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

DISPOSICIÓN Nº 2596

BUENOS AIRES, 02 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006892-12-6 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 prospectos para la Especialidad Medicinal denominada APROVEL / IRBESARTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg - 150 mg - 300 mg, aprobada por Certificado Nº 46.696.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 174 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada APROVEL / IRBESARTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg – 150 mg – 300 mg, aprobada por Certificado Nº 46.696 y Disposición Nº 7076/97, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 127 a 140, 142 a 155 y 157 a 170.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7076/97 los prospectos autorizados por las fojas 127 a 140, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.696 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006892-12-6

DISPOSICIÓN Nº

js

2596

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....2596..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.696 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: APROVEL / IRBESARTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg – 150 mg – 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7076/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012359-97-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 8617/11.-	Prospectos de fs. 127 a 140, 142 a 155 y 157 a 170, corresponde desglosar de fs. 127 a 140.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

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

Autorización Nº 46.696 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de 02 MAY 2013

Expediente Nº 1-0047-0000-006892-12-6

DISPOSICIÓN Nº

js 2596

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

2596

A.N.M.A.T. FOLIO 127 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

PROYECTO DE PROSPECTO

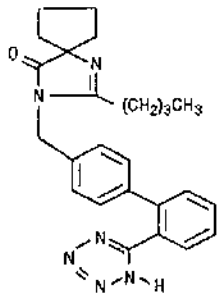
APROVEL®
IRBESARTÁN
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta **Industria Francesa**

FORMULA CUALICUANTITATIVA	**75 mg**	**150 mg**	**300 mg**
Cada comprimido contiene:	75 mg	150 mg	300 mg
Irbesartán	75 mg	150 mg	300 mg
Excipientes:			
Lactosa monohidrato	25,50 mg	51,00 mg	102,00 mg
Hipromelosa	2,50 mg	5,00 mg	10,00 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg	12,00 mg	24,00 mg
Dióxido de Silicio	1,25 mg	2,50 mg	5,00 mg
Celulosa microcristalina	13,50 mg	27,00 mg	54,00 mg
Estearato de magnesio	1,25 mg	2,50 mg	5,00 mg
Color blanco Opadry II 32F38977(*)	5,00 mg	10,00 mg	20,00 mg
Cera carnauba	trazas	trazas	trazas
Agua purificada	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.

(*) Opadry® II White 32F38977 contiene: Lactosa monohidrato, hipromellosa, Dióxido de titanio, y Macrogol 3000.
NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

DESCRIPCION
APROVEL® (irbesartán) es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Sub-tipo AT_1). El irbesartán es un compuesto no péptido. Su fórmula química es 2-butil-3-[*p*-(*o*-1-*H*-tetrazol-5-ilfenil)benzil]-1,3-diazaspiro[4,4]no-1-en-4-ona. Su fórmula empírica es $C_{25}H_{28}N_6O$ 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.

ACCION TERAPEUTICA
Antihipertensivo.
Código ATC: C09CA04

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

SANOFI - AVENTIS
BELEN JUST FISCORNIA
ASUNTOS REGULATORIOS

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

INDICACIONES

Hipertensión

APROVEL® está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Puede utilizárselo solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2

APROVEL® está indicado para el tratamiento de la nefropatía diabética con altos niveles de creatinina sérica y proteinuria (>300 mg/día) en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión. En esta población, *APROVEL®* reduce la tasa de progresión de la nefropatía, medida por la ocurrencia de duplicación de la creatinina sérica o nefropatía terminal (necesidad de diálisis o transplante renal) (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES: Estudios clinicos).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor formado a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por medio de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA, quininasa II). La angiotensina II es el principal agente presor del sistema renina-angiotensina (SRA) y estimula asimismo la síntesis de aldosterona y la secreción de la corteza adrenal, la contracción cardíaca, la reabsorción renal de sodio, la actividad del sistema nervioso simpático y el crecimiento de las células del músculo liso. El irbesartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretores de la aldosterona que produce la angiotensina II, mediante la fijación selectiva a los receptores AT_1 de la angiotensina II. También hay un receptor AT_2 en muchos tejidos pero carece de intervención en la homeostasis cardiovascular.

El irbesartán es un antagonista especifico y competitivo de los receptores AT_1, con mayor afinidad (superior a 8.500 veces) para el receptor AT_1 que para el receptor AT_2 y sin actividad agonista. El bloqueo del receptor AT_1 elimina el *feedback* negativo de la angiotensina II sobre la secreción de renina pero el incremento resultante en la actividad de la renina plasmática y de la angiotensina II circulante no son suficientes para superar los efectos de irbesartán sobre la presión arterial.

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

Farmacocinética

El irbesartán es una droga activa para administración oral que no requiere la biotransformación para lograr actividad. La absorción oral de irbesartán es rápida y completa con una biodisponibilidad absoluta promedio del 60% al 80%. Después de la administración oral de *APROVEL®*, la concentración plasmática pico del irbesartán se alcanza entre 1,5 a 2 horas. La ingesta de alimentos no afecta la biodisponibilidad de *APROVEL®*.

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 a 15 horas. Las concentraciones de estado estable se alcanzan dentro de 3 días. Después de la administración reiterada de dosis una vez al día se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (<20%).

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

SANOFI - AVENTIS
BELEN JUST TISCORNIA
ASUNTOS REGULATORIOS

Metabolismo y eliminación

El irbesartán es metabolizado a través de la oxidación y conjugación de glucurónido. Después de la administración por vía oral o intravenosa de irbesartán marcado con C^{14}, 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 metabolitos oxidativos restantes no se suman de manera apreciable a la actividad farmacológica de irbesartán.

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^{14}, 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 las drogas como así tampoco produjo una inducción o inhibición sustancial de las mismas (1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1). No se observó inducción ni inhibición de la isoenzima 3A4.

Distribución

El irbesartán se fija en un 90% a las proteínas séricas (principalmente a la albúmina y a la glicoproteína ácida α_1) con una fijación despreciable a los componentes celulares de la sangre. El volumen de distribución promedio es de 53 litros a 93 litros. El clearence plasmático y renal total es del orden de 157 ml/min a 176 ml/min y 3,0 ml/min a 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 *irbesartán* marcado radiactivamente atraviesa débilmente la barrera hematoencefálica y la placenta. El irbesartán se excreta en la leche de ratas en período de lactancia.

Farmacodinamia

En personas sanas, dosis únicas de irbesartán de hasta 300 mg administradas por vía oral produjeron una inhibición dosis-dependiente 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 produce un incremento 1,5-2 veces mayor de la concentración plasmática de angiotensina II y un incremento 2-3 veces mayor en los niveles plasmáticos de renina. La concentración plasmática de aldosterona generalmente decae después de la administración de irbesartán aunque los niveles de potasio en suero no se ven significativamente afectados a 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 filtración glomerular, sobre el flujo plasmático renal o la fracción de filtración. En estudios de dosis múltiples realizados en pacientes hipertensos, no se observaron efectos clínicos significativos sobre la concentración de triglicéridos en ayunas, el colesterol total, el colesterol HDL o las concentraciones de glucosa en ayunas. No se observaron efectos sobre el ácido úrico en suero durante la administración crónica por vía oral como así tampoco efectos uricosúricos.

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 130 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

Poblaciones especiales

Género: No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el género en voluntarios sanos de edad avanzada (edad 65-80 años) o en jóvenes (edad 18-40 años). En los estudios realizados en 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 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 AUC y $C_{máx}$ fueron aproximadamente un 20% a 50% mayores que los que se observaron en pacientes más jóvenes (edad 18-40 años). No se requiere ajustar la dosis en función de la edad del paciente.

Raza: En voluntarios sanos de raza negra, los valores de AUC correspondientes 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 de irbesartán no sufrió alteraciones en pacientes con insuficiencia 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 insuficiencia renal de grado leve a severo a menos que el paciente también presente depleción de volumen. (Ver ADVERTENCIAS. *Hipotensión –Pacientes con depleción de volumen y de sodio* – y POSOLOGIA Y ADMINISTRACION)

Insuficiencia hepática: La farmacocinética de 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.

Estudios clínicos

Hipertensión

Se analizaron los efectos antihipertensivos de *APROVEL®* en 7 importantes estudios con control con placebo de 8 a 12 semanas de duración en pacientes con presiones diastólicas basales de 95 mmHg a 110 mmHg. En estos ensayos se incluyeron dosis entre 1 mg a 900 mg a fin de explorar la totalidad del rango de dosis de irbesartán. Estos estudios permitieron comparar regímenes de 150 mg/día administrados una o dos veces al día, analizar comparativamente los efectos pico/valle y la respuesta en función del género, la edad y la raza. En dos de los 7 ensayos antes descriptos se examinaron los efectos antihipertensivos de una combinación de irbesartán e hidroclorotiazida.

En los 7 estudios con irbesartán como monoterapia se incluyó un total de 1915 pacientes que recibieron irbesartán (1-900 mg) y 611 pacientes que recibieron placebo. Dosis de 150 mg y 300 mg de irbesartán administradas una vez al día permitieron obtener reducciones de la presión sanguínea sistólica y diastólica con efectos en la zona del valle (o sea 24 horas después de la administración de la dosis) al cabo de 6 a 12 semanas de tratamiento, en comparación con el placebo, de 8-10/5-6 mmHg y 8-12/5-8 mmHg, respectivamente. No se observó un incremento de los efectos con 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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

SANOFI AVENTIS
BELEN JUST TISCORNIA
ASUNTOS REGULATORIOS

A.N.M.A.T. FOLIO 131 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

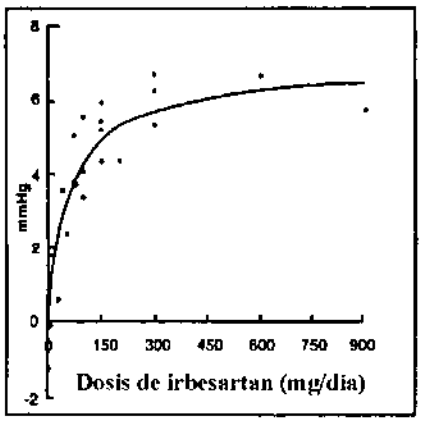


Fig. 1 Reducción sustraida del placebo en la PASse más baja; análisis integrado

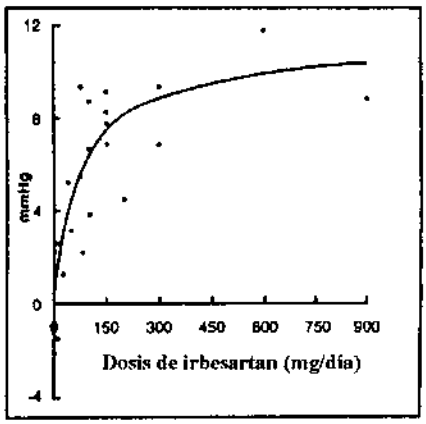


Fig. 2. Reducción sustraída del placebo en la PADse más baja; análisis integrado

La administración de dosis terapéuticas de irbesartán 1 vez al día provocó efectos pico a las 3 a 6 horas y, en un estudio de monitoreo ambulatorio de la presión arterial, aproximadamente a las 14 horas. Este efecto se observó con dosis administradas tanto una como dos veces al día. La relación valle-a-pico correspondiente a la respuesta sistólica y diastólica generalmente fue del 60% al 70%. En un estudio de monitoreo ambulatorio continuo de la presión arterial, dosis de 150 mg administradas una vez al día brindaron respuestas de valle y medias en 24 horas similares a las que se observaron en los pacientes que recibieron la misma dosis total diaria administrada 2 veces al día.
En estudios controlados, al administrar irbesartán junto con dosis de hidroclorotiazida (HCT) de 6,25 mg; 12,5 mg ó 25 mg se obtuvo una mayor reducción de la presión arterial relacionada con la dosis, similar a la que se obtuvo con la misma dosis de irbesartán como monoterapia. La HCT también tuvo un efecto aproximadamente aditivo.
Entre los subgrupos de pacientes analizados (agrupados según edad, género y raza) se observó que los pacientes de género femenino y masculino como así también pacientes mayores y menores de 65 años tuvieron en general una respuesta similar. El irbesartán resultó efectivo para reducir la presión sanguínea 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).
El efecto de 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 a la droga 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.

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2

El Estudio de irbesartán en nefropatía diabética [Irbesartán Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)] fue un estudio randomizado, con control de placebo y control activo, doble ciego, multicéntrico, que se llevó a cabo en todo el mundo con 1715 pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión (PASSe >135 mmHg o PADSe >85 mmHg) y nefropatía (creatinina sérica 1,0 a 3,0 mg/dl en las mujeres o 1,2 a 3,0 mg/dl en los hombres y proteinuria ≥900 mg/día). Se randomizó a los pacientes a los grupos de *APROVEL*® 75 mg, amlodipina 2,5 mg o el

sanofi-aventis Argentina S.A. Farmacéutica - M.N. 11.956 Directora Técnica

SANOFI - AVENTIS
BELEN JUST TISCORNIA
ASUNTOS REGULATORIOS

correspondiente placebo, administrados una vez al día. Se ajustaron las dosis de mantenimiento de la siguiente manera: *APROVEL®* 300 mg, amlodipina 10 mg, según la tolerancia del paciente. Se agregaron otros agentes antihipertensivos (excluyendo inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y bloqueantes de los canales del calcio) según fue necesario para alcanzar la presión arterial ideal (≤ 135/85 o una reducción de 10 mmHg de la presión arterial sistólica si era superior a 160 mmHg) en los pacientes de todos los grupos.
La distribución de la población de estudio fue la siguiente: hombres: 66,5%; menores de 65 años: 72,9% y raza blanca: 72% (asiáticos/de las islas del Pacífico: 5,0%; raza negra: 13,3%; hispanos: 4,8%). La presión arterial sistólica y diastólica medida en posición sentada al inicio fue de 159 mmHg y 87 mmHg, respectivamente. Los pacientes ingresaron al estudio con un nivel medio de creatinina sérica de 1,7 mg/dl y un nivel medio de proteinuria de 4144 mg/día.
La presión arterial media que se alcanzó fue de 142/77 mmHg con *APROVEL®*, 142/76 mmHg con amlodipina y 145/79 mmHg con el placebo. En general, el 83,0% de los pacientes recibió la dosis ideal de irbesartán más del 50% del tiempo. El seguimiento medio de los pacientes fue de 2,6 años.
El criterio de valoración primario fue la combinación del tiempo transcurrido hasta que se produjera uno de los siguientes eventos: duplicación de la creatinina sérica basal; nefropatía terminal (NT, definida como un nivel de creatinina sérica ≥6 mg/dl, diálisis o transplante renal) o la muerte del paciente. El tratamiento con *APROVEL®* produjo una reducción del riesgo del 20% en comparación con el placebo (p=0,0234). El tratamiento con *APROVEL®* también redujo la ocurrencia de una duplicación sostenida de la creatinina sérica como criterio de valoración independiente (33%), pero no tuvo un efecto significativo sobre la NT solamente, ni efecto alguno sobre la mortalidad general.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION
APROVEL® puede administrarse con otros agentes antihipertensivos.
APROVEL® puede administrarse habiendo ingerido alimentos o no.

Hipertensión
La dosis inicial recomendada de *APROVEL®* es de 150 mg una vez al día. Los pacientes que requieran una mayor reducción de la presión arterial deberán recibir dosis de 300 mg una vez al día.
Se puede agregar una dosis reducida de algún diurético si no se logra controlar la presión arterial únicamente con la administración de *APROVEL®*. La hidroclorotiazida ha demostrado poseer un efecto aditivo (Ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES, *Estudios clínicos*). Los pacientes en los cuales el tratamiento con la dosis máxima de 300 mg una vez al día no brinde los resultados esperados probablemente no tendrán mejores resultados si se les administran dosis más elevadas o un régimen de dos dosis diarias.
No se requiere ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada o en aquellos con trastornos hepáticos o trastornos renales de grado leve a moderado.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

SANOFI - AVENTIS
BELEN JUSTI TISCORNIA
ASUNTOS REGULATORIOS

A.N.M.A.T. FOLIO 133 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2
La dosis de mantenimiento recomendada es de 300 mg una vez al día. No se cuenta con datos sobre los efectos clínicos de dosis más bajas de *APROVEL®* en la nefropatía diabética (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Estudios clínicos).
Pacientes con depleción de volumen o de sodio
Se recomienda corregir la depleción de volumen antes de iniciar el tratamiento con *APROVEL®* o administrar una dosis inicial menor de *APROVEL®* (75mg) en los pacientes con depleción del volumen intravascular o de sodio (por ej.: en los pacientes tratados intensivamente con diuréticos o sometidos a hemodiálisis). (Ver ADVERTENCIAS, *Hipotensión en pacientes con depleción de volumen o de sodio*)

CONTRAINDICACIONES
APROVEL® está contraindicado en los siguientes casos: en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes del producto, segundo y tercer trimestre del embarazo y durante la lactancia (Ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).
No coadministrar aliskiren con ***APROVEL®*** a pacientes con diabetes (Ver **ADVERTENCIAS e Interacciones Medicamentosas).**

SANOFI - AVENTIS
BELEN JUST TISCORNIA
ASUNTOS REGULATORIOS

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 134 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

ADVERTENCIAS

TOXICIDAD FETAL:

- **Una vez detectado el embarazo, se debe suspender el uso de *APROVEL*® lo antes posible.**
- **Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesión y muerte del feto en desarrollo. Ver ADVERTENCIAS: Toxicidad fetal.**

Toxicidad fetal
Categoría D de embarazo
El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal, y aumenta la morbilidad y la mortalidad fetal y neonatal. Los casos de oligohidramnios resultantes se pueden asociar con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los potenciales efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Ni bien se detecte el embarazo se deberá suspender la administración de *APROVEL*® lo antes posible. Estos resultados adversos generalmente se asocian con el uso de estos fármacos durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinaron las anomalías fetales tras la exposición a agentes antihipertensivos durante el primer trimestre no han hecho una distinción entre los medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina y otros agentes antihipertensivos. Es importante procurar un adecuado manejo de la hipertensión materna durante el embarazo a fin de optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.
En el inusual caso de que no exista una alternativa apropiada al tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina para una paciente en particular, se deberá informar a la madre acerca del potencial riesgo para el feto. Se deberán practicar ecografías en serie para evaluar el medio intraamniótico. En caso de que se detecte oligohidramnios, se deberá suspender la administración de *APROVEL*®, a menos que el tratamiento tenga por objeto salvar la vida de la madre. La evaluación del feto puede ser de utilidad, según la semana de embarazo. No obstante, tanto las pacientes como los médicos deben saber que el oligohidramnios puede llegar a manifestarse después de que el feto ya ha sufrido una lesión irreversible. Los niños con antecedentes de exposición intrauterina a *APROVEL*® deben ser seguidos de cerca para determinar la presencia de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (ver **PRECAUCIONES: Uso pediátrico**).
En ratas preñadas, un tratamiento con irbesartán administrado desde el día 0 hasta el día 20 de la gestación (dosis orales de 50 mg/kg/día, 180 mg/kg/día y 650 mg/kg/día) aumentó la incidencia de cavitación de la pelvis renal, se observaron hidrouréter y/o ausencia de las papilas renales en los fetos con dosis $\geq$ 50 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la dosis máxima recomendada para seres humanos (DMRH), 300 mg/kg/día, en base a la superficie corporal). Con dosis $\geq$ 180 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la DMRH 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 a 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

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

SANOFI - AVENTIS
BELEN JUSTI TISCORNIA
ASUNTOS REGULATORIOS

A.N.M.A.T. FOLIO 135 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

sobrevivientes que recibieron esta dosis (alrededor de 1,5 veces la DMRH en base a la superficie corporal) tuvieron un leve incremento de las reabsorciones tempranas y la correspondiente disminución de la cantidad de fetos vivos. Se determinó que el irbesartán atraviesa la barrera placentaria en ratas y conejos.
Se observó radiactividad en los fetos de ratas y de conejos durante la gestación tardía y en la leche de las ratas después de la administración por vía oral de dosis de irbesartán marcado radiactivamente.

Hipotensión en los pacientes con depleción de volumen o de sodio
Raramente se observó una excesiva reducción de la presión arterial (<0,1%) en pacientes con hipertensión sin complicaciones. El inicio de la terapia antihipertensiva puede provocar hipotensión sintomática en pacientes con depleción intravascular de volumen o de sodio, por ej.: pacientes tratados intensivamente con diuréticos o sometidos a diálisis. Dicha depleción de volumen debe corregirse antes de la administración de *APROVEL®* o deberán administrarse dosis iniciales bajas (Ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION).
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 hipotensión 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.

PRECAUCIONES
Trastornos 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 severa, pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones) el tratamiento con drogas que afectan a este sistema se ha asociado a oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Es de esperar que *APROVEL®* se comporte de manera similar. En estudios sobre inhibidores de la ECA realizados en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han informado incrementos en la creatinina sérica o en el nitrógeno de la urea en sangre (BUN). Se desconocen usos de *APROVEL®* en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, pero deben preverse efectos similares.

Información para pacientes
Embarazo
En cuanto se detecte el embarazo deberá discontinuarse el tratamiento con *APROVEL®* lo antes posible (Ver ADVERTENCIAS, Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal).
Las pacientes de género femenino en edad de procrear deben ser informadas acerca de las consecuencias de la exposición a *APROVEL®* durante el embarazo. Se deberán discutir las opciones de tratamiento con las mujeres que deseen quedar embarazadas. Se deberá solicitar a las pacientes que informen a su médico de inmediato si se detecta un embarazo.

Interacciones medicamentosas

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

SANOFI - AVENTIS
BELEN JUST TISCORNIA
ASUNTOS REGULATORIOS

No se han detectado interacciones medicamentosas farmacocinéticas (o farmacodinámicas) significativas entre las drogas 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 como 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. En base a los datos obtenidos *in vitro* no es de esperar una interacción con las drogas cuyo metabolismo depende de las isoenzimas del citocromo P450 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1 ó 3A4.
En otros estudios independientes realizados en 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.

Agentes antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluidos inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2 (inhibidores de COX-2)
En pacientes de edad avanzada, pacientes con depleción de volumen (incluidos aquellos bajo tratamiento diurético) o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2, con antagonistas del receptor de angiotensina II, incluido irbesartán, puede causar un deterioro de la función renal, lo cual incluye una posible falla renal aguda. Estos efectos generalmente son reversibles. Se debe monitorear la función renal periódicamente en los pacientes que reciben irbesartán y terapia con AINEs.
El efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de angiotensina II, incluido irbesartán, puede verse atenuado por los AINEs, entre los que se incluyen los inhibidores selectivos de COX-2.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina SRA
El bloqueo dual del SRA con bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskiren se asocia con mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. Se debe monitorear estrechamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos de los pacientes que reciben *APROVEL®* y otros agentes que afectan el SRA.
No coadministrar aliskiren con *APROVEL®* a pacientes con diabetes. Evitar el uso de aliskiren con *APROVEL®* en pacientes con deterioro de la funciónn renal (GFR <60 ml/min).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad
No se observaron evidencias de carcinogénesis cuando se administró Irbesartán 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 2 años. Para las ratas macho y hembra, dosis de 500 mg/kg/día ofrecieron una exposición sistémica promedio a irbesartán ($AUC_{0\text{-}24\ horas}$ ligado más no ligado) cercana a 3-11 veces, respectivamente, la exposición sistémica promedio en seres humanos que recibieron la dosis máxima recomendada (DMR) de 300 mg de irbesartán/día, mientras que 1000 mg/kg/día (administrados únicamente a las hembras) ofrecieron una exposición sistémica promedio

Sanofi-Aventis Argentina
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

aproximadamente 21 veces mayor que la informada para los seres humanos a la DMR. En 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 serie de análisis *in vitro* (prueba microbiana de Ames, prueba de reparación del ADN de hepatocitos de ratas, ensayo de mutación genética 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 produjo efectos adversos sobre la fertilidad o el apareamiento de ratas macho y hembra a dosis orales de ≤650 mg/kg/día, la máxima dosis que ofrece una exposición sistémica a irbesartán ($AUC_{0\text{-}24\ horas}$ ligado más no ligado) aproximadamente 5 veces mayor a la observada en seres humanos que reciben la máxima dosis recomendada de 300 mg/día.

Lactancia

Se desconoce si irbesartán se excreta en la leche materna, pero irbesartán y algunos de sus metabolitos se segregan en concentraciones reducidas en la leche de ratas en período de lactancia. Debido a los potenciales efectos adversos que podría provocar al niño lactante, se deberá decidir suspender la lactancia o bien la droga siempre teniendo como base la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico

Neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a *APROVEL®*:
Si se produce oliguria o hipotensión, centrarse en mantener la presión arterial y la perfusión renal. Se puede requerir la realización de transfusiones de intercambio o diálisis como medio para revertir la hipotensión y/o corregir una función renal alterada.
En un estudio en el cual se administró una dosis de hasta 4,5 mg/kg/día, una vez al día, el irbesartán no redujo de manera eficaz la presión arterial en pacientes pediátricos de 6 a 16 años de edad.
APROVEL® no ha sido estudiado en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Uso geriátrico

Del número total de pacientes que recibieron *APROVEL®* durante los estudios clínicos controlados, no se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia o la seguridad de la droga entre este grupo de pacientes (mayores de 65 años) y los pacientes más jóvenes aunque no puede descartarse la posibilidad de que algunos pacientes de edad avanzada sean más sensibles.

REACCIONES ADVERSAS

Hipertensión

Se ha evaluado la seguridad de *APROVEL®* en más de 4300 pacientes hipertensos y en más de 5000 individuos en general. Esta experiencia incluye 1303 pacientes tratados durante más de 6 meses y 407 pacientes tratados durante 1 año o más. El tratamiento con *APROVEL®* fue bien tolerado, con una incidencia de efectos adversos similar a la que se registró con placebo. Estos efectos fueron en general leves y transitorios, sin que se lograra establecer una relación con la dosis de *APROVEL®*.
En los ensayos clínicos versus placebo la suspensión del tratamiento como consecuencia de efectos clínicos adversos fue necesaria en el 3,3% de los pacientes tratados con *APROVEL®* y en el 4,5% de los pacientes tratados con placebo. En los ensayos clínicos versus placebo, entre los efectos adversos que se observaron al menos en el 1% de los pacientes tratados con *APROVEL®* (n=1965) y una mayor incidencia en comparación con

el grupo de placebo (n=641) excluidos los que fueron demasiado generales como para ser informativos y aquellos que no estaban razonablemente asociados con el uso del fármaco debido a que estaban asociados con la afección que se estaba tratando o que son muy comunes en la población tratada, fueron: diarrea (3% vs. 2%), dispepsia/acidez (2% vs. 1%) y fatiga (4% vs. 3%).

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 abdominal, ansiedad, nerviosismo, dolor de pecho, mareos, edema, cefalea, gripe, dolor musculoesquelético, faringitis, náuseas, vómitos, rash, rinitis, trastornos sinusales, taquicardia e infección urinaria.

El uso de irbesartán no se ha asociado a una mayor incidencia de tos seca, típicamente asociada al uso de inhibidores de la ECA. En los estudios con control con placebo, la incidencia de tos en los pacientes tratados con irbesartán fue del 2,8% comparado con el 2,7% que se observó en los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de hipotensión o de hipotensión ortostática fue baja en el grupo de pacientes tratados con irbesartán (0,4%), no se relacionó con la dosis y se acercó a la incidencia registrada entre los pacientes del grupo placebo (0,2%). Se informaron mareos, síncope y vértigo con igual o menor frecuencia en los pacientes que recibieron irbesartán que en el grupo-placebo.

Además, se produjeron los siguientes eventos potencialmente importantes en menos del 1% de los 1965 pacientes y al menos en 5 pacientes (0,3%) que recibieron irbesartán en los estudios clínicos y los siguientes eventos de significación clínica menos frecuentes (clasificados por sistema corporal). No es posible determinar si dichos eventos fueron causados por irbesartán:

Generales: fiebre, escalofríos, edema facial, edema de las extremidades superiores.

Cardiovasculares: acaloramiento, hipertensión, soplo cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, 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, alteración de la líbido, gota.

Gastrointestinales: estreñimiento, lesión oral, gastroenteritis, flatulencia, distensión abdominal.

Tejido musculoesquelético/conectivo: inflamación de las extremidades, calambres musculares, artritis, dolor muscular, dolor de pecho de origen musculoesquelético, rigidez articular, bursitis, debilidad muscular.

Sistema nervioso: trastornos del sueño, entumecimiento, somnolencia, trastornos emocionales, depresión, parestesia, temblores, ataques isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular.

Renales / genitourinarios: anomalías urinarias, trastornos prostáticos.

Respiratorios: epistaxis, traqueobronquitis, congestión, congestión pulmonar, disnea, sibilancias .

Sentidos especiales: trastornos de la visión, trastornos de la audición, infección de oídos, dolor de oídos, conjuntivitis, otros trastornos oculares, anomalías de los párpados y anomalías de los oídos.

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2: En los estudios clínicos realizados con pacientes con hipertensión y nefropatía diabética tipo 2, las experiencias adversas observadas con el fármaco fueron similares a las registradas en los pacientes con hipertensión, con excepción del aumento de la incidencia de síntomas ortostáticos

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Farmacéutica - M.N. 11956
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 139 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

(mareos, mareo ortostático e hipotensión ortostática) que se observaron en el IDNT (proteinuria ≥900 mg/día y niveles de creatinina sérica de 1,0-3,0 mg/dl). En este estudio, los síntomas ortostáticos fueron más frecuentes en el grupo tratado con *APROVEL®* (mareos 10,2%, mareo ortostático 5,4%, hipotensión ortostática 5,4%) que en el grupo de placebo (mareos 6,0%, mareo ortostático 2,7%, hipotensión ortostática 3,2%).

Experiencia durante la comercialización
Con posterioridad al lanzamiento del producto, se han informado las siguientes reacciones adversas: urticaria y angioedema (con inflamación del rostro, los labios, la faringe y/o la lengua), aumentos de los niveles de los parámetros de la función hepática; ictericia; hepatitis; hiperpotasemia y trombocitopenia.
Se han informado casos de aumento de CPK y rabdomiólisis en los pacientes tratados con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

Resultados de los análisis de laboratorio
Hipertensión: En los estudios clínicos controlados raramente se detectaron diferencias de significación clínica en los análisis de laboratorio relacionadas con la administración de *APROVEL®*.
***Creatinina, nitrógeno ureico en sangre*:** Se observaron aumentos menores del nitrógeno ureico en sangre (BUN) o de la creatinina sérica en menos del 0.7% de los pacientes con hipertensión esencial tratados con *APROVEL®* como monodroga y en el 0.9% de los pacientes que recibieron el placebo. (Ver PRECAUCIONES: Trastornos de la función renal.).
***Hematológicos*:** Se observaron reducciones medias de la hemoglobina de alrededor de 0,2 g/dl en el 0,2 % de los pacientes que recibieron *APROVEL®* y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se informaron casos de neutropenia (<1000 células/mm^3) con una frecuencia similar entre los pacientes tratados con *APROVEL®* (0,3%) y los pacientes que recibieron el placebo (0,5%).
Nefropatía en los pacientes con diabetes tipo 2:
***Hiperkalemia*:** En el IDNT (proteinuria ≥ 900 mg/día y niveles de creatinina sérica de 1,0 a 3,0 mg/dl), el porcentaje de pacientes con hiperkalemia (>6 mEq/l) fue del 18,6% en el grupo de *APROVEL®* versus 6,0% en el grupo de placebo. El retiro del tratamiento a causa de la hiperkalemia fue del 2,1% en el grupo de *APROVEL®* versus 0,4% en el grupo de placebo.

SOBREDOSIFICACION
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 puede 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 drogas, las interacciones medicamentosas y las inusuales cinéticas de la droga 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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

SANOFI - AVENTIS
BELEN JUST TISCORNIA
ASUNTOS REGULATORIOS

A.N.M.A.T. FOLIO 140 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

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 dosis máxima recomendada para seres humanos (300 mg) en base a mg/m^2, respectivamente.

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.

PRESENTACION
Envases conteniendo: 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

CONSERVACION
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.
MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Salvo indicación expresa del médico no debería utilizarse ningún 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

Elaborado en Sanofi Winthrop Industrie, 1 rue de la Vierge, Ambares & Lagrave, 33565 Carbon Blanc Cedex, Francia y alternativamente en Sanofi Winthrop Industrie, 30-60 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166 F-37071 Tours Cedex 2, Francia.
Acondicionado en Bristol Myers Squibb, Calzada de Tlalpan N° 2996, Col Ejido de Santa Ursula Coapa, México DF.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel.: 4732-5000
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº: 46696
Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas

ÚLTIMA REVISIÓN: APROVEL_sav007/Dic12 – Aprobado por Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11956
Directora Técnica

SANOFI - AVENTIS
BELEN JUST TISCORNIA
ASUNTOS REGULATORIOS