



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 7471

BUENOS AIRES, 02 NOV 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018042-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en Argentina de BRISTOL MYERS SQUIBB CO., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AVAPRO / IRBESARTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 150 mg; 300 mg, aprobada por Certificado Nº 46.697.

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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 7471

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 220 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 AVAPRO / IRBESARTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 150 mg; 300 mg, aprobada por Certificado N° 46.697 y Disposición N° 7077/97, propiedad de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en Argentina de BRISTOL MYERS SQUIBB CO., cuyos textos constan de fojas 149 a 216.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7077/97 los prospectos autorizados por las fojas 149 a 171, de



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 7471

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 N° 46.697 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

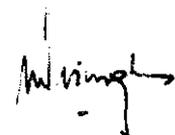
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018042-11-2

DISPOSICIÓN N°

nc

7471


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

9



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
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°...**7.4.7.1**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.697 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en Argentina de BRISTOL MYERS SQUIBB CO., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7077/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012360-97-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6791/10.-	Prospectos de fs. 149 a 216, corresponde desglosar de fs. 149 a 171.-

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

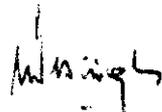
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en Argentina de BRISTOL MYERS SQUIBB CO., Titular del Certificado de Autorización N° 46.697 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **02 NOV 2011**

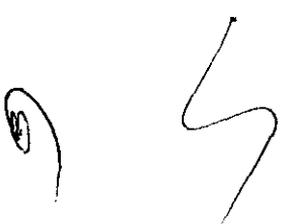
Expediente N° 1-0047-0000-018042-11-2

DISPOSICIÓN N°

nc

7471


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



PROYECTO DE PROSPECTO 7 A 7/11



AVAPRO®

IRBESARTAN

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Mexicana

ADVERTENCIA: USO DURANTE EL EMBARAZO

Administrados durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesiones e incluso la muerte del feto. Una vez detectado el embarazo se debe suspender el uso de AVAPRO lo antes posible. Ver **ADVERTENCIAS: Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal**

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:	x 150 mg	x 300 mg
Irbesartán	150 mg	300 mg
Excipientes:		
Lactosa monohidrato	51,00 mg	102,00 mg
Croscarmelosa sódica	12,00 mg	24,00 mg
Hipromelosa	5,00 mg	10,00 mg
Dióxido de silicio	2,50 mg	5,00 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg	5,00 mg
Celulosa microcristalina	27,00 mg	54,00 mg
Opadry II white 32 F 38977	10,00 mg	20,00 mg
Cera carnauba	trazas	trazas

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

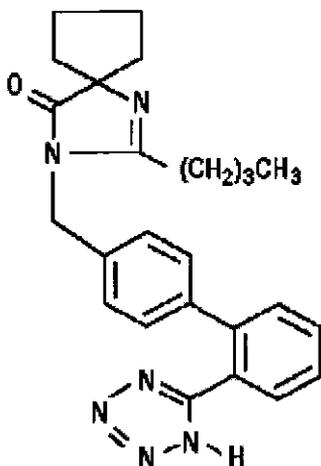
MARÍA BELÉN PONT

Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico Page 1

DESCRIPCIÓN:

AVAPRO®* (**Irbesartán**) es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Sub-tipo AT₁). El irbesartán es un compuesto no péptido. Su fórmula química es 2-butil-3-[p-(o-1-H-tetrazol-5-yl)fenil]benzil]-1,3-diazaspiro[4,4]no-1-en-4-ona. Su fórmula empírica es C₂₅H₂₈N₆O y su fórmula estructural es la siguiente:



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

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo

INDICACIONES

Hipertensión

AVAPRO (irbesartán) comprimidos está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Se lo puede utilizar solo o en combinación con otros antihipertensivos.

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

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

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2

AVAPRO 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, AVAPRO 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 trasplante renal) (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Estudios clínicos**).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

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 la aldosterona y la secreción por parte 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 la secreción de aldosterona de la angiotensina II mediante la fijación selectiva a los receptores AT₁ de la angiotensina II. También hay un receptor AT₂ en muchos tejidos pero carece de intervención en la homeostasis cardiovascular.

El irbesartán es un antagonista específico y competitivo de los receptores AT₁ con una afinidad mucho mayor (superior a 8.500 veces) para el receptor AT₁ que para el receptor AT₂ y carece de actividad agonista.

El bloqueo del receptor AT₁ elimina el *feedback* negativo de la angiotensina II sobre la secreción de renina pero el resultante incremento de la actividad de la renina plasmática y de la angiotensina II circulante no es suficiente para superar los efectos de irbesartán sobre la presión arterial.

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

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

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

7/11/11



Farmacocinética

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

El irbesartán presenta una farmacocinética lineal a lo largo de todo el rango de dosis terapéuticas. La vida media de eliminación terminal del irbesartán alcanzó un promedio de 11-15 horas. Las concentraciones de estado estable se alcanzan al cabo de 3 días. Después de la administración reiterada de dosis una vez al día se observa una acumulación plasmática limitada de irbesartán (<20%).

Metabolismo y eliminación

El irbesartán se metaboliza a través de la oxidación y conjugación glucurónida. Después de la administración por vía oral o intravenosa de irbesartán marcado con C¹⁴, más del 80% de la radiactividad plasmática circulante es atribuible al irbesartán sin modificar. El principal metabolito circulante es el conjugado glucurónico inactivo del irbesartán (aproximadamente 6%). Los restantes metabolitos oxidativos no se suman de manera apreciable a la actividad farmacológica del irbesartán.

El irbesartán y sus metabolitos se excretan tanto por la vía biliar como renal. Después de la administración por vía oral o intravenosa de irbesartán marcado con C¹⁴, cerca del 20% de la radiactividad se recupera en la orina y el resto en las heces en forma de irbesartán o glucurónico de irbesartán.

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

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

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

7 6 7



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 insignificante fijación a los componentes celulares de la sangre. El volumen de distribución promedio es de 53-93 litros. Los clearances plasmático y renal totales son del orden de 157-176 y 3-3,5 ml/min., respectivamente. No se observó acumulación de irbesartán de significación clínica con la administración de dosis reiteradas.

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

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 con pacientes hipertensos no se registraron diferencias en la vida media o en la acumulación atribuibles al género aunque se detectaron concentraciones plasmáticas de irbesartán levemente mayores en las pacientes de género femenino (11-44%). No se requiere ajustar la dosis en función del género.

Pacientes geriátricos

En pacientes geriátricos (edad 65-80 años), la vida media de eliminación del irbesartán no sufrió modificaciones de significación, pero los valores de ABC y $C_{m\acute{a}x}$ fueron aproximadamente un 20-50% mayores que los que se observaron en pacientes más jóvenes (edad 18-40 años). No se requiere ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada

Raza

En voluntarios sanos de raza negra, los valores de ABC correspondientes al irbesartán fueron aproximadamente un 25% mayores que los que se observaron en la población de raza blanca, aunque no

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

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

se registraron diferencias en los valores de $C_{\text{máx}}$.

7 4 7/01



Insuficiencia renal

La farmacocinética del 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 grave a menos que el paciente con insuficiencia renal también tenga depleción de volumen. (Ver **ADVERTENCIAS: Hipotensión en pacientes con depleción de volumen y de sal y POSOLOGÍA/ DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**)

Insuficiencia hepática

La farmacocinética del irbesartán después de la administración reiterada por vía oral no se vio significativamente modificada en los pacientes con cirrosis hepática de grado leve a moderado. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Interacciones medicamentosas

(Ver **PRECAUCIONES: Interacciones medicamentosas**).

Farmacodinamia

En personas sanas, dosis únicas de irbesartán de hasta 300 mg administradas por vía oral produjeron una inhibición dependiente de la dosis del efecto presor de las infusiones de angiotensina II. La inhibición fue completa (100%) 4 horas después de la administración de dosis orales de 150 mg ó 300 mg y se mantuvo una inhibición parcial durante 24 horas (60% y 40% a dosis de 300 mg y 150 mg, respectivamente).

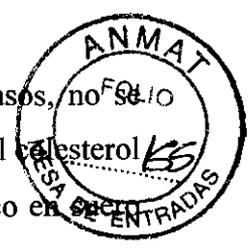
En pacientes hipertensos, la inhibición del receptor de la angiotensina II después de la administración crónica de irbesartán produce un incremento 1,5-2 veces mayor de la concentración plasmática de angiotensina II y un incremento 2-3 veces mayor de los niveles plasmáticos de renina. Las concentraciones plasmáticas de aldosterona generalmente decaen después de la administración de irbesartán aunque los niveles de potasio en suero no se ven significativamente afectados a las dosis recomendadas.

En pacientes hipertensos, las 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,

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

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

74701



o la fracción de filtración. En estudios de dosis múltiples realizados con pacientes hipertensos, no se observaron efectos clínicos de significación sobre la concentración de triglicéridos en ayunas, el colesterol total, el colesterol HDL o la glucosa en ayunas. No se observaron efectos sobre el ácido úrico en ayunas durante la administración crónica por vía oral así como tampoco efectos uricosúricos.

Estudios clínicos

Hipertensión

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

En los siete estudios sobre irbesartán como monoterapia se incluyó un total de 1.915 pacientes randomizados al grupo de irbesartán (1-900 mg) y 611 pacientes randomizados al grupo de placebo. Dosis de 150 y 300 mg de irbesartán administradas una vez al día permitieron obtener reducciones de significación estadística y clínica en la presión arterial sistólica y diastólica con efectos de depresión (24 horas después de administrar la dosis) al cabo de 6-12 semanas de tratamiento, en comparación con el placebo, de 8-10/5-6 y 8-12/5-8 mmHg, respectivamente. No se observó un incremento de los efectos con dosis superiores a 300 mg. En las Figuras 1 y 2 se observa la relación dosis-respuesta respecto de los efectos sobre la presión sistólica y diastólica.

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

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

57

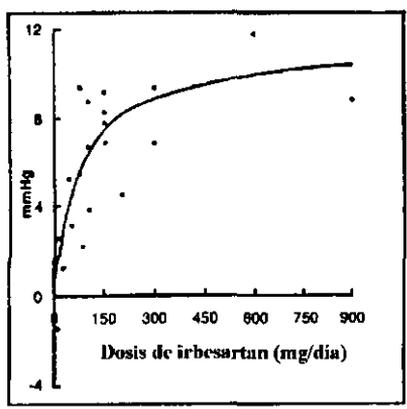


Fig. 1 Reducción sustraída del placebo en la PAS más baja; análisis integrado

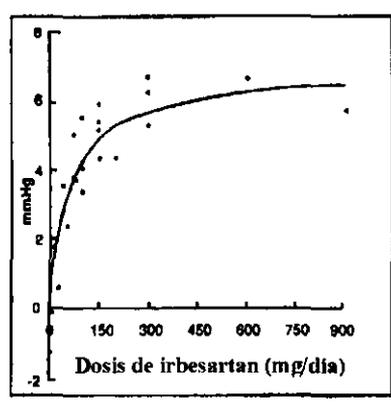


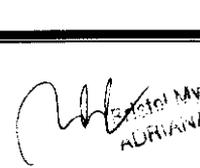
Fig. 2. Reducción sustraída del placebo en la PAD más baja; análisis integrado

La administración de dosis terapéuticas de irbesartán 1 vez al día provocó efectos pico a las 3-6 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 depresión-a-pico correspondiente a la respuesta sistólica y diastólica generalmente fue del 60-70%. En un estudio de monitoreo ambulatorio continuo de la presión arterial, dosis de 150 mg administradas una vez al día brindaron respuestas de depresión y medias en 24 horas similares a las que se observaron en los pacientes que recibieron la misma dosis total administrada 2 veces al día.

En los estudios controlados, la adición del irbesartán a dosis de hidroclorotiazida de 6,25; 12,5 o 25 mg produjeron reducciones de la presión arterial relacionadas con las dosis similares a las que se alcanzaron con la misma dosis de irbesartán como monoterapia. La HCTZ también tuvo un efecto aproximadamente aditivo.

Los subgrupos de pacientes en los que se analizaron la edad, el género y la raza demostraron que los hombres y las mujeres así los como pacientes mayores y menores de 65 años tuvieron en general una respuesta similar. El irbesartán resultó eficaz para reducir la presión arterial independientemente de la raza, aunque el efecto fue levemente menor en los pacientes de raza negra (en general se trata de una población con bajo nivel de renina).


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


 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
 Farmacéutica
 Director Técnico Page 8

7471



El efecto del irbesartán se comienza a observar después de administrar la primera dosis y se acerca al máximo efecto observado al cabo de 2 semanas. Al término de 8 semanas de exposición al fármaco, 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 el irbesartán en los estudios controlados.

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2

El Estudio de irbesartán en nefropatía diabética [*Irbesartan 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 (PAS >135 mmHg o PAD >85 mmHg) y nefropatía (creatinina sérica 1 a 3mg/dl en las mujeres o 1,2 a 3 mg/dl en los hombres y proteinuria \geq 900 mg/día). Se randomizó a los pacientes a los grupos de AVAPRO 75 mg, amlodipina 2,5 mg o el correspondiente placebo, administrados una vez al día. Se ajustaron las dosis de mantenimiento de la siguiente manera: AVAPRO 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 (\leq 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%; raza negra: 13,3%; hispanos: 4,8%). La presión arterial sistólica y diastólica media 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 AVAPRO, 142/76 mmHg con amlodipina y 145/79 mmHg con el placebo. En general, el 83% 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 compuesto (endpoint primario) fue el tiempo transcurrido hasta que se produjera uno de los siguientes eventos: duplicación de la creatinina sérica basal; nefropatía terminal (NT, definida

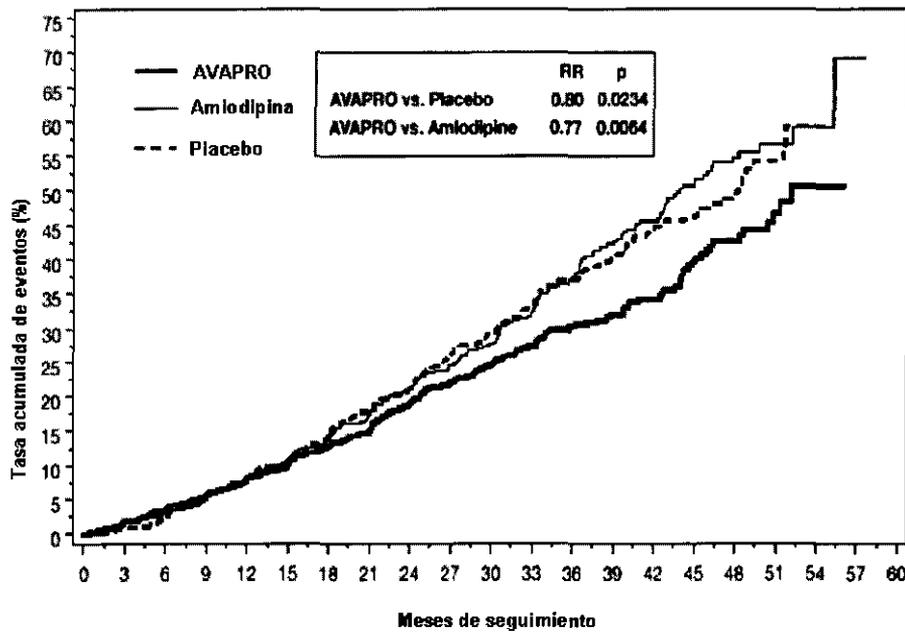
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELEN PONT
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico Page 9

como un nivel de creatinina sérica ≥ 6 mg/dl, diálisis o trasplante renal) o la muerte del paciente. El tratamiento con AVAPRO produjo una reducción del riesgo del 20% en comparación con el placebo (p=0,0234) (ver Figura 3 y Tabla 1). El tratamiento con AVAPRO también redujo la ocurrencia de una duplicación sostenida de la creatinina sérica como criterio de valoración independiente (33%), pero no tuvo un efecto significativo sólo sobre la NT ni efecto alguno sobre la mortalidad general (ver Tabla 1).



Figura 3. IDNT: Kaplan-Meier de las estimaciones del criterio de valoración primaria (Duplicación de la creatinina sérica, nefropatía terminal o mortalidad por todas las causas)



En la Tabla 1 se pueden observar los porcentajes de pacientes que experimentaron un evento durante el estudio.

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

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico Page 10

71871

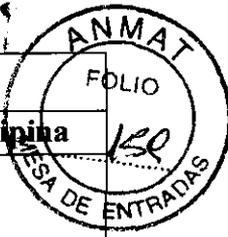


Tabla 1: IDNT: Componentes del criterio compuesto de valoración primaria

	AVAPRO N=579 (%)	Comparación con el placebo			Comparación con la amlodipina		
		Placebo N=569 (%)	Relación de riesgos	IC del 95%	Amlo- dipina N=56 7 (%)	Relación de riesgos	IC del 95%
Criterio compuesto de valoración primaria	32,6	39	0,80	0,66-0,97 (p=0,0234)	41,1	0,77	0,63-0,93
Discriminación por el primer evento que contribuyó al criterio de valoración primaria							
Creatinina 2x	14,2	19,5	--	--	22,8	--	--
NT	7,4	8,3	--	--	8,8	--	--
Muerte	11,1	11,2	--	--	9,5	--	--
Incidencia de todos los eventos a lo largo del período total de seguimiento							
Creatinina 2x	16,9	23,7	0,67	0,52-0,87	25,4	0,63	0,49-0,81
NT	14,2	17,8	0,77	0,57-1,03	18,3	0,77	0,57-1,03
Muerte	15,0	16,3	0,92	0,69-1,23	14,6	1,04	0,77-1,40

El criterio de valoración secundaria del estudio fue un criterio compuesto integrado por la mortalidad y la morbilidad cardiovascular (infarto de miocardio, hospitalización a causa de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular con déficit neurológico permanente, amputación). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento respecto de estos criterios de valoración. En comparación con el placebo, AVAPRO redujo significativamente la proteinuria en un 27% aproximadamente, un efecto que fue evidente dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. AVAPRO redujo significativamente la tasa de pérdida de la función renal (velocidad de filtración glomerular), medida por la recíproca de la concentración de creatinina sérica, en un 18,2%.

En la Tabla 2 se presentan los resultados de los subgrupos demográficos. Los análisis de subgrupos son difíciles de interpretar y se desconoce si estas observaciones representan diferencias reales o efectos aleatorios. Para el criterio de valoración primaria, los efectos favorables de AVAPRO se observaron en

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

Adriana P. Pugliarello Calvo
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
 Farmacéutica
 Director Técnico Page 11

7 4 701

los pacientes que también tomaban otros antihipertensivos (no estuvieron permitidos los antagonistas de los receptores de angiotensina II, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ni los bloqueantes de los canales del calcio), hipoglucemiantes orales y agentes hipolipemiantes.



Tabla 2: IDNT: Resultado primario de la eficacia dentro de los subgrupos

Factores basales	AVAPRO N=579 (%)	Comparación con el placebo		
		Placebo N=569 (%)	Relación de riesgos	IC del 95%
Género				
Masculino	27,5	36,7	0,68	0,53-0,88
Femenino	42,3	44,6	0,98	0,72-1,34
Raza				
Blanca	29,5	37,3	0,75	0,60-0,95
No blanca	42,6	43,5	0,95	0,67-1,34
Edad (años)				
< 65	31,8	39,9	0,77	0,62-0,97
≥ 65	35,1	36,8	0,88	0,61-1,29

CONTRAINDICACIONES

AVAPRO está contraindicado en los pacientes hipersensibles a algún componente del producto.

ADVERTENCIAS

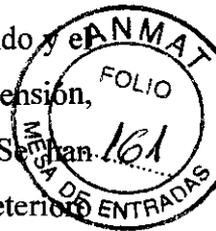
Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal

Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal si se los administra a mujeres embarazadas. En la literatura mundial se han informado varias docenas de casos en pacientes que tomaban inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Ni bien se detecte el embarazo se deberá suspender la administración de AVAPRO lo antes posible.

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

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

7471



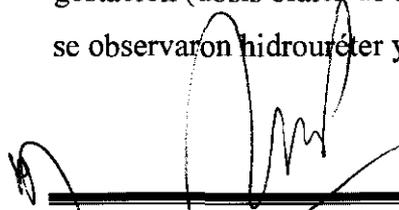
El uso de fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se ha asociado a lesiones fetales y neonatales, incluso hipotensión, hipoplasia craneana neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte. Se ha informado asimismo casos de oligohidramnios que presuntamente fueron la consecuencia de un deterioro de las funciones renales del feto; la oligohidramnios en este contexto se ha asociado con contracturas de las extremidades del feto, deformación craneofacial y desarrollo pulmonar hipoplásico. También se han informado casos de nacimientos prematuros, retardo del crecimiento intrauterino y conductos arteriales abiertos, aunque no se ha determinado con claridad si estos hechos se debieron a la exposición al fármaco. Estos efectos adversos no parecen ser el resultado de la exposición intrauterina al fármaco cuando ésta se ha limitado al primer trimestre.

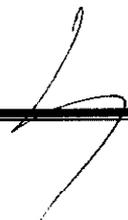
Se deberá brindar información sobre estos hechos a las madres cuyos embriones y fetos se encuentren expuestos a un antagonista del receptor de la angiotensina II únicamente durante el primer trimestre. No obstante, ni bien se detecte el embarazo los médicos deberán encargarse de que la paciente suspenda el uso de AVAPRO lo antes posible.

Es raro (probablemente con una frecuencia menor que uno en mil embarazos) no encontrar una alternativa a un fármaco que actúe sobre el sistema renina-angiotensina. En estos casos aislados, se deberán evaluar los potenciales peligros para el feto y practicar ecografías periódicas para evaluar el medio intraamniótico. En caso de que se detecte oligohidramnios, se deberá suspender la administración de AVAPRO a menos que el tratamiento tenga por objeto salvar la vida de la madre. Una prueba de contracción estresante (PCE), una prueba no estresante (PNE) o un análisis de perfil biofísico (APB) pueden ser de utilidad, según la semana de embarazo. No obstante, tanto las pacientes como los médicos deben saber que oligohidramnios puede llegar a manifestarse después de que el feto ya ha sufrido una lesión irreversible.

Los niños con antecedentes de exposición intrauterina a un antagonista del receptor de la angiotensina II deben ser seguidos de cerca para determinar la presencia de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. Si se detecta oliguria, se deberá implementar un tratamiento de soporte para mantener la presión arterial y la perfusión renal. Puede ser necesario implementar una transfusión sanguínea o diálisis como medio para revertir la hipotensión y/o compensar el deterioro de la función renal.

En ratas preñadas, un tratamiento con irbesartán administrado desde el día 0 hasta el día 20 de la gestación (dosis orales de 50, 180 y 650 mg/kg/día) aumentó la incidencia de cavitación de la pelvis renal, se observaron hidroureter y/o ausencia de las papilas renales en los fetos con dosis ≥ 50 mg/kg/día


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



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

(aproximadamente equivalente a la máxima dosis recomendada para seres humanos (MDRH) mg/kg/día, en base a la superficie corporal). Con dosis ≥ 180 mg/kg/día (aproximadamente 1,5 veces la MDRH en base a la superficie corporal) se observó edema subcutáneo en los fetos. Como estas anomalías no se observaron en las ratas en las cuales la exposición a irbesartán (dosis orales de 50, 150 mg/kg/día) se limitó a los días 6-15 de la gestación, parecen ser el reflejo de un efecto gestacional tardío del fármaco. En conejas preñadas, dosis orales de 30 mg de irbesartán/kg/día se asociaron a mortalidad materna y aborto. Las hembras sobrevivientes que recibieron esta dosis (alrededor de 1,5 veces la MDRH en base a la superficie corporal) tuvieron un leve incremento 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 sal

Raramente se observó una reducción excesiva de la presión arterial ($<0,1\%$) en pacientes con hipertensión no complicada. El inicio del tratamiento antihipertensivo puede provocar hipotensión sintomática en los pacientes con depleción intravascular del volumen o de sodio, por ej.: en los pacientes tratados intensivamente con diuréticos o en pacientes sometidos a diálisis. Dicha depleción del volumen debe corregirse antes de la administración de AVAPRO o bien debe iniciarse el tratamiento con una dosis inicial baja (ver **POSOLOGÍA/ DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Si se observa hipotensión, el paciente deberá ser colocado en posición supina y, de ser necesario, se deberá administrar una infusión intravenosa de solución salina normal. Una respuesta hipotensiva 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 verse 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

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

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

7471

insuficiencia cardíaca congestiva grave) el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se ha asociado a oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) a insuficiencia renal aguda y/o muerte. Es de esperar que AVAPRO se comporte de manera similar.

En estudios sobre inhibidores de la ECA realizados con pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han informado incrementos en la creatinina sérica o en el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Se desconocen usos de AVAPRO en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, pero debe preverse un efecto similar.



Información para pacientes

Embarazo

Las pacientes de género femenino en edad fértil deben ser informadas acerca de las consecuencias de la exposición durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo a los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina y se les deberá decir que dichas consecuencias no se observan cuando la exposición al fármaco se limita al primer trimestre de la gestación. Se deberá solicitar a dichas pacientes que informen a su médico de inmediato si se quedan embarazadas.

Interacciones medicamentosas

No se han detectado interacciones farmacocinéticas (o farmacodinámicas) de significación entre los fármacos en los estudios de interacción realizados con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina y nifedipina. Los estudios *in vitro* indican una significativa inhibición de la formación de metabolitos oxidados del irbesartán con los sustratos/inhibidores del citocromo CYP 2C9 conocidos, sulfenazol, tolbutamida y nifedipina. Sin embargo, en los estudios clínicos, las consecuencias de la administración del irbesartán en forma concomitante sobre la farmacodinamia de la warfarina fueron insignificantes. En base a los datos obtenidos *in vitro* no es de esperar una interacción con los fármacos cuyo metabolismo depende de las isoenzimas del citocromo P450 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1 o 3A4.

En otros estudios independientes realizados con pacientes que recibían dosis de mantenimiento de warfarina, hidroclorotiazida o digoxina, la administración de irbesartán durante 7 días no tuvo efectos sobre la farmacodinamia de la warfarina (tiempo de la protrombina) o sobre la farmacocinética de la digoxina. La farmacocinética del irbesartán no se vio afectada por la administración concomitante de nifedipina o hidroclorotiazida.

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

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico
Page 15

Según la experiencia recogida con el uso de otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio puede conducir a un aumento del potasio sérico.

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

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

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se observaron evidencias de carcinogenicidad cuando se administró irbesartán en dosis de hasta 500/1000 mg/kg/día (machos/hembras, respectivamente) a ratas y en dosis de 1000 mg/kg/día en ratones durante un máximo de dos años. En las ratas macho y hembra, la dosis de 500 mg/kg/día arrojó una exposición sistémica promedio al irbesartán ($ABC_{0-24\text{ h}}$, ligado más no ligado) cerca de 3 y 11 veces, respectivamente, la exposición sistémica promedio en seres humanos que recibieron la máxima dosis recomendada (MDR) de 300 mg de irbesartán/día, mientras que la administración de 1000 mg/kg/día (administrados sólo a las hembras) arrojó una exposición sistémica promedio cerca de 21 veces la informada en seres humanos con la MDR. En los ratones macho y hembra, la administración de 1000 mg/kg/día arrojó una exposición al irbesartán cerca de 3 y 5 veces, respectivamente, la exposición humana con la dosis de 300 mg/día.

El irbesartán no fue mutagénico en una batería de pruebas *in vitro* (prueba microbiana de Ames, prueba de reparación del ADN de hepatocitos de rata, ensayo de mutación genética directa de células de mamíferos V79). El irbesartán tuvo resultados negativos en las pruebas de inducción de aberraciones cromosómicas (*in vitro* - ensayo de linfocitos humanos; *in vivo* - estudio de micronúcleo de ratones).

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

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

7471



EL irbesartán no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o el apareamiento de las ratas macho o hembra con dosis orales ≤ 650 mg/kg/día, la máxima dosis que arroja una exposición sistémica al irbesartán (ABC₀₋₂₄ hs, ligado más no ligado) cerca de 5 veces la exposición en seres humanos que reciben la máxima dosis recomendada de 300 mg/día.

Embarazo

Categorías C (primer trimestre) y D (segundo y tercer trimestre) (Ver ADVERTENCIAS, Morbilidad y Mortalidad fetal/neonatal)

Lactancia

Se desconoce si el irbesartán se excreta en la leche materna, pero el irbesartán o algún metabolito de éste se excretan en concentraciones reducidas en la leche de las ratas en período de lactancia. Debido a los potenciales efectos adversos que podría provocar al lactante, se deberá decidir suspender la lactancia o bien la administración del fármaco, siempre teniendo como base la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

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. No se ha estudiado el uso de AVAPRO en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Uso geriátrico

De los 4925 pacientes que recibieron AVAPRO (irbesartán) en estudios clínicos controlados sobre hipertensión, 911 pacientes (18,5%) tenían 65 años de edad o más, mientras que 150 pacientes (3,0%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia o a la seguridad del fármaco entre este grupo de pacientes y los pacientes más jóvenes, aunque no puede descartarse la posibilidad de que algunos pacientes de edad avanzada sean más sensibles. (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Farmacocinética, Poblaciones especiales y Estudios clínicos**)

REACCIONES ADVERSAS

Hipertensión

Se ha evaluado la seguridad de AVAPRO en más de 4300 con hipertensión y en cerca de 5000 pacientes

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

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

7471



en general. Esta experiencia incluye a 1303 pacientes tratados durante más de 6 meses y 407 pacientes tratados durante un año o más. El tratamiento con AVAPRO fue bien tolerado, y la incidencia de eventos adversos fue similar a la que se observó con el placebo. Los eventos en general fueron leves y transitorios y no guardaron relación con la dosis de AVAPRO.

En los ensayos clínicos controlados con placebo sólo fue necesario suspender el tratamiento a causa de los eventos clínicos adversos en el 3,3% de los pacientes tratados con AVAPRO y en el 4,5% de los pacientes que recibieron el placebo.

En estos ensayos clínicos controlados con placebo, los eventos adversos que se informaron como mínimo en el 1% de los pacientes tratados con AVAPRO (n=1965) y con una incidencia mayor en comparación con el 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% y 2%), dispepsia/acidez (2% y 1%) y fatiga (4% y 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 de placebo: dolor abdominal, ansiedad/nerviosismo, dolor de pecho, mareos, edema, cefalea, gripe, dolor musculoesquelético, faringitis, náuseas/vómitos, rash, rinitis, trastornos de los senos nasales, taquicardia, e infecciones urinarias.

El irbesartán no estuvo asociado a un aumento de la incidencia de tos seca, como típicamente sucede con los inhibidores de la ECA. En los estudios controlados con placebo, la incidencia de tos fue del 2,8% y del 2,7% en los pacientes tratados con el irbesartán y con el placebo, respectivamente.

La incidencia de hipotensión o hipotensión ortostática fue baja entre los pacientes tratados con el irbesartán (0,4%), no estuvo relacionada con la dosis y fue similar a la que se observó entre los pacientes que recibieron el placebo (0,2%). Se informaron mareos, síncope y vértigo con igual frecuencia o con una frecuencia menor en los pacientes tratados con el irbesartán en comparación con los que recibieron el placebo.

Además, se registraron los siguientes eventos potencialmente importantes en menos del 1% de los 1965 pacientes y al menos en 5 pacientes (0,3%) tratados con el irbesartán en los estudios clínicos y los eventos clínicamente significativos menos frecuentes (clasificados por sistema). No se puede determinar si estos eventos tuvieron una relación causal con el irbesartán:

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

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

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico Page 18

71



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 libido, 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, respiración asmática.

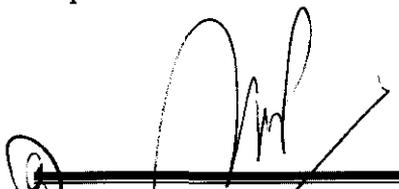
Sentidos especiales: trastornos de la visión, trastornos de la audición, infección de oídos, dolor de oídos, conjuntivitis, otros trastornos oculares, anomalías de los párpados y anomalías de los oídos.

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2

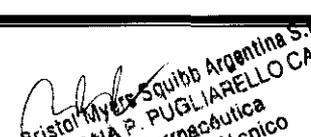
En los estudios clínicos realizados con pacientes con hipertensión y nefropatía diabética tipo 2, las experiencias adversas observadas con el fármaco fueron similares a las registradas en los pacientes con hipertensión, con excepción del aumento de la incidencia de síntomas ortostáticos (mareos, mareo ortostático e hipotensión ortostática) que se observaron en el IDNT (proteinuria ≥ 900 mg/día y niveles de creatinina sérica de 1-3 mg/dl). En este estudio, los síntomas ortostáticos fueron más frecuentes en el grupo tratado con AVAPRO (mareos 10,2%, mareo ortostático 5,4%, hipotensión ortostática 5,4%) que en el grupo de placebo (mareos 6%, mareo ortostático 2,7%, hipotensión ortostática 3,2%).

Experiencia durante la comercialización

Durante el uso de AVAPRO posterior a su aprobación, se identificaron las siguientes reacciones adversas. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. La decisión de incluir estas reacciones en el rótulo del producto generalmente se


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




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



basan en uno o varios de los siguientes factores: (1) la gravedad de la reacción, (2) la frecuencia de los informes, o (3) el grado de importancia de la conexión causal con AVAPRO.

Raramente 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 y hepatitis. Raramente se ha informado hiperpotasemia.

Se ha detectado deterioro de la función renal, incluidos casos de insuficiencia renal en pacientes de riesgo.

Se han informado casos poco frecuentes de 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, en pocas ocasiones se detectaron diferencias de significación clínica en los análisis de laboratorio relacionadas con la administración de AVAPRO.

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 AVAPRO 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 AVAPRO y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se informaron casos de neutropenia (<1000 células/mm³) con una frecuencia similar entre los pacientes tratados con AVAPRO (0,3%) y los pacientes que recibieron el placebo (0,5%).

Nefropatía en los pacientes con diabetes tipo 2

Hiperpotasemia: en el IDNT (proteinuria ≥ 900 mg/día y niveles de creatinina sérica de 1 a 3 mg/dl), el porcentaje de pacientes con hiperpotasemia (>6 mEq/l) fue del 18,6% en el grupo de AVAPRO y del 6% en el grupo de placebo. El retiro del tratamiento a causa de la hiperpotasemia fue del 2,1% en el grupo de AVAPRO y del 0,4% en el grupo de placebo.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARIELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico
página 20

7471



deberían ser hipotensión y taquicardia; la sobredosificación también puede provocar bradicardia, irbesartán no se elimina por medio de la hemodiálisis.

En el tratamiento de la sobredosis se debe tener en cuenta la posible interacción entre múltiples fármacos, las interacciones medicamentosas y las cinéticas inusuales de cada fármaco en el paciente.

No se dispone fácilmente de análisis de laboratorio para determinar los niveles séricos de irbesartán y dichos resultados en algunos casos no tienen una clara función en el tratamiento de la sobredosificación de irbesartán.

Los estudios de toxicidad oral aguda provocada por el 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/m², respectivamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

POSOLOGÍA/ DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

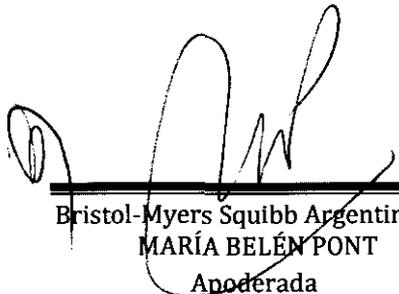
AVAPRO puede administrarse con otros agentes antihipertensivos, independientemente de las comidas.

Hipertensión

La dosis inicial recomendada de AVAPRO (irbesartán) es de 150 mg una vez al día. En los pacientes que requieran una mayor reducción de la presión arterial la dosis deberá aumentarse a 300 mg una vez al día.

Se puede agregar una dosis baja de un diurético si no se logra controlar la presión arterial sólo con AVAPRO. La hidroclorotiazida demostró tener un efecto aditivo (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Estudios clínicos**). Los pacientes que no respondan a la dosis máxima de 300 mg una vez al día probablemente no tengan 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 los pacientes con deterioro de la función hepática o deterioro leve a grave de la función renal.


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



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico Page 21

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 AVAPRO en la nefropatía diabética (ver FARMACOLOGÍA

CLÍNICA: Estudios clínicos).

7471



Pacientes con depleción de volumen y de sal

Se recomienda administrar una dosis inicial menor de AVAPRO (75 mg) a los pacientes con depleción del volumen intravascular o de sal (por ej.: pacientes que reciben tratamiento intensivo con diuréticos o en hemodiálisis) (ver **ADVERTENCIAS: Hipotensión en pacientes con depleción de volumen o de sal).**

PRESENTACIÓN

Envases 150mg conteniendo 28 comprimidos.

Envases 300mg conteniendo 28 comprimidos.

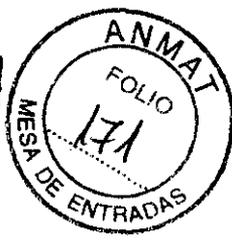
CONSERVACIÓN:

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

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

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

7471



VENTA BAJO RECETA – INDUSTRIA MEXICANA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 46.697

Elaborado en: 1 Rue de la vierge, Ambarès et Lagrave, 33 565 CARBON BLANC cedex, FRANCE
Envasado en : Calzada de Tlalpan N° 2996, Col. Ejido de Santa Ursula, Coapa, Delegación Coyoacan, México, D.F. CP 04870
Tel.: 0800 666 1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

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

SALVO INDICACIÓN EXPRESA DEL MÉDICO NO DEBERIA UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

PUEDE CONSTITUIR UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

1192328A5
1192327A5

Revisado en julio de 2011



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



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