o fetos vivos. El irbesartán no afectó la supervivencia, el desarrollo o la reproducción de las crías.

Para amlodipino

En estudios reproductivos en animales, se observó retraso del parto, parto dificultoso y alteración de la supervivencia fetal y de las crías en ratas cuando se utilizaron dosis elevadas.

Deterioro de la fertilidad.

No hubo efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos durante 64 días y hembras 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces la dosis humana máxima recomendada de 10 mg*).

En otro estudio de ratas en el que las ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, disminuyó la hormona folículo estimulante del plasma y se encontró testosterona, así como disminuciones en la densidad de esperma y en el número de espermátidas maduras y Células de Sertoli.

* Basado en pacientes que pesan 50 kg

REACCIONES ADVERSAS:

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones extremadamente variables, las tasas de eventos adversos observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas informadas en estudios clínicos sobre otro fármaco y podrían no reflejar las observadas en la práctica.

- *Para irbesartán*

Se evaluó la seguridad de irbesartán en alrededor de 5000 sujetos en estudios clínicos. Esta experiencia incluye a 1300 pacientes hipertensos tratados durante más de 6 meses y más de 400 pacientes tratados durante 1 año o más. Los eventos adversos en general fueron leves y transitorios, sin relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no se relacionó con la edad, el sexo o la raza.

En estudios clínicos controlados con placebo que incluyeron a 1965 pacientes tratados con irbesartán (duración habitual del tratamiento, de 1 a 3 meses), las discontinuaciones por cualquier evento adverso clínico o de laboratorio fueron de 3,3% para los pacientes tratados con irbesartán y de 4,5% para los tratados con placebo (p=0,029).

Los eventos adversos informados en estudios con irbesartán o en la post-comercialización se clasifican a continuación de acuerdo con la clase de sistema orgánico y la frecuencia (véase la Tabla 3).

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuente $\geq 10\%$; *Frecuente* $\geq 1\%$ y $< 10\%$; *Infrecuente* $\geq 0,1$ y $< 1\%$; *Rara* $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; *Muy rara* $< 0,01\%$, *Desconocida* (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Se desconocen las frecuencias de reacciones adversas a partir de la experiencia post-comercialización, debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria para una población de tamaño incierto.

Tabla 3: Eventos adversos informados en estudios clínicos con irbesartán o en informes post-comercialización			
	Frecuentes ^a	Infrecuentes ^b	Desconocidos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia, trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica)
Trastornos del sistema inmunitario			reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico)
Trastornos metabólicos y nutricionales			Hipercalemia, hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	mareos, cefalea	mareo ortostático	
Trastornos cardíacos		taquicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos	
Trastornos gastrointestinales	náuseas/vómitos	diarrea, dispepsia/pirosis	

Trastornos hepatobiliares			ictericia, elevación de las pruebas funcionales hepáticas, hepatitis
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			angioedema, urticaria, fotosensibilidad, psoriasis (y exacerbación de la psoriasis) (véase "Advertencias y Precauciones")
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			mialgia
Trastornos renales y urinarios			función renal alterada, incluyendo insuficiencia renal en pacientes en riesgo
Trastornos del aparato reproductivo y mamarios		disfunción sexual	
Trastornos del oído y laberínticos			tinnitus
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	fatiga, edema	dolor torácico	astenia
Investigaciones	Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre		

a Incluyen todos los eventos adversos probablemente o posiblemente relacionados o con relación incierta con el tratamiento, independientemente de su incidencia en los pacientes tratados con placebo

b Incluyen todos los eventos adversos probablemente o posiblemente relacionados o con relación incierta con el tratamiento, producidos con una frecuencia de 0,5% a < 1% y con una incidencia similar o ligeramente aumentada en pacientes tratados con irbesartán que en pacientes tratados con placebo (ninguno de ellos fue significativamente diferente desde un punto de vista estadístico entre los 2 grupos de tratamiento)

Anomalías en pruebas de laboratorio: no se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros de las pruebas de laboratorio en estudios clínicos controlados de hipertensión. No se requiere un control especial de los parámetros de laboratorios en pacientes con hipertensión esencial que reciben tratamiento con irbesartán.

• *Para amlodipino*

Los eventos adversos informados en estudios con amlodipino se clasifican a continuación según la clase de sistema orgánico y la frecuencia (véase la Tabla 4).

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente $\geq 1\%$ y $< 10\%$; Infrecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Tabla 4 eventos adversos reportados en estudios clínicos o post-comercialización con amlodipino

	Muy Común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático					Leucocitopenia, trombocitopenia	

	Muy Común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Trastornos del sistema inmune					Reacción alérgica	
Trastornos del metabolismo y la nutrición					Hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, insomnio, cambios en el estado de ánimo	Confusión		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea, somnolencia	Hipoestesia, parestesia, temblor, distorsión en la percepción del sabor, desmayo.		Hipertonía, neuropatía periférica	Trastorno extrapiramidal
Trastornos de la vista		Alteraciones visuales (incluyendo diplopia)				
Trastornos del oído y laberinto			Tinnitus			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)		Infarto de miocardio,	
Trastornos vasculares		Rubor	Hipotensión		Vasculitis	

	Muy Común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Tos, rinitis			
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, dolor abdominal, dispepsia, alteración en el tránsito intestinal (incluye diarrea y constipación)	Vómito, boca seca		Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival	
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas (con patrón colestásico)	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			Rash, prurito, púrpura, aumento en la sudoración, decoloración de la piel, alopecia, exantema, urticaria, hiperhidrosis		Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad	Necrolisis epidérmica toxica
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo			Artralgia, calambres musculares, mialgia, lumbalgia			

	Muy Común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Trastornos renales y urinarios			Poliuria, alteraciones de la micción, nicturia			
Trastornos del aparato reproductor y mama			Impotencia, ginecomastia			
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema	Fatiga, astenia	Dolor torácico, malestar general, dolor inespecífico			
Investigaciones			Aumento de peso, disminución de peso			

En los estudios clínicos que compararon la combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino con la monoterapia con irbesartán o amlodipino, los tipos e incidencias de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) posiblemente relacionados con el tratamiento del estudio fueron similares a los observados en los primeros estudios clínicos sobre monoterapia y en los informes post-comercialización. El evento adverso informado con mayor frecuencia fue el edema periférico, asociado principalmente con amlodipino.

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda: *Muy frecuente* $\geq 10\%$; *Frecuente* $\geq 1\%$ y $< 10\%$; *Infrecuente* $\geq 0,1$ y $< 1\%$; *Rara* $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; *Muy rara* $< 0,01\%$, *Desconocida* (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Tabla 5: Eventos adversos emergentes del tratamiento calificados como posiblemente relacionados con la medicación del estudio en estudios clínicos con irbesartán/amlodipino (I-ADD, I-COMBINE e I-COMBO)		
	Frecuentes	Infrecuentes
Monoterapia con irbesartán		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga
Trastornos del oído y laberínticos	vértigo	
Trastornos del sistema nervioso	mareos	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	dolor gastrointestinal superior, náuseas, trastorno de la lengua	Diarrea
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia
Lesiones traumáticas, envenenamientos y complicaciones de procedimientos		Caída

Monoterapia con amlodipino		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	edema periférico	edema, edema facial
Trastornos del oído y laberínticos		Vértigo
Trastornos gastrointestinales	glosodinia	
Trastornos del sistema nervioso	mareos	Cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	dermatitis por contacto	
Trastornos vasculares	sofocos	Rubor
Combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	edema periférico, edema	astenia
Trastornos del oído y laberínticos		vértigo
Trastornos cardíacos	palpitaciones	bradicardia sinusal
Trastornos del sistema nervioso	mareos, cefalea, somnolencia	parestesia
Trastornos del aparato reproductivo y mamaros		disfunción eréctil
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos
Trastornos vasculares	hipotensión ortostática	hipotensión
Trastornos gastrointestinales	tumefacción gingival	náuseas, dolor abdominal superior, estreñimiento
Trastornos renales y urinarios	proteinuria	azoemia, hipercreatininemia
Trastornos metabólicos y nutricionales		hiperpotasemia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		rigidez articular, artralgia, mialgia

SOBREDOSIFICACIÓN:

Signos y síntomas

La experiencia en adultos expuestos a dosis de hasta 900 mg/día de irbesartán por 8 semanas no reveló toxicidad.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de irbesartán.

Los datos disponibles para amlodipino sugieren que una sobredosis evidente podría producir vasodilatación periférica excesiva y posiblemente, taquicardia refleja. Se informó hipotensión sistémica acentuada y probablemente prolongada, inclusive con shock y evolución fatal.

Tratamiento

Se debe controlar atentamente al paciente y el tratamiento debe ser sintomático y de sostén.

Las medidas sugeridas incluyen lavado gástrico. Se demostró que la administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de 10 mg de amlodipino disminuye significativamente la absorción de amlodipino.

Como el amlodipino se une intensamente a las proteínas y el irbesartán no se elimina del organismo por hemodiálisis, es improbable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

Si se produjera una sobredosis masiva, iniciar el control cardíaco y respiratorio activo. Son esenciales las mediciones frecuentes de la presión arterial. La hipotensión clínicamente significativa por sobredosis de amlodipino requiere apoyo cardiovascular activo, incluida la elevación de las extremidades y atención del volumen de líquido circulante y de la diuresis. Un vasoconstrictor puede ser útil para restaurar el tono vascular y la presión sanguínea, siempre que su utilización no esté contraindicada. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 4694 / (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

PRESENTACIÓN

Envases con 14 y 28 comprimidos recubiertos.
No todas las presentaciones están registradas en todos los países.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en lugar seco, a temperatura inferior a 30°C.
Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. **El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase**
No utilizar si la lámina que protege los comprimidos no está intacta.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: **sanofi-aventis** de México S.A. DE C.V., Acueducto del Alto Lerma N° 2 Zona Industrial de Ocoyoacac, México.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires; Argentina
Tel: 011-4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 57076

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

sanofi-aventis de Chile S.A.

Aprovasc® 300 mg/10 mg y 150 mg/10 mg: Presentaciones no comercializadas en Chile

Mayor información disponible en el Departamento Médico de sanofi-aventis, Teléfono: 23 340 8400

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA (CITUC), al 2635 3800

Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Última Revisión:

/

CCDS v10-v11-v12-v13-v14-v15_PI_sav010/marzo2023 – Aprobado por Disposición N°....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-65194834- SANOFI - Prospectos- Certificado N57.076

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.12 10:17:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.12 10:17:48 -03:00

Proyecto de texto para PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE**APROVASC®****IRBESARTÁN / AMLODIPINO – 150 mg/5 mg; 150 mg/10 mg; 300 mg/5 mg; 300 mg/10 mg
Comprimidos recubiertos – vía oral**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Utilice siempre Aprovasc® como su médico le ha indicado.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

**CONSULTE CON SU MÉDICO O FARMACÉUTICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER
MEDICAMENTO**

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es APROVASC® y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar APROVASC®
3. ¿Cómo tomar APROVASC®?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de APROVASC®
6. Información adicional

1. ¿Qué es Aprovasc® y para qué se utiliza?

“Es un medicamento que su médico considera como el mejor tratamiento para la naturaleza de la presión arterial alta que usted tiene, y porque el tratamiento sólo con irbesartán o sólo con amlodipino no proporciona el control adecuado de su presión arterial alta. Este medicamento puede no ser efectivo y hasta contraindicado en otros pacientes con presión arterial alta.

La presión arterial alta cuando no se trata, aumenta el riesgo de ataques cardíacos, daña los vasos sanguíneos del cerebro, el corazón y los riñones provocando infarto, insuficiencia cardíaca o falla renal.

La disminución de la presión arterial alta, reduce estos riesgos cuando se asocia otras medidas como controlar el peso, actividad física, evitar la sal en los alimentos, manejar el estrés junto a otras recomendaciones que su médico le debe indicar.”

2. ¿Antes de tomar Aprovasc®?**No tome Aprovasc®:**

- Si es alérgico (hipersensible) a irbesartán, o a cualquiera de los demás componentes (excipientes).
- Si es alérgico (hipersensible) a amlodipino o a medicamentos pertenecientes al grupo de las dihidropiridinas.
- Si tiene una baja severa de la presión (hipotensión),
- Si tiene estrechamiento de la válvula cardíaca aórtica (estenosis aórtica) clínicamente significativa, angina inestable (excluyendo angina de Prinzmetal).
- Si sufre insuficiencia cardíaca después de un ataque cardíaco.
- Si sufre un shock cardiogénico (una afección en la que su corazón no puede suministrar suficiente sangre para el cuerpo) su médico no usará Aprovasc
- Si está embarazada.
- Si está amamantando.

- Si padece diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a severa y ya está medicado con aliskiren.
- Si padece nefropatía diabética (enfermedad renal causada por la diabetes) y ya está medicado con algún medicamento de la familia de los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs).
- Aprovasc® no se debe administrar a niños.

Tenga especial cuidado con Aprovasc®

Informe a su médico antes de tomar Aprovasc y si alguno de los siguientes casos aplica a usted:

- Si desarrolla niveles bajos de azúcar en la sangre (los síntomas pueden incluir sudoración, debilidad, hambre, mareos, temblor, dolor de cabeza, enrojecimiento o palidez, entumecimiento, latidos cardíacos rápidos y fuertes), particularmente si está siendo tratado por diabetes
- Si es de edad avanzada y necesita aumentar su dosis. si tiene vómitos o diarrea excesivos
- si sigue una dieta baja en sal
- si padece alteraciones al hígado
- si padece alteraciones al corazón (ej: insuficiencia cardíaca, hipotensión)
- si padece alteraciones del riñón
- si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedar embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Aprovasc® en el embarazo.
- si está tomando aliskiren (medicamento para controlar la presión arterial elevada).
- si está tomando Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (medicamentos utilizados para controlar la presión arterial elevada).
- si padece psoriasis o tiene antecedentes de psoriasis

Uso de otros productos y medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

Aprovasc puede afectar o verse afectado por otros medicamentos, como:

- Hierba de San Juan, también llamada "hypericum perforatum" (medicina herbaria). Esta es una medicina herbal que se usa para la depresión.
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones fúngicas, como ketoconazol, itraconazol
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas, como rifampicina, eritromicina, claritromicina
- Medicamentos para el corazón, como verapamilo, diltiazem
- Medicamentos utilizados para controlar los niveles altos de colesterol (simvastatina).
- Perfusión de dantroleno: un medicamento utilizado para tratar una reacción rara a la anestesia en la que el cuerpo aumenta la temperatura extremadamente rápido (para hipertermia maligna)
- Medicamentos utilizados para proteger contra el rechazo de trasplantes (ciclosporina)
- Medicamentos utilizados para cambiar el funcionamiento de su sistema inmunitario, como tacrolimus, sirolimus, temsirolimus y everolimus.
- Repaglinida (medicamento utilizado para reducir los niveles de azúcar en la sangre)
- Si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, especialmente si está en tratamiento con Litio, AINEs (Antiinflamatorios No Esteroides, medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación), algunos diuréticos o medicamentos que contienen potasio o que puedan aumentar los niveles de potasio en sangre.

No se han realizado estudios de interacción de Aprovasc® con otros medicamentos.

Toma de Aprovasc® con los alimentos y bebidas: Aprovasc® puede tomarse con o sin alimentos.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No debe tomar Aprovasc si está embarazada.

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedar embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Aprovasc® y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar.

Lactancia

No debe tomar Aprovasc si está amamantando o está por comenzar a amamantar. Amlodipino ha demostrado que pasa a la leche materna en pequeñas cantidades.

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Aprovasc® a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere amamantar, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es poco probable que Aprovasc® modifique su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento de la hipertensión pueden aparecer ocasionalmente mareos o fatiga. Si presenta estos síntomas hable con su médico antes de conducir o usar máquinas.

3. ¿Cómo debo utilizar Aprovasc®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Aprovasc® indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

Dosis

La dosis usual de Aprovasc® es un comprimido al día. Puede administrarse con o sin alimentos.

Aprovasc® debe administrarse en pacientes cuya presión arterial no esté controlada en forma adecuada en la monoterapia con irbesartán o amlodipino o para la continuación del tratamiento para pacientes que reciben irbesartán y amlodipino como comprimidos separados. Su médico determinará la dosis adecuada para usted.

Forma de administración

Se administra por vía oral. Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido (ej. un vaso de agua). Puede tomar Aprovasc® con o sin alimentos. Debe intentar tomar su dosis diaria a la misma hora cada día. Es importante que continúe tomando Aprovasc® hasta que su médico le aconseje lo contrario.

Si toma más Aprovasc® del que debiera

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente o llame al Centro de Información toxicológica (Léase al final del prospecto).

Si olvidó tomar Aprovasc®

Si accidentalmente olvida tomarse una dosis, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos secundarios graves

Deje de tomar Aprovasc y dígame a su médico de inmediato o vaya al departamento de emergencias más cercano u hospital si presenta alguno de los siguientes efectos secundarios graves:

- reacción alérgica grave: con síntomas como erupción cutánea, picazón, hinchazón de la cara, labios, boca o garganta que puede causar dificultad para tragar o respirar, shock anafiláctico. (frecuencia no conocida)
- síntomas similares a los de la gripe, como fiebre, escalofríos o dolor muscular. Reacciones cutáneas graves, incluida erupción cutánea intensa, urticaria, enrojecimiento de la piel sobre todo en el cuerpo, picazón intensa, ampollas, descamación e hinchazón de la piel, inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) u otras reacciones alérgicas.

Los eventos adversos que han sido reportados en estudios clínicos o post comercialización con irbesartán se han clasificado de acuerdo con la frecuencia en comunes, poco comunes y no se puede evaluar la frecuencia:

Eventos adversos reportados en estudios clínicos o post comercialización con irbesartán

Frecuentes: mareos, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fatiga, edema, los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de una enzima que mide la descomposición del músculo (creatina fosfoquinasa).

Poco frecuentes: mareo ortostático, taquicardia, tos, diarrea, acidez estomacal, disfunción sexual, dolor de pecho.

Raros: disminución del número de glóbulos rojos (anemia: los síntomas pueden incluir cansancio, dolores de cabeza, dificultad para respirar al hacer ejercicio, mareos y palidez). Disminución de las plaquetas en la sangre, reacciones de hipersensibilidad, niveles elevados de potasio, niveles bajo de azúcar en la sangre, piel amarillenta, pruebas hepáticas alteradas, hepatitis, urticaria, inflamación de la piel debido a alergia, fotosensibilidad, psoriasis, dolores musculares, alteraciones de la función renal, zumbido en uno o ambos oídos, disminución de la fuerza muscular.

Eventos adversos comunes, poco comunes y con frecuencia desconocidas que han sido reportados en estudios clínicos o post comercialización con amlodipino:

Frecuentes: edema, mareo, cefalea, somnolencia, alteraciones visuales, palpitaciones, rubor, dificultad para respirar, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, alteración en el tránsito intestinal (incluye diarrea y constipación), fatiga, fuerza muscular debilitada.

Poco frecuentes: depresión, insomnio, cambios en el estado de ánimo, sensación de entumecimiento/hormigueo, temblor, distorsión en la percepción del sabor, desmayo, zumbido en uno o ambos oídos, arritmias, baja en la presión arterial, tos, rinitis, vómito, boca seca, rash, prurito, púrpura, aumento en la sudoración, decoloración de la piel, alopecia, exantema, urticaria, dolor de las articulaciones, calambres musculares, dolor muscular, lumbalgia, aumento o alteraciones de la micción, alteraciones sexuales, dolor de pecho, malestar general, dolor inespecífico, aumento de peso, disminución de peso.

Raros: confusión, baja cantidad de glóbulos blancos, plaquetas sanguíneas disminuidas, reacciones alérgicas, aumento del azúcar en sangre, hiperactividad muscular, daño a nivel de los nervios, infarto, inflamación de los vasos sanguíneos, inflamación del páncreas, gastritis, inflamación o agrandamiento

de las encías, hepatitis, coloración amarilla de la piel, elevación de las enzimas hepáticas, inflamación de la piel, trastornos cutáneos, dermatitis, trastornos agudos y poco frecuentes de la piel (síndrome Stevens-Johnson), hinchazón de labios, párpados y/o genitales, fotosensibilidad.

De frecuencia no conocida: temblores, postura rígida, cara similar a una máscara, movimientos lentos y caminar arrastrando los pies y desequilibradamente, alteraciones graves de la piel.

Los efectos adversos en los estudios clínicos y post comercialización, comparando la dosis fija irbesartán/amlodipino con irbesartán o amlodipino en monoterapia, posiblemente relacionadas con la combinación amlodipino/irbesartán fueron similares. Los eventos comunicados con más frecuencia fueron: edema periférico, edema, principalmente relacionado con amlodipino.

	Frecuentes	Poco frecuentes
Irbesartán monoterapia		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga
Trastornos del oído y laberinto	Vértigo	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	cefalea
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal alto, náusea, trastorno de la lengua	diarrea
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Caída del cabello (alopecia)
Heridas, envenenamiento y complicaciones de procedimiento		caída
Amlodipino monoterapia		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema periférico	Edema, edema facial
Trastornos del oído y laberinto		vértigo
Trastornos gastrointestinales	Dolor de la lengua	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Dermatitis de contacto	
Trastornos vasculares	Bochornos	Enrojecimiento facial
Irbesartán/amlodipino combinación a dosis fija		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema periférico, edema	Falta de energía
Trastornos del oído y laberinto		vértigo
Trastornos cardíacos	palpitaciones	Disminución del ritmo cardíaco
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, sensación de sueño (somnolencia)	Sensaciones anormales
Trastornos del aparato reproductor y mama		Disfunción eréctil
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos
Trastornos vasculares	Disminución de la presión arterial asociada con mareos al ponerse de pie o de pie sin moverse en posición fija	Disminución de la presión arterial
Trastornos gastrointestinales	encías hinchadas	Nausea, dolor abdominal superior, constipación
Trastornos renales y urinarios	Presencia de proteínas en la orina	los análisis de sangre pueden mostrar niveles altos de sustancias nitrogenadas, creatinina

Trastornos del metabolismo y la nutrición		niveles altos de potasio en sangre
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo		rigidez articular, dolor de articulaciones, dolor muscular

Si cualquiera de estos efectos adversos se vuelve grave, o si usted presenta algún efecto no descrito en este folleto, consulte a su médico.

5. ¿Cómo debo conservar y mantener Aprovasc®?

Conservar a temperatura inferior a 30°C y en lugar seco.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. **El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.**

No utilizar si la lámina de aluminio que protege los comprimidos no está intacta.

6. Información adicional

Composición de Aprovasc®:

Los principios activos de Aprovasc® son irbesartán y amlodipino.

Cada comprimido recubierto de Aprovasc® 150 mg/5 mg contiene:

Irbesartán 150 mg; Amlodipino (como besilato 7,00 mg) 5 mg.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry blanco 03B28796 (hipromelosa, polietilenglicol 400 y dióxido de titanio E171 CI77891).

Cada comprimido recubierto de Aprovasc® 150 mg/10 mg contiene:

Irbesartán 150 mg; Amlodipino (como besilato 14 mg) 10 mg.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry rosa 02G84667 (hipromelosa, polietilenglicol 400 y 8000, dióxido de titanio E171 CI77891 y óxido de hierro rojo CI77491).

Cada comprimido recubierto de Aprovasc® 300 mg/5 mg contiene:

Irbesartán 300 mg; Amlodipino (como besilato 7 mg) 5 mg.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry amarillo 02G82676 (hipromelosa, polietilenglicol 400 y 8000, dióxido de titanio E171 CI77891 y óxido de hierro amarillo CI77492).

Cada comprimido recubierto de Aprovasc® 300 mg/10 mg contiene:

Irbesartán 300 mg; Amlodipino (como besilato 14 mg) 10 mg.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry blanco 03B28796 (hipromelosa, polietilenglicol 400, dióxido de titanio E171 CI77891).

PRESENTACIONES

Envases con 14 y 28 comprimidos.

No todas las presentaciones pueden estar disponibles en su país.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en **sanofi-aventis** de México S.A. DE C.V., Acueducto del Alto Lerma N° 2, Zona Industrial de Ocoyoacac, México

sanofi aventis Argentina S.A.

Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires; Argentina

Tel. (011) 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57076.

VENTA BAJO RECETA

Dirección Técnica: **Valeria Wilberger**, Farmacéutica

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

sanofi-aventis de Chile S.A.

Aprovasc® 300mg/10mg y 150 mg/10mg: Presentaciones no comercializadas en Chile

Mayor información disponible en el Departamento Médico de sanofi-aventis, Teléfono: 23 3408400

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA (CITUC), al 2635 3800

Sanofi Aventis de Colombia S.A.

CCDS v10-v11-v12-v13-v14-v15_PI_sav010/marzo2023 – Aprobado por Disposición N°....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-65194834- SANOFI - inf pacientes - Certificado N57.076

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.12 10:18:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.12 10:18:06 -03:00