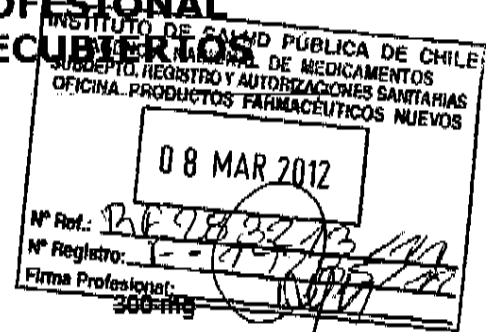


Ref.: 283213/11

Reg. I.S.P. N° F-19285/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS



APROVASC®

Irbesartan / besilato de amlodipino

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Irbesartan	150 mg	150 mg	300 mg	
Besilato de amlodipino equivalente a amlodipino	5 mg	10 mg	5 mg	10 mg

Excipientes csp: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, dióxido de titanio, polietilenglicol

300/5 mg además contiene óxido de fierro amarillo

150/10 mg además contiene óxido de fierro rojo

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

APROVASC® está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial, en pacientes adultos, cuya presión arterial no es adecuadamente controlada con irbesartan o amlodipino en monoterapia.

DOSIS y ADMINISTRACIÓN

La dosis usual, inicial y de mantenimiento de APROVASC® es de una comprimido una vez al día. Se puede administrar con o sin los alimentos.

APROVASC® debe administrarse en pacientes cuya presión arterial no esté controlada en forma adecuada en la monoterapia con irbesartan o amlodipino o para la continuación del tratamiento para pacientes que reciben irbesartan y amlodipino como comprimidos separados. La dosis debe individualizarse basándose en la respuesta a la terapia con componentes individuales y la respuesta antihipertensiva requerida. ~~La dosis máxima recomendada de APROVASC® es 300 mg/10 mg al día.~~

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia de APROVASC® no ha sido establecida en esta población.

Ancianos y pacientes con deterioro renal: en general no es necesario reducir la dosificación en los ancianos ni en los pacientes con deterioro de la función renal (independiente del grado).

Pacientes con deterioro de la función hepática: Debido a la presencia de amlodipino, APROVASC® debe ser administrado con precaución (ver sección Precauciones).

CONTRAINDICACIONES:

Debido a la presencia tanto de irbesartan, como de amlodipino, APROVASC® está contraindicado en:

- hipersensibilidad tanto a las sustancias activas o a cualquier componente de la formulación.
- hipersensibilidad a las dihidropiridinas.
- shock cardiogénico, estenosis aórtica clínicamente significativa, angina inestable (excluyendo angina de Prinzmetal).
- Embarazo y lactancia (ver secciones Advertencias y Embarazo y Lactancia).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: 283213/11

Reg. I.S.P. N° F-19285/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

ADVERTENCIAS:

Hipotensión; pacientes con depleción de volumen: Irbesartan raramente se ha asociado con hipotensión en los pacientes hipertensos que no tienen otra comorbilidad. Es posible que ocurra hipotensión sintomática, tal como sucede con los inhibidores de la ECA, en los pacientes con depleción de sodio/volumen y en aquellos bajo tratamiento intensivo con diuréticos y/o con restricción de sal o en hemodiálisis. La depleción de volumen y/o sodio debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con APROVASC® o considerar el inicio del tratamiento con la dosis más baja posible.

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal: No obstante que no se tiene experiencia con irbesartan en mujeres embarazadas, se ha reportado que la exposición *in útero* a los inhibidores de la ECA administrados a mujeres embarazadas, durante el segundo y tercer trimestres, causa lesiones y muerte del feto. Por lo tanto, al igual que cualquier otro fármaco que actúa directamente sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, APROVASC® no debe administrarse durante el embarazo. Cuando el embarazo se detecta durante el tratamiento, APROVASC® debe suspenderse tan pronto como sea posible.

Pacientes con insuficiencia cardíaca: En un estudio de largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca clase NYHA III y IV de etiología no isquémica, el uso de amlodipino se asoció con un aumento en los reportes de edema pulmonar a pesar de que no hubo ninguna diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca cuando se comparó con el placebo (ver sección Farmacodinamia).

Daño hepático: Como sucede con otros antagonistas de calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con función hepática alterada y no se han establecido recomendaciones de dosis en ellos. Por lo tanto, debe administrarse APROVASC® con precaución en estos pacientes.

Crisis Hipertensivas: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de APROVASC® en el tratamiento de crisis hipertensivas.

PRECAUCIONES

Generales:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona se pueden esperar cambios en la función renal de los individuos susceptibles. En los pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej.: pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal de uno o de ambos riñones o pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con otros fármacos que afecten este sistema se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. No se puede excluir la posibilidad de que ocurra un efecto similar con el uso de un antagonista de los receptores de angiotensina II, incluyendo irbesartan.

INTERACCIONES

Para la combinación irbesartan y amlodipino: Basándose en un estudio farmacocinético donde se administraron irbesartan y amlodipino solos o en combinación, no existe ninguna interacción farmacocinética entre el irbesartan y amlodipino.

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con APROVASC® y otros fármacos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Irbesartan:**

Con base en la información *in vitro*, no es de esperarse que ocurran interacciones con fármacos cuyo metabolismo es dependiente de las isoenzimas del citocromo P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 ó CYP3A4.

Irbesartan es metabolizado principalmente por CYP2C9; sin embargo, durante los estudios clínicos de interacciones no se observaron interacciones significativas cuando se administró irbesartan en forma concomitante con warfarina (un medicamento metabolizado por CYP2C9).

Irbesartan no afecta la farmacocinética de la simvastatina (metabolizada por CYP3A4) o digoxina (sustrato de la P-glicoproteína transportadora de eflujo).

La farmacocinética de irbesartan no se afecta por la administración concomitante de nifedipino o de hidroclorotiazida

Con base en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina, la administración de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio puede causar incremento del potasio sérico.

Cuando se administra concomitadamente litio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se han descrito incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y efectos tóxicos. Muy raramente se han descrito efectos similares con irbesartan. Por lo tanto esta combinación no está recomendada. Si la combinación fuera necesaria, se recomienda realizar un control riguroso de los niveles séricos de litio.

Amlodipino:

Amlodipino ha sido administrado con seguridad concomitadamente con diuréticos tiazídicos, bloqueadores alfa y beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de acción prolongada, trinitrato de glicerilo sublingual, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Datos obtenidos de estudios *in vitro* con plasma humano, demuestran que amlodipino no tiene efecto sobre la unión a las proteínas con los medicamentos estudiados: digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina.

- Cimetidina: La co-administración de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética de amlodipino.
- Jugo de pomelo: La administración simultánea de 240 mL de jugo de pomelo con una dosis única oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de amlodipino.
- Sildenafil: Cuando amlodipino y sildenafil fueron usados en combinación, cada agente independientemente ejerció su propio efecto reductor de la presión sanguínea.
- Atorvastatina: La administración simultánea de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina resultó sin ningún cambio significativo en el estado estacionario de los parámetros farmacocinéticos de atorvastatina.
- Digoxina: La administración simultánea de amlodipino con digoxina no modificó las concentraciones séricas de digoxina o su depuración renal en voluntarios sanos.
- Warfarina: La administración simultánea de amlodipino no modificó significativamente el efecto de warfarina sobre el tiempo de protombina.
- Ciclosporina: Estudios de farmacocinética con ciclosporina, han demostrado que amlodipino no modifica significativamente la farmacocinética de ésta.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: 283213/11

Reg. I.S.P. N° F-19285/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. APROVASC® está contraindicado durante el embarazo. APROVASC® no debe administrarse en mujeres con riesgo potencial de embarazo a menos que estén usando medidas anticonceptivas efectivas. Si el embarazo se presenta durante el tratamiento con APROVASC®, éste deberá suspenderse tan pronto como sea posible (ver sección Contraindicaciones y Advertencias).

Lactancia:

APROVASC® está contraindicado en la lactancia (ver sección Contraindicaciones).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se ha estudiado el efecto de APROVASC® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero, atendiendo a sus propiedades farmacodinámicas, de irbesartan y amlodipino es improbable que alteren esta capacidad. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que, ocasionalmente, durante el tratamiento de la hipertensión pueden aparecer mareos o fatiga.

REACCIONES ADVERSAS:

Debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones variables amplias, el grado de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no puede ser directamente comparado a estudios clínicos con otros medicamentos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Irbesartan

La seguridad de irbesartan ha sido evaluada en estudios clínicos en aproximadamente 5000 sujetos, incluidos 1300 pacientes hipertensos tratados durante 6 meses y más de 400 pacientes tratados durante un año o más. Por lo general, los eventos adversos en los pacientes que recibieron irbesartan fueron leves y transitorios y no tuvieron relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no estuvo relacionada con la edad, el género o la raza.

En estudios clínicos controlados con placebo, que incluyeron 1965 pacientes tratados con irbesartan (duración usual del tratamiento de 1 a 3 meses), la discontinuación del tratamiento a causa de algún evento adverso clínico o de laboratorio, fue de 3,3% para los pacientes tratados con irbesartan y de 4,5% para los pacientes tratados con placebo ($p = 0.029$).

Los eventos adversos que han sido reportados en estudios clínicos o post comercialización con irbesartan están categorizados más abajo de acuerdo al sistema orgánico y a la frecuencia (ver tabla 1).

Se utilizó la siguiente definición de frecuencias de aparición de eventos adversos:

Muy común: ($\geq 10\%$); común: (≥ 1 y $<10\%$); poco común: ($\geq 0,1$ y $< 1\%$); raro: ($\geq 0,01$ y $< 0,1\%$); muy raro: ($< 0,01\%$), no conocidos: sin datos disponibles sobre su incidencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 1 eventos adversos reportados en estudios clínicos o post comercialización con irbesartan

	Común(a)	Poco común(b)	No conocidos
Trastornos del sistema inmune			Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y la nutricionales			Hiperkalemia
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Mareo ortostático	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos	
Trastornos gastrointestinales	Náusea/vómito	Diarrea, dispepsia /acidez estomacal	
Trastornos hepato biliares			Ictericia, pruebas de función hepática elevadas, hepatitis
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			Angioedema, urticaria
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo			Mialgia
Trastornos renales y urinarios			Alteración en la función renal incluyendo casos aislados de insuficiencia renal en pacientes en riesgo
Trastornos del sistema reproductor y mama		Disfunción sexual	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga, edema	Dolor torácico	Astenia

a Incluye todos los eventos adversos, probable o posiblemente relacionados, o de relación indefinida con la terapia, cualquiera que sea su incidencia en los pacientes tratados con placebo

b Incluye todos los eventos adversos, probable o posiblemente relacionados, o de relación indefinida con la terapia, ocurriendo con una frecuencia de 0.5% a <1% y en una incidencia similar o ligeramente mayor en los pacientes tratados con irbesartan en comparación con los pacientes tratados con placebo (ninguna de ellas fue significativamente diferente en términos estadísticos entre los 2 grupos de tratamiento)

Para amlodipino:

Los eventos adversos que han sido reportados en estudios clínicos con amlodipino están catalogados abajo de acuerdo al sistema orgánico y a la frecuencia(ver tabla 2).

Se utilizó la siguiente definición de frecuencias de aparición de eventos adversos:

Muy común: ($\geq 10\%$); común: (≥ 1 y $<10\%$); poco común: ($\geq 0,1$ y $< 1\%$); raro: ($\geq 0,01$ y $< 0,1\%$); muy raro: ($< 0,01\%$), no conocidos: sin datos disponibles sobre su incidencia

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: 283213/11

Reg. I.S.P. N° F-19285/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tabla 2 eventos adversos reportados en estudios clínicos con amlodipino

	Común	Poco común	Muy raro
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático			Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune			Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hiperglicemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, cambios en el estado de ánimo	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Hipoestesia, parestesia, temblor, distorsión en la percepción del sabor, desmayo.	Neuropatía periférica
Trastornos de la vista		Alteraciones visuales	
Trastornos del oído y laberinto		Tinnitus	
Trastornos cardíacos	Palpitaciones		Infarto agudo del miocardio, arritmia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular
Trastornos vasculares	Enrojecimiento facial	Hipotensión	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, rinitis	Tos
Trastornos gastrointestinales	Náusea, dolor abdominal	Dispepsia, vómito, alteración en el tránsito intestinal, boca seca	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas (con patrón colestásico)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Urticaria, prurito, púrpura, aumento en la sudoración, decoloración de la piel, alopecia	Angioedema, eritema multiforme, urticaria
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia, calambres musculares, mialgia, lumbalgia	
Trastornos renales y urinarios		Polluria, alteraciones de la micción, nicturia	
Trastornos del aparato reproductor y mama		Impotencia, ginecomastia	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

	Común	Poco común	Muy raro
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga, edema	Dolor torácico, astenia, malestar general, dolor inespecífico	
Investigaciones		aumento de peso, disminución de peso	

En los estudios clínicos comparando la dosis fija irbesartan/amlodipino con irbesartan o amlodipino en monoterapia, los tipos e incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento posiblemente relacionados al tratamiento de estudio fueron similares a los observados en los primeros informes de estudios clínicos en monoterapia y post comercialización. (ver tabla 3)

Se utilizó la siguiente definición de frecuencias de aparición de eventos adversos:

Muy común: ($\geq 10\%$); común: (≥ 1 y $<10\%$); poco común: ($\geq 0,1$ y $< 1\%$); raro: ($\geq 0,01$ y $< 0,1\%$); muy raro: ($< 0,01\%$), no conocidos: sin datos disponibles sobre su incidencia.

**Tabla 3: eventos adversos reportados considerados posiblemente relacionados con la droga en estudio
Irbesartan/ Amlodipino Estudios Clínicos (I-ADD, I-COMBINE e I-COMBO)**

	Común	Poco común
Irbesartan monoterapia		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga
Trastornos del oído y laberinto	Vértigo	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	cefalea
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal alto, náusea, trastorno de la lengua	diarrea
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		alopecia
Heridas, envenenamiento y complicaciones de procedimiento		caída
Amlodipino monoterapia		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema periférico	Edema, edema facial
Trastornos del oído y laberinto		vértigo
Trastornos gastrointestinales	glosodinia	

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: 283213/11

Reg. I.S.P. N° F-19285/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Trastornos del sistema nervioso	Mareo	cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Dermatitis de contacto	
Trastornos vasculares	Bochornos	Enrojecimiento facial
Irbesartan/amlodipino combinación a dosis fija		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema periférico, edema	astenia
Trastornos del oído y laberinto		vértigo
Trastornos cardíacos	palpitaciones	Bradicardia sinusal
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	parestesia
Trastornos del aparato reproductor y mama		Disfunción eréctil
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Edema gingival	Nausea, dolor abdominal superior, constipación
Trastornos renales y urinarios	proteinuria	Azotemia, hipercreatininemia
Trastornos del metabolismo y la nutrición		hiperkalemia
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo		rigidez articular, artralgia, mialgia

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

No se presentaron cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio en estudios clínicos controlados con irbesartan en pacientes hipertensos.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Signos y síntomas La experiencia con adultos expuestos a dosis hasta de 900 mg/día de irbesartan por 8 semanas no reveló toxicidad. No se dispone de información específica acerca del tratamiento de la sobre dosificación con irbesartan. La información disponible de la sobredosis de amlodipino sugiere que pudiera resultar en una vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. La marcada y probablemente prolongada hipotensión sistémica y el shock con resultado fatal han sido reportados.

Tratamiento

Se debe hacer un monitoreo estrecho del paciente y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

Las medidas sugeridas incluyen lavado gástrico. La administración de carbón activado a individuos sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino 10 mg ha demostrado una disminución significativa de la absorción de amlodipino.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Como amlodipino esta altamente unido a proteínas e irbesartan no se remueve del organismo con la hemodiálisis, la hemodiálisis no parece brindar ningún beneficio.

Si la sobredosis masiva se presenta, inicie monitoreo cardiorespiratorio activo. La medición frecuente de la presión arterial es esencial. La hipotensión clínicamente significativa debido a sobredosis de amlodipino necesita un soporte cardiovascular activo incluyendo elevación de extremidades y vigilancia del volumen circulante y el gasto urinario. Un vasoconstrictor puede ayudar a restaurar el tono vascular y la presión sanguínea, cuando no exista contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso podría ser de beneficio para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:**Irbesartan y amlodipino**

Las propiedades farmacodinámicas de cada fármaco, irbesartan y amlodipino, proporcionan una adición de efectos antihipertensivos cuando se administran en combinación contra el efecto observado con ambos componentes por separado. Tanto el bloqueador del receptor de AT1, como el antagonista de los canales de calcio disminuyen la presión arterial reduciendo la resistencia periférica, pero el bloqueo del flujo de calcio y la reducción de la vasoconstricción por la angiotensina II son mecanismos complementarios.

Irbesartan:

Mecanismo de acción: El irbesartan es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (subtipo AT1). La angiotensina II es un componente importante del sistema renina-angiotensina, participa en la fisiopatología de la hipertensión y en la homeostasis del sodio. Irbesartan no requiere de activación metabólica para su acción.

El irbesartan bloquea los efectos potentes de vasoconstricción y de secreción de aldosterona producidos por la angiotensina II, mediante antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (subtipo AT1) localizados en las células del músculo liso vascular y en la corteza suprarrenal. Irbesartan no tiene actividad agonista en el receptor AT1 y tiene una afinidad mucho mayor (más de 8500 veces) para el receptor AT1 que para el receptor AT2 (receptor que no ha demostrado asociación con la homeostasis cardiovascular).

El irbesartan no inhibe a las enzimas que participan en el sistema renina-angiotensina es decir, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ni afecta a otros receptores de hormonas o canales de iones que intervienen en la regulación cardiovascular de la presión arterial y en la homeostasis del sodio. El bloqueo de los receptores AT1 causado por irbesartan interrumpe el circuito de retroalimentación dentro del sistema renina-angiotensina, lo que resulta en incrementos de los niveles plasmáticos de renina y angiotensina II. Después de la administración de irbesartan declinan las concentraciones de aldosterona en plasma, sin embargo, los niveles de potasio en suero no se afectan de manera significativa (incremento medio de < 0.1 mEq/l) con las dosis recomendadas. Irbesartan no tiene efectos notables sobre las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol o concentraciones de glucosa; no tiene tampoco efectos sobre el ácido úrico sérico ni sobre la excreción urinaria del ácido úrico.

Propiedades farmacocinéticas: El irbesartan es un agente activo que se administra por vía oral y no requiere biotransformación para su acción. Luego de la administración oral, irbesartan se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones pico en plasma se presentan de 1,5 a 2 horas después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de irbesartan administrado por la vía oral es de 60-80%. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de irbesartan.

El irbesartan se une a las proteínas del plasma en un 96% y tiene un enlace no significativo con los componentes celulares de la sangre. El volumen de distribución es de 53-93 L/Kg.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: 283213/11

Reg. I.S.P. N° F-19285/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

En el plasma, el irbesartan sin cambios representa el 80-85% de la radioactividad circulante después, de la administración oral o intravenosa de irbesartan marcado con C¹⁴. Irbesartan se metaboliza en el hígado vía conjugación del glucurónido y oxidación. Su principal metabolito circulante es irbesartan glucurónido (aproximadamente 6%). Irbesartan experimenta oxidación, principalmente por la isoenzima CYP2C9 citocromo P450; la isoenzima CYP3A4 tiene un efecto insignificante. Irbesartan no es metabolizado por la mayoría de las isoenzimas que intervienen comúnmente en el metabolismo del fármaco, ni las induce o inhibe de manera substancial, (esto es CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ó CYP2E1). Irbesartan no induce ni inhibe a la isoenzima CYP3A4.

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

La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de irbesartan es de 11-15 horas. La eliminación total del organismo de irbesartan administrado por vía intravenosa es de 157-76 ml/min, de los cuales 3,0 a 3,5 ml/min son por eliminación renal. El irbesartan exhibe una farmacocinética lineal sobre los límites de la dosis terapéutica. Las concentraciones en estado estable en plasma se alcanzan dentro de los tres días del inicio del régimen de dosificación una vez al día. Se observó acumulación limitada (<20%) en plasma al repetir la dosis diaria.

En individuos hipertensos se observaron concentraciones más altas de irbesartan en plasma (11-44%) en las mujeres que en los hombres; sin embargo, después de múltiples dosis, no se observaron diferencias en cuanto a acumulación o vida media de eliminación entre hombres y mujeres. No se han observado diferencias específicas de género respecto al efecto clínico.

En sujetos (hombres y mujeres) normotensos ancianos (65-80 años) con función renal y hepática clínicamente normal, el AUC y las concentraciones pico en plasma ($C_{máx}$) de irbesartan fueron aproximadamente 20 a 50% mayores que las que se observaron en los sujetos más jóvenes (18 a 40 años). Sin considerar la edad, la vida media de eliminación es semejante.

No se han observado diferencias significativas relacionadas con la edad respecto al efecto clínico.

En sujetos normotensos negros y blancos, el AUC en plasma y la vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de irbesartan son aproximadamente 20 a 25% mayores en los negros que en los blancos; las concentraciones pico en plasma ($C_{máx}$) de irbesartan fueron básicamente equivalentes.

En pacientes con deterioro renal (sin considerar el grado) y en pacientes en hemodiálisis la farmacocinética de irbesartan no se alteró significativamente. Irbesartan no es removido mediante hemodiálisis.

En los pacientes con insuficiencia hepática debida a cirrosis leve a moderada no se alteró significativamente la farmacocinética de irbesartan.

Propiedades farmacodinámicas: El efecto en la disminución de la presión arterial por irbesartan se hace aparente después de la primera dosis y está presente de manera importante durante 1-2 semanas; el efecto máximo ocurre en 4-6 semanas. En estudios de seguimiento a largo plazo el efecto de irbesartan se mantuvo durante más de un año.

Una sola dosis al día hasta de 900 mg produjo descensos dosis-relacionados de la presión arterial. Las dosis de 150-300 mg una vez al día disminuyen la presión arterial en posición supina o sentada, en valle (esto es 24 horas después de tomar la dosis), en un promedio de 8-13/5-8 mmHg (sistólica/diastólica) cifras más altas que aquellas disminuciones observadas con placebo. Los efectos en valle son el 60-70% de las repuestas diastólicas y sistólicas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

pico correspondientes. Los efectos óptimos sobre la presión arterial durante las 24 horas se obtienen con la administración de la dosis una vez al día.

La presión arterial disminuye aproximadamente en el mismo grado tanto en la posición de pie como en la posición supina. Los efectos ortostáticos no son frecuentes, pero igual que con los inhibidores de ECA, se puede esperar que ocurran en pacientes que tienen depleción de sodio y/o depleción de volumen.

Los efectos de disminución de la presión arterial de irbesartan y los efectos de los diuréticos del tipo de las tiazidas se suman. En los pacientes que no se controlan adecuadamente con irbesartan solo, la adición de una dosis baja de hidroclorotiazida (12,5 mg) al irbesartan una vez al día resulta en una mayor reducción en valle de la presión arterial en comparación con placebo de 7-10/3-6 mmHg (sistólica/diastólica).

La efectividad de irbesartan no es influenciada por la edad ni por el género. Tal como sucede con otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, los pacientes de raza negra tienen una respuesta notablemente menor a la monoterapia con irbesartan. Cuando se administró irbesartan concomitantemente con hidroclorotiazida en dosis bajas (12,5 mg diarios), la respuesta antihipertensiva en los pacientes de raza negra es similar a la de los pacientes blancos.

Después de la discontinuación de irbesartan, la presión arterial regresa en forma gradual hacia la línea basal. No se ha observado hipertensión de rebote.

Amlodipino:

Mecanismo de acción: El amlodipino es un antagonista dihidropiridínico del calcio (antagonista de iones de calcio o bloqueador de los canales lentos) que inhibe la entrada de los iones de calcio y la afluencia transmembrana de estos iones tanto en el músculo liso cardíaco como en el músculo liso vascular. El mecanismo de acción antihipertensivo de amlodipino se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. No se ha determinado el mecanismo preciso por el cual amlodipino alivia los síntomas de la angina, sin embargo, amlodipino reduce la carga isquémica total a través de las siguientes dos acciones:

- 1) El amlodipino dilata las arteriolas periféricas y de esta manera, reduce la resistencia periférica total (poscarga) contra la cual funciona el corazón. Puesto que el ritmo cardíaco permanece estable, esta descarga del corazón reduce el consumo miocárdico de energía y los requerimientos de oxígeno.
- 2) El mecanismo de acción de amlodipino probablemente involucra también dilatación de las principales arterias y arteriolas coronarias, tanto en zonas de isquemia como normales. Esta dilatación incrementa el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo arterial coronario (angina variante o de Prinzmetal).

En pacientes con hipertensión, la administración de una dosis diaria produce reducciones significativas de la presión arterial, tanto en posición de pie como supina durante un período de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es característica de la administración de amlodipino.

En pacientes con angina, la administración de amlodipino una vez al día, incrementa el tiempo total de ejercicio, el tiempo para la aparición de la angina y el tiempo en el que se presenta una depresión de 1 mm en el segmento ST. Además, disminuye tanto la frecuencia de los ataques de angina como el consumo de comprimidos de nitroglicerina.

El amlodipino no ha sido asociado con ningún efecto metabólico adverso o cambios en los lípidos del plasma y es adecuado para usarse en pacientes con asma, diabetes y gota.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: 283213/11

Reg. I.S.P. N° F-19285/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Propiedades farmacocinéticas: Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, con niveles sanguíneos máximos entre 6 a 12 horas posteriores a la administración de la dosis. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta es de 64 a 90%. El volumen de distribución es de aproximadamente 21 L/Kg. Estudios *in vitro* han demostrado aproximadamente 97,5% de amlodipino circulante asociado a proteínas plasmáticas. La absorción de amlodipino no se afecta por el consumo de alimentos.

La vida media de eliminación terminal plasmática es alrededor de 35 a 50 horas en consistencia con la dosificación una vez al día. El amlodipino se metaboliza ampliamente por el hígado con formación de metabolitos inactivos, 10% del compuesto original y 60% como metabolitos excretados en la orina.

Uso en ancianos: El tiempo para obtener las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar entre pacientes ancianos y jóvenes. La eliminación de amlodipino tiende a disminuir dando como resultado elevaciones en el ABC y en la vida media de eliminación en pacientes ancianos.

Los incrementos en el ABC y en la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ocurrieron conforme a lo esperado en este grupo de edad.

Pacientes pediátricos: Se ha realizado un estudio farmacocinético en 74 niños hipertensos de entre 12 meses a 17 años de edad (con 34 pacientes de 6 a 12 años de edad y 28 pacientes de 13 a 17 años de edad) recibiendo dosis de amlodipino entre 1.25 y 20 mg administrados una vez al día o dos veces al día. En los niños de 6 a 12 años de edad y en los adolescentes de 13-17 años, la depuración oral típica (CL/F) fue de 22.5 y 27.4 L/h respectivamente en el género masculino y 16.4 y 21.3 L/h respectivamente en el género femenino. Se observó una gran variabilidad en la exposición entre las personas. Los datos reportados en niños de menos de 6 años son limitados.

Pacientes con insuficiencia hepática: ver Advertencias.

Combinación irbesartan / amlodipino:

La administración concurrente de irbesartan y amlodipino, ya sea en un comprimido de combinación de dosis fijas o la combinación de dosis libre, no tiene influencia en la biodisponibilidad de los componentes individuales.

Las tres combinaciones de dosis fija de irbesartan y amlodipino (150mg/10mg, 300mg/5mg y 300mg/10mg) son bioequivalentes a las combinaciones de dosis libre (150mg/10mg, 300mg/5mg y 300mg/10mg) tanto en términos de velocidad como de grado de absorción.

Cuando se administra por separado o concomitantemente en los niveles de dosis de 300 mg y 10 mg, el tiempo hasta las concentraciones pico promedio en plasma de irbesartan y amlodipino permanece inalterado, es decir 0,75-1 hora y 5 horas respectivamente después de la administración. Del mismo modo, $C_{máx}$ y ABC están en el mismo rango dando como resultado una biodisponibilidad relativa de 95% para irbesartan y 98% para amlodipino cuando se administran en conjunto.

Los valores promedio de vida media para irbesartan y amlodipino, administrados solos o en combinación, son similares: 17,6 horas contra 17,7 para irbesartan y 58,5 horas contra 52,1 horas para amlodipino. La eliminación de irbesartan y amlodipino es inalterada cuando los fármacos se administran solos o concomitantemente.

La farmacocinética de ambos fármacos parece ser lineal en el rango de dosis administradas en conjunto (es decir, entre 150 mg y 300 mg para irbesartan y entre 5 mg y 10 mg para amlodipino).

Pacientes pediátricos: No hay información disponible para la combinación de dosis fija.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

EFICACIA CLINICA/ESTUDIOS CLINICOS

La evidencia clínica para la eficacia de las combinaciones de dosis fija de irbesartan y amlodipino proviene de dos estudios: el I-ADD y el I-COMBINE. Ambos estudios fueron de diseño multicéntrico, prospectivo, randomizado, abiertos, de grupos paralelos con endpoint ciego. Los estudios se realizaron en pacientes con hipertensión arterial establecida, con presión arterial no controlada [presión sistólica promedio ≥ 145 mm Hg] luego de al menos cuatro semanas de tratamiento con 150 mg de irbesartan (I-ADD) o amlodipino (I-COMBINE).

Ambos estudios consistieron en tres periodos de tratamiento, A, B y C. Durante el periodo A, todos los pacientes recibieron 5 mg de amlodipino ó 150 mg de irbesartan una vez al día, durante siete ó diez días. Al final del periodo A si la presión sistólica PAS era < 135 mm Hg, el o ella fueron retirados del estudio respectivo.

En el estudio I-ADD los pacientes (n=325) luego del periodo A fueron randomizados a recibir 150 mg de irbesartan ó la combinación a dosis fija de irbesartan /amlodipino 150 mg/5mg una vez al día por cinco semanas (Periodo B). En la semana 5 las dosis fueron aumentadas (titulación forzada) a 300 mg de irbesartan ó a la combinación a dosis fija de irbesartan /amlodipino 300mg/5 mg una vez al día por cinco semanas.

En el estudio I-COMBINE los pacientes (n=290) luego del periodo A fueron randomizados a recibir 5 mg de amlodipino ó la combinación a dosis fija de irbesartan /amlodipino 150mg/5mg una vez al día por cinco semanas (Periodo B). En la semana 5 las dosis fueron aumentadas (titulación forzada) a 10 mg de amlodipino ó a la combinación a dosis fija de irbesartan /amlodipino 150mg/10mg una vez al día por cinco semanas (Periodo C).

En el estudio I-ADD el objetivo primario fue el cambio en la presión sistólica PAS el hogar, en la semana 10. En el estudio I-COMBINE el objetivo primario fue el cambio en la presión PAS en el hogar, en la semana 5. Los endpoints secundarios fueron las medidas de presión diastólica en el hogar y en la consulta médica como también el porcentaje de pacientes controlados (presión promedio sistólica en el hogar < 135 mmHg) y pacientes respondedores (presión promedio sistólica en el hogar < 135 mmHg y presión promedio diastólica en el hogar < 85 mmHg) en la semana 10 en ambos estudios.

Los resultados de ambos estudios demostraron eficacia significativamente mayor de la combinación a dosis fija por sobre amlodipino ó irbesartan solo (ver tablas 4 y 5).

Tabla 4: I-ADD- Cambios promedio del basal ajustados en valores de presión arterial (mmHg)				
	irbesartan/amlodipino combinación fija (N=155)	Irbesartan Monoterapia (N=165)		
PA en mm Hg	Cambios promedio del basal ajustados	Cambios promedio del basal ajustados	Diferencias promedio ajustadas entre grupos	Valor-p
Semana 5				
PAS Hogar (n=153/163)	-15.4 (0.8)	-5.6 (0.8)	-9.8 (1.1)	p<0.001
PAD Hogar (n=153/163)	-7.4 (0.5)	-2.4 (0.5)	-5.0 (0.7)	p<0.001
PAS Oficina (n=154/164)	-14.7 (1.0)	-5.1 (1.0)	-9.8 (1.4)	p<0.001
PAD oficina (n=154/164)	-7.3 (0.7)	-2.4 (0.6)	-4.9 (0.9)	p<0.001
Semana 10				
PAS Hogar*	-18.7 (0.8)	-9.9 (0.8)	-8.8 (1.1)	p<0.001

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: 283213/11

Reg. I.S.P. N° F-19285/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

(n=146/153)				
PAD Hogar (n=146/153)	-8.6 (0.5)	-3.9 (0.5)	-4.7 (0.7)	p<0.001
PAS Oficina (n=149/162)	-17.9 (1.2)	-8.4 (1.1)	-9.5 (1.6)	p<0.001
PAD oficina (n=149/162)	-7.7 (0.7)	-3.5 (0.7)	-4.2 (1.0)	p<0.001

*objetivo primario

N= numero de pacientes evaluables en grupo/numero de combinación fija de pacientes evaluables en el grupo monoterapia

Tabla 5: I –Combine- Cambios promedio del basal ajustados en valores de presión arterial (mm Hg)

	Irbesartan/amlodipino Combinación fija (N=144)	Amlodipino monoterapia (N=143)		
PA en mmHg	Cambios promedio del basal ajustados	Cambios promedio del basal ajustados	Diferencias promedio ajustadas entre grupos	valor-p
Semana 5				
PAS Hogar* (n=141/139)	-12.4 (0.7)	-6.3 (0.7)	-6.2 (1.0)	p<0.001
PAD Hogar (n=141/139)	-5.6 (0.5)	-3.0 (0.5)	-2.6 (0.7)	p<0.001
PAS Oficina Office SBP (n=141/139)	-10.8 (1.0)	-3.3 (1.0)	-7.4 (1.4)	p<0.001
PAD oficina Office DBP (N=143/143)	-3.8 (0.6)	-1.2 (0.6)	-2.6 (0.9)	p=0.004
Semana 10				
PAS Hogar BP (n=132/131)	-18.1 (0.7)	-13.5 (0.7)	-4.5 (1.0)	p<0.001
PAD Hogar (n=132/131)	-9.4 (0.5)	-6.2 (0.5)	-3.2 (0.7)	p<0.001
PAS Oficina Office SBP (n=134/136)	-18.4 (1.1)	-12.4 (1.1)	-6.0 (1.6)	p<0.001
PAD oficina (n=134/136)	-8.7 (0.6)	-5.6 (0.6)	-3.1 (0.9)	p<0.001

*objetivo primario

N= numero de pacientes evaluables en grupo/numero de combinación fija de pacientes evaluables en el grupo monoterapia

PRESENTACIONES:

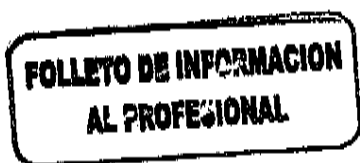
Estuche de cartón con ~~44 y 28~~ X comprimidos en blister.

150 mg de irbesartan y 5 mg de amlodipino

150 mg de irbesartan y 10 mg de amlodipino

300 mg de irbesartan y 5 mg de amlodipino

~~300 mg de irbesartan y 10 mg de amlodipino~~



Ref.: 283213/11

Reg. I.S.P. N° F-19285/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APROVASC 300/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30 °C y en lugar seco.

Mayor información disponible a solicitud en el Dpto. Médico de sanofi-aventis de Chile. Teléfono 366 7014
Av. Presidente Riesco 5434 of.1802, Las Condes, Santiago, Chile

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

