

Exforge[®]

Asociación de un antagonista de la angiotensina II (valsartán) y un derivado dihidropiridínico (amlodipino)

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos.

Sustancias activas

Besilato de amlodipino.

Valsartán.

Se dispone de cinco presentaciones (dosis farmacéuticas) del producto. Un comprimido de Exforge contiene:

- 5 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino) y 80 mg de valsartán: comprimidos recubiertos, de color amarillo oscuro, redondos, de bordes biselados, con la marca «NVR» en uno de los lados y «NV» en el otro.
- 5 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino) y 160 mg de valsartán: comprimidos recubiertos, de color amarillo oscuro, ovalados, con la marca «NVR» en uno de los lados y «ECE» en el otro.
- 10 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino) y 160 mg de valsartán: comprimidos recubiertos, de color amarillo claro, ovalados, con la marca «NVR» en uno de los lados y «UIC» en el otro.
- 5 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino) y 320 mg de valsartán: comprimidos recubiertos, de color amarillo muy oscuro, ovalados, de bordes biselados, con la marca «NVR» en uno de los lados y «CSF» en el otro.
- 10 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino) y 320 mg de valsartán: comprimidos recubiertos, de color amarillo oscuro, ovalados, de bordes biselados, con la marca «NVR» en uno de los lados y «LUF» en el otro.

Algunas presentaciones pueden no estar disponibles en todos los países.

Excipientes

5/80 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172).

5/160 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172).

10/160 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro

amarillo (E 172) y óxido de hierro rojo (E172).

5/320 mg: celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

10/320 mg: celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión (arterial) idiopática.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población destinataria general

En los pacientes cuya tensión arterial no se controla adecuadamente con una monoterapia puede sustituirse esta por el tratamiento a base de la asociación de fármacos de Exforge. La dosis recomendada es de un comprimido al día (las cinco dosis farmacéuticas se especifican en el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN). Si fuera adecuado clínicamente, se puede pasar directamente de la monoterapia a la asociación en dosis fijas.

Por comodidad, los pacientes que reciban valsartán y amlodipino en comprimidos distintos pueden pasar a utilizar comprimidos de Exforge que contengan las mismas dosis de los citados fármacos.

Tanto el amlodipino como el valsartán en monoterapia pueden administrarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar los comprimidos de Exforge con un poco de agua.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Disfunción hepática

A causa del amlodipino y el valsartán, se debe tener cuidado a la hora de administrar Exforge a pacientes con disfunción hepática o trastornos obstructivos de las vías biliares. En esos casos debe plantearse comenzar el tratamiento con la mínima dosis de amlodipino disponible. La presentación de Exforge con la mínima dosis contiene 5 mg de amlodipino (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda el uso de Exforge en los pacientes menores de 18 años de edad, pues no se dispone de datos de seguridad y eficacia en esta población.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes mayores de 65 años de edad, pues estas personas toleran ambos principios activos de Exforge tan bien como los pacientes más jóvenes que reciben dosis similares. En esos casos debe plantearse comenzar el tratamiento con la mínima dosis de amlodipino disponible. La presentación de Exforge con la mínima dosis contiene 5 mg de amlodipino (véase el apartado Farmacología clínica).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al amlodipino, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo (véase el apartado MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAREMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).
- Uso simultáneo de antagonistas (bloqueantes) de los receptores de la angiotensina (ARA) –como el valsartán– o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo II (véase el subapartado BLOQUEO DOBLE DEL SISTEMA RENINO-ANGIOTENSÍNICO (SRA) CON ARA, IECA O ALISKIRENO del apartado INTERACCIONES).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pacientes hiponatrémicos o hipovolémicos

En estudios comparativos con placebo se ha observado una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión no complicada tratados con Exforge. En los pacientes cuyo sistema renino-angiotensínico se halle activado (como son los pacientes hipovolémicos o hiponatrémicos que reciben dosis elevadas de diuréticos) y que estén recibiendo antagonistas de los receptores de la angiotensina puede aparecer hipotensión sintomática. Se recomienda corregir dicho trastorno antes de administrar Exforge o mantener una estrecha vigilancia médica al inicio del tratamiento.

Si apareciese hipotensión con la administración de Exforge se debe colocar al paciente en decúbito supino y, en caso necesario, administrarle una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede reanudarse una vez que se haya estabilizado la tensión arterial.

Hiperpotasemia

El uso simultáneo de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos capaces de elevar la concentración de potasio (heparina, etc.) debe llevarse a cabo con cautela controlando con frecuencia los valores de potasio.

Pacientes con estenosis de la arteria renal

Exforge debe usarse con cautela como tratamiento de la hipertensión en los pacientes con estenosis uni- o bilateral de la arteria renal y en los pacientes con un solo riñón que presenten estenosis de la arteria renal, ya que en estos casos existe la posibilidad de un aumento de la uremia y de la creatinina sérica.

Pacientes con disfunción renal

No se dispone de datos en pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina <10 ml/minuto), por lo que se aconseja cautela en estos casos. No es necesario ajustar la dosis de Exforge en los pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular < 30 ml/min) (véase el subapartado BLOQUEO DOBLE DEL SISTEMA RENINO-ANGIOTENSÍNICO (SRA) CON ARA, IECA O ALISKIRENO del apartado INTERACCIONES).

Pacientes con trasplante renal

Hasta el momento no existe experiencia sobre la inocuidad de Exforge en pacientes sometidos a un trasplante de riñón reciente.

Pacientes con disfunción hepática

En su mayor parte, el valsartán se elimina inalterado a través de la bilis, mientras que el amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado. Se debe tener un cuidado especial a la hora de administrar Exforge a pacientes con disfunción hepática o con trastornos obstructivos de las vías biliares (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Angioedema

Se han registrado casos de angioedema, con afectación de la laringe y la glotis y consiguiente obstrucción de las vías respiratorias o hinchazón del rostro, los labios, la faringe o la lengua en pacientes tratados con valsartán, algunos de los cuales tenían antecedentes de angioedema con otros fármacos, como los IECA. En los pacientes con signos de angioedema, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Exforge y no volver a administrar el medicamento.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio

En general, los antagonistas de los canales del calcio, como el amlodipino, deben utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la New York Heart Association [NYHA]).

En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renino-angiotensino-aldosterónico (como son los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con

antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado a oliguria o a azoemia progresiva y, en casos infrecuentes, a insuficiencia renal aguda o fallecimiento. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio debe incluir sistemáticamente un análisis de la función renal.

Pacientes con infarto agudo de miocardio

Al comienzo de la administración del amlodipino o al aumentar la dosis de dicho fármaco existe el riesgo de que se produzca una agudización de la angina de pecho o un infarto agudo de miocardio, especialmente en los pacientes con arteriopatías coronarias obstructivas graves.

Pacientes con estenosis de las válvulas aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como ocurre con todos los vasodilatadores, se requiere un especial cuidado a la hora de administrar amlodipino a pacientes que sufran estenosis de las válvulas aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA)

Se requiere cautela a la hora de administrar simultáneamente ARA –como el valsartán– con otros agentes bloqueantes del SRA, como los IECA o el aliskireno (véase el subapartado BLOQUEO DOBLE DEL SISTEMA RENINO-ANGIOTENSÍNICO (SRA) CON ARA, IECA O ALISKIRENO del apartado INTERACCIONES).

REACCIONES ADVERSAS

La inocuidad de Exforge se evaluó en cinco estudios clínicos comparativos en los que participaron 5175 pacientes, de los cuales 2613 recibieron valsartán en asociación con amlodipino.

Las reacciones o acontecimientos adversos (Tablas 1 y 2) se han ordenado por orden de frecuencia decreciente, aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10\ 000$), incluidas las comunicaciones aisladas. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Reacciones adversas registradas con Exforge

Infecciones e infestaciones	
Frecuente:	Rinofaringitis, gripe
Trastornos del sistema inmunitario	
Raro:	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	
Raro:	Trastornos visuales
Trastornos psiquiátricos	
Raro:	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente:	Cefalea

Infrecuente:	Mareos, somnolencia, mareo postural, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuente:	Vértigo
Raro:	Acúfenos
Trastornos cardíacos	
Infrecuente:	Taquicardia, palpitaciones
Raro:	Síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuente:	Hipotensión ortostática
Raro:	Hipotensión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente:	Tos, dolor laringofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente:	Diarrea, náuseas, abdominalgia, estreñimiento, sequedad bucal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente:	Exantema, eritema
Raro:	Hiperhidrosis, exantema, prurito
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo	
Infrecuente:	Hinchazón articular, dolor de espalda, artralgia
Raro:	Espasmos musculares, sensación de pesadez
Trastornos renales y urinarios	
Raro:	Polaquiuria, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Raro:	Disfunción eréctil
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Frecuente:	Edema, edema con fovea, edema facial, edema periférico, cansancio, rubefacción, astenia, sofocos

Información adicional sobre la asociación

En los ensayos clínicos con doble enmascaramiento finalizados comparativos en los que la asociación se comparó con placebo o un tratamiento activo, la incidencia de edema periférico fue estadísticamente menor en los pacientes tratados con la asociación (5,8%) que en los que recibieron monoterapia con amlodipino (9%).

Análisis de laboratorio

Muy pocos pacientes hipertensos tratados con valsartán y amlodipino presentaron diferencias considerables en los resultados de los análisis clínicos con respecto a las cifras iniciales. Después del tratamiento, se observó una incidencia ligeramente mayor de incrementos notorios del nitrógeno ureico en sangre en los grupos de monoterapia con valsartán (5,5%) y de biterapia con amlodipino y valsartán (5,5%) que en el grupo del placebo (4,5%).

Información adicional sobre los monofármacos componentes

La administración de Exforge puede entrañar las mismas reacciones adversas que ya se han notificado con alguno de los componentes individuales, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Amlodipino

La Tabla 2 recoge otros acontecimientos adversos notificados con el amlodipino en monoterapia, con independencia de su asociación causal con el fármaco.

Como los ensayos clínicos con el amlodipino se realizaron en condiciones muy diversas, las frecuencias de los acontecimientos adversos observados en dichos ensayos clínicos no son comparables entre sí y puede que no reflejen las que se registran en la práctica.

Tabla 2 Acontecimientos adversos registrados con el amlodipino en monoterapia

Trastornos oculares	
Infrecuente	Diplopía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raro	Trombocitopenia, leucocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raro	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raro	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuente	Insomnio, cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso	
Infrecuente	Temblores, hipoestesia, disgeusia Neuropatía periférica, hipertonía
Muy raro	
Trastornos cardíacos	
Muy raro	Arritmia, bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Muy raro	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente	Disnea, rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente	Vómitos, dispepsia Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Muy raro	
Trastornos hepato biliares	
Muy raro	Hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente	Alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, fotosensibilidad Angioedema, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson
Muy raro	
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo	
Infrecuente	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuente	Trastorno de la micción, nicturia
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Infrecuente	Ginecomastia

Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Infrecuente	Dolor, malestar general, dolor torácico
Pruebas complementarias	
Infrecuente	Disminución de peso, aumento de peso
Muy raro	Elevación de enzimas hepáticas (casi siempre compatible con colestasis)

Valsartán

En la Tabla 3 se presentan otras reacciones adversas notificadas correspondientes a los ensayos clínicos, la experiencia de uso comercial del producto y los resultados de laboratorio en la indicación de hipertensión, ordenadas según la clase de órgano, aparato o sistema.

Las reacciones adversas correspondientes a la experiencia de uso comercial del producto y a los resultados de laboratorio no pueden clasificarse en una categoría de frecuencia específica, por lo que se consideran «de frecuencia desconocida».

Tabla 3 Reacciones adversas registradas con el valsartán en monoterapia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
De frecuencia desconocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutrocitopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
De frecuencia desconocida	Aumento de la potasemia
Trastornos vasculares	
De frecuencia desconocida	Vasculitis
Trastornos hepatobiliares	
De frecuencia desconocida	Anomalías en las pruebas de función hepática, incluido el aumento de la bilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
De frecuencia desconocida	Angioedema, dermatitis ampollosa
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo	
De frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
De frecuencia desconocida	Insuficiencia y disfunción renales, aumento de la creatinina en sangre

También se han observado los acontecimientos siguientes durante los ensayos clínicos efectuados en pacientes hipertensos, con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: insomnio, disminución de la libido, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias altas, virosis.

INTERACCIONES

Amlodipino

Simvastatina: La administración simultánea de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en

comparación con la administración de simvastatina por sí sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en los pacientes que reciben tratamiento con amlodipino.

Inhibidores del CYP3A4: La administración simultánea de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino a pacientes hipertensos de edad avanzada aumentó 1,6 veces la exposición sistémica al amlodipino. No obstante, los inhibidores potentes del CYP3A4 (como el ketoconazol, el itraconazol y el ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de amlodipino incluso más que el diltiazem. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de administrar amlodipino junto con inhibidores del CYP3A4.

Jugo de pomelo (toronja): La exposición al amlodipino puede verse aumentada cuando este se administra con jugo de pomelo debido a la inhibición del CYP3A4. Sin embargo, la administración simultánea de 240 ml de jugo de pomelo con una única dosis oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no supuso un efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.

Inductores del CYP3A4: No se dispone de información sobre los efectos cuantitativos de los inductores del CYP3A4 sobre el amlodipino. En los pacientes que reciban amlodipino junto con inductores del CYP3A4 se debe vigilar que el efecto clínico sea suficiente.

El amlodipino en monoterapia se ha administrado sin problemas de toxicidad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, Maalox (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Valsartán

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno: El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciben tratamiento con Exforge y otros agentes que afectan al SRA (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular < 30 ml/min) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo II (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Potasio: El uso simultáneo de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) debe llevarse a cabo con cautela controlando con frecuencia los valores de potasio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la

ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensor. Por otra parte, en los ancianos y en los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de antagonistas de la angiotensina II y AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartán en los pacientes que reciben AINE de forma simultánea.

Litio: Durante la administración simultánea de litio con IECA o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, como Exforge, se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica del litio y de la toxicidad por litio. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración de litio durante dicha administración simultánea. Si también se administra un diurético, es posible que Exforge suponga un aumento adicional del riesgo de toxicidad por litio.

Transportadores: Los resultados de un estudio efectuado *in vitro* con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de entrada OATP1B1 y del transportador hepático de salida MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de entrada (p.ej. rifampicina, ciclosporina) o del transportador de salida (p.ej. ritonavir) puede acrecentar la exposición sistémica al valsartán.

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica entre el valsartán y los fármacos siguientes: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRAA), Exforge no debe utilizarse en mujeres que tengan previsto quedarse embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban sustancias que actúan sobre el SRAA deben advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas acerca del riesgo que comportan dichas sustancias durante la gestación.

Embarazo

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Exforge no debe utilizarse durante el embarazo (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). Habida cuenta del modo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede descartar que existan riesgos para el feto. La administración a mujeres gestantes de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) —una clase específica de fármacos que actúan sobre el SRAA— durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo puede lesionar al feto en desarrollo y producir su muerte. Además, análisis retrospectivos indican que el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo se asocia a un riesgo de anomalías congénitas. Se han descrito casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido cuando mujeres embarazadas tomaron valsartán por accidente.

No se dispone de datos clínicos suficientes sobre el uso de amlodipino en las gestantes. Los estudios efectuados en animales con el amlodipino han mostrado toxicidad para la función reproductora a una dosis 8 veces mayor que la dosis humana máxima recomendada de 10 mg (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo que puede existir para el ser humano.

Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento, se debe suspender la administración de Exforge lo antes posible (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Lactancia

No se sabe si el valsartán o el amlodipino pasan a la leche materna. El valsartán se excreta en la leche de las ratas lactantes. Por consiguiente, no es aconsejable que las madres lactantes tomen Exforge.

Fecundidad

No se dispone de información sobre los efectos del amlodipino ni el valsartán en la fecundidad humana. Los estudios en ratas no han arrojado indicios de que el amlodipino ni el valsartán alteren la fecundidad (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

Hasta la fecha no se han registrado casos de sobredosis con Exforge. El principal síntoma de la sobredosis de valsartán será probablemente la hipotensión pronunciada acompañada de mareo. La sobredosis de amlodipino podría provocar vasodilatación periférica excesiva y probablemente también taquicardia refleja. Se han registrado casos de hipotensión sistémica acentuada potencialmente duradera, incluso de choque (*shock*) con consecuencias mortales.

La sobredosis de amlodipino podría provocar vasodilatación periférica excesiva y probablemente también taquicardia refleja. Se han registrado casos de hipotensión sistémica acentuada potencialmente duradera, incluso de choque (*shock*) con consecuencias mortales. La hipotensión clínicamente significativa a causa de una sobredosis de amlodipino exige un apoyo cardiovascular activo, incluida la monitorización asidua de la función cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y la producción de orina.

La administración de un vasoconstrictor, si no está contraindicada, puede ayudar a restaurar el tono vascular y la tensión arterial.

Si la ingestión es reciente, se puede inducir el vómito o proceder al lavado gástrico.

La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión o en las dos horas posteriores a la ingestión de amlodipino ha demostrado reducir significativamente la absorción de dicho fármaco.

El gluconato de calcio intravenoso puede ayudar a revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Es poco probable que el valsartán o el amlodipino puedan eliminarse por hemodiálisis.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinamia

Exforge es una asociación de dos antihipertensores que tienen modos de acción complementarios para regular la tensión arterial de los pacientes con hipertensión idiopática: el amlodipino, que pertenece a la clase de los antagonistas de los canales del calcio, y el valsartán, que pertenece a la clase de los antagonistas de la angiotensina II. La asociación de estos fármacos ejerce un efecto antihipertensor aditivo y reduce la tensión arterial en mayor medida que cada uno de los componentes por separado.

Amlodipino

El amlodipino contenido en Exforge inhibe el ingreso transmembranario de iones de calcio al interior del músculo liso vascular y cardíaco. La acción antihipertensora del amlodipino se debe a un efecto relajante directo del músculo liso vascular, que provoca una reducción de la resistencia vascular periférica y de la tensión arterial. Los datos experimentales sugieren que el amlodipino se fija tanto en los sitios de unión a dihidropiridinas como en los sitios de unión a compuestos no dihidropiridínicos. Los procesos contráctiles del músculo cardíaco y del músculo liso vascular dependen del movimiento de iones de calcio extracelulares hacia el interior de los miocitos a través de los canales iónicos específicos.

Cuando el amlodipino se administra en dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, produce una vasodilatación que provoca un descenso de la tensión arterial en decúbito y en bipedestación. Dicho descenso no se acompaña de una alteración significativa de la frecuencia cardíaca ni de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas con la administración crónica.

El efecto farmacológico está correlacionado con las concentraciones plasmáticas tanto en los pacientes jóvenes como en los ancianos.

En los pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino produjeron una disminución de la resistencia vascular renal y un aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo plasmático renal eficaz, sin alteración de la fracción filtrada ni de la proteinuria.

Al igual que sucede con otros antagonistas de los canales del calcio, las evaluaciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o la resincronización cardíaca) en los pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipino redundan generalmente en un pequeño aumento del índice cardíaco que no se acompaña de una afectación significativa de la dP/dt , de la tensión telediastólica ventricular izquierda ni del correspondiente volumen telediastólico. En los estudios hemodinámicos, el amlodipino no se asoció a un efecto inótropo negativo cuando se administró en dosis terapéuticas a animales y seres humanos sanos, incluso cuando se administró con betabloqueantes a seres humanos.

El amlodipino no altera el funcionamiento del nódulo sinoauricular ni la conducción auriculoventricular en animales y seres humanos sanos. En los ensayos clínicos de administración de amlodipino con betabloqueantes a pacientes que padecían de hipertensión o de angina de pecho, no se observaron acontecimientos adversos relacionados con las

magnitudes electrocardiográficas.

Se ha comprobado que el amlodipino ejerce efectos clínicos beneficiosos en los pacientes que padecen angina de pecho crónica estable, angina vasoespástica o una arteriopatía coronaria documentada angiográficamente.

Valsartán

El valsartán es un antagonista oralmente activo, potente y específico del receptor de la angiotensina II. Actúa preferentemente sobre el subtipo de receptor AT₁, que es responsable de los efectos conocidos de la angiotensina II. La elevación de las concentraciones plasmáticas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT₁ con valsartán puede estimular el receptor AT₂ no bloqueado, lo que aparentemente contrarresta el efecto del receptor AT₁. El valsartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT₁ y tiene una afinidad mucho mayor por el receptor AT₁ que por el AT₂ (unas 20.000 veces mayor).

El valsartán no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), conocida también como cininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. Al carecer de efectos sobre la ECA y no potenciar la bradicinina ni la sustancia P, no es probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien a tos. En los ensayos clínicos comparativos de valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor ($p < 0,05$) en los pacientes tratados con valsartán que en los que recibieron el IECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico de pacientes que habían experimentado tos seca durante un tratamiento con IECA, solo padeció tos el 19,5% de los individuos tratados con valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico, en comparación con el 68,5% de los tratados con un IECA ($p < 0,05$). El valsartán no bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular ni se fija a ellos.

La administración de valsartán a pacientes con hipertensión reduce la tensión arterial sin afectar a la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, la actividad antihipertensora se manifiesta en un plazo de dos horas, y se logra la máxima reducción de la tensión arterial transcurridas 4 a 6 horas. El efecto antihipertensor persiste más de 24 horas tras la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial con cualquiera de las dosis se alcanza generalmente en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. La suspensión brusca de la administración del valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni otros acontecimientos clínicos adversos.

Se ha visto que el valsartán reduce significativamente las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clases II a IV de la NYHA). Este efecto beneficioso resultó máximo en los pacientes que no recibían ni un IECA ni un betabloqueante. Se ha visto asimismo que el valsartán reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables aquejados de insuficiencia o disfunción del ventrículo izquierdo a raíz de un infarto de miocardio.

Farmacocinética

Linealidad

El valsartán y el amlodipino presentan una farmacocinética lineal.

Amlodipino

Absorción: Cuando se administran dosis terapéuticas de amlodipino en monoterapia por vía oral, el fármaco alcanza su concentración plasmática máxima en 6–12 horas. Se ha calculado que su biodisponibilidad absoluta varía entre el 64% y el 80%. La ingestión de alimentos no altera la biodisponibilidad del amlodipino.

Distribución: El volumen de distribución es de unos 21 l/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipino han revelado que cerca del 97,5% del fármaco circulante se fija a proteínas plasmáticas.

Biotransformación: El amlodipino es ampliamente metabolizado en el hígado (en un 90% aproximadamente) dando lugar a metabolitos inactivos.

Eliminación: El amlodipino se elimina del plasma de forma bifásica y tiene una semivida de eliminación terminal de entre 30 y 50 horas aproximadamente. Alcanza una concentración plasmática estacionaria al cabo de 7 u 8 días de administración continua. Un 10% de amlodipino inalterado se excreta en la orina, al igual que el 60% de sus metabolitos.

Valsartán

Absorción: Después de la administración oral de valsartán en monoterapia, éste alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. Los alimentos reducen la exposición al valsartán (valorada a través del AUC) en un 40% aproximadamente, así como la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) en cerca del 50%, aunque 8 horas después de la administración las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos con y sin ayuno. Esta reducción del AUC, empero, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que el valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras la administración intravenosa es de alrededor de 17 litros, lo cual indica que el valsartán no se distribuye ampliamente en los tejidos. El valsartán se halla extremadamente unido (94-97%) a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina.

Biotransformación: El valsartán no registra una biotransformación elevada, pues sólo el 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se han detectado pequeñas concentraciones plasmáticas de un metabolito hidroxilado del valsartán (que representan menos del 10% del AUC del valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación: El valsartán presenta una cinética de disminución multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ de 9 h aproximadamente). Se elimina fundamentalmente en las heces (cerca del 83% de la dosis) y la orina (en torno del 13% de la dosis), principalmente en forma de fármaco inalterado. Después de la administración intravenosa, la depuración plasmática de valsartán es

de unos 2 l/h y su depuración renal de 0,62 l/h (alrededor del 30% de la depuración total). La semivida del valsartán es de 6 horas.

Asociación de valsartán y amlodipino

Tras la administración oral de Exforge, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán y amlodipino se alcanzan al cabo de 3 horas y de 6 a 8 horas, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción de la asociación de Exforge son equivalentes a la biodisponibilidad del valsartán y el amlodipino cuando ambos se administran en comprimidos individuales.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de amlodipino es similar en los sujetos ancianos y jóvenes. La depuración de amlodipino tiende a disminuir en los pacientes ancianos y ello se acompaña de un aumento del AUC y de la semivida de eliminación.

La exposición sistémica al valsartán es algo más elevada en los ancianos que en los jóvenes, pero no se ha demostrado que ello tenga importancia clínica.

Disfunción renal

La disfunción renal no modifica de forma significativa la farmacocinética del amlodipino. No parece existir correlación entre la función renal (medida a través de la depuración de creatinina) y la exposición al valsartán (medida a través del AUC) en pacientes con distintos grados de disfunción renal. Por lo tanto, los pacientes con disfunción renal leve o moderada pueden recibir la dosis inicial habitual (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática se observa una disminución de la depuración de amlodipino, junto con un aumento paralelo del AUC del 40-60% aproximadamente. En los pacientes con hepatopatía crónica leve o moderada, la exposición al valsartán (valorada a través de las cifras de AUC) es, en promedio, el doble de la de los voluntarios sanos (de igual edad, sexo y peso). Se debe tener cuidado en los pacientes con hepatopatías (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Más de 1400 pacientes hipertensos recibieron Exforge una vez al día en dos ensayos comparativos con placebo. El efecto antihipertensor de una dosis única de la asociación perduró durante 24 horas.

Exforge (asociación de besilato de amlodipino y valsartán) fue estudiado en dos ensayos comparativos con placebo en pacientes hipertensos con tensión arterial diastólica ≥ 95 mmHg y < 110 mmHg. En el primer estudio (tensión arterial inicial de 153/99 mmHg), Exforge, en

dosis de 5/80 mg, 5/160 mg y 5/320 mg, redujo la tensión arterial en 20-23/ 14-16 mmHg, mientras que el placebo lo hizo en 7/7 mmHg. En el segundo estudio (tensión arterial inicial de 157/99 mmHg), Exforge, en dosis de 10/160 mg y 10/320 mg, redujo la tensión arterial en 28/18-19 mmHg, mientras que el placebo lo hizo en 13/9 mmHg.

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con tratamiento activo y con grupos paralelos, en los pacientes cuya tensión arterial no había sido controlada adecuadamente con 160 mg de valsartán la tensión arterial se normalizó (TA diastólica en sedestación <90 mmHg al final del ensayo) en el 75% de los pacientes tratados con 10/160 mg de amlodipino-valsartán y en el 62% de los pacientes tratados con 5/160 mg de amlodipino-valsartán, frente al 53% de los pacientes que siguieron recibiendo tratamiento con 160 mg de valsartán. La adición de 10 mg y 5 mg de amlodipino dio lugar a una reducción adicional de la tensión arterial sistólica/diastólica de 6,0/4,8 mmHg y 3,9/2,9 mmHg, respectivamente, en comparación con los pacientes que siguieron recibiendo 160 mg de valsartán en monoterapia.

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con tratamiento activo y con grupos paralelos, en los pacientes cuya tensión arterial no había sido controlada adecuadamente con 10 mg de amlodipino la tensión arterial se normalizó (TA diastólica en sedestación <90 mmHg al final del ensayo) en el 78% de los pacientes tratados con 10/160 mg de amlodipino-valsartán, frente al 67% de los pacientes que siguieron recibiendo tratamiento con 10 mg de amlodipino. La adición de 160 mg de valsartán dio lugar a una reducción adicional de la tensión arterial sistólica/diastólica de 2,9/2,1 mmHg con respecto a los pacientes que siguieron recibiendo 10 mg de amlodipino en monoterapia.

Exforge también se investigó en un estudio comparativo con tratamiento activo de 130 pacientes hipertensos con tensión arterial diastólica ≥ 110 mmHg y <120 mmHg. En este estudio (tensión arterial inicial de 171/113 mmHg), la administración de Exforge 5/160 mg posteriormente ajustado a 10/160 mg redujo la tensión arterial en sedestación en 36/29 mmHg, mientras que la administración de 10/12,5 mg de lisinopril-hidroclorotiazida reajustados posteriormente a 20/12,5 mg dio lugar a una reducción de 32/28 mmHg.

En dos estudios con seguimiento prolongado el efecto de Exforge se mantuvo por espacio de un año. La retirada brusca de Exforge no se ha asociado con un aumento rápido de la tensión arterial.

En los pacientes cuya tensión arterial se regula satisfactoriamente con amlodipino, pero que padecen edemas intolerables, la asociación de Exforge puede proporcionar un control similar de la tensión arterial con menor edema.

La respuesta a Exforge no se vio afectada por la edad, el sexo ni la raza de los pacientes.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Asociación de amlodipino y valsartán

En diversos estudios de toxicidad preclínica efectuados en varias especies de animales con la asociación de amlodipino-valsartán no se hallaron anomalías que pudieran excluir el uso de las dosis terapéuticas de dicha asociación en los seres humanos. Se han llevado a cabo

estudios de 13 semanas de duración con esta asociación en ratas y titíes, así como estudios en ratas destinados a investigar la toxicidad para el desarrollo embriofetal.

En un estudio de toxicidad oral de 13 semanas de duración en ratas se apreciaron signos de inflamación del estómago glandular relacionados con la asociación de amlodipino/valsartán en los machos que recibieron dosis $\geq 3/48$ mg/kg/día y en las hembras que recibieron dosis $\geq 7,5/120$ mg/kg/día. Ninguna de las dosis del estudio de 13 semanas de duración efectuado en monos titíes produjo tales efectos, aunque se apreció una inflamación del intestino grueso en los titíes tratados con dosis elevadas (no se observó efecto alguno para dosis $\leq 5/80$ mg/kg/día). Los efectos adversos gastrointestinales observados en los ensayos clínicos con Exforge no fueron más frecuentes que los que se aprecian con los monofármacos respectivos.

En un estudio del desarrollo embriofetal realizado en ratas que recibieron dosis de 5/80 mg/kg/día, 10/160 mg/kg/día o 20/320 mg/kg/día de amlodipino/valsartán por vía oral se observaron efectos maternos y fetales relacionados con el tratamiento cuando se administró la dosis elevada de la asociación (retrasos del desarrollo y anomalías en presencia de una toxicidad materna significativa). La dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) en el embrión o feto fue de 10/160 mg/kg/día de amlodipino/valsartán. Esta dosis es 4,3 mayor en el caso del amlodipino y 2,7 veces mayor en el del valsartán que la exposición sistémica que se obtiene en los seres humanos tratados con la dosis máxima recomendada (10/320 mg/60 kg).

No se realizaron estudios de mutagenia, clastogenia, carcinogenia ni toxicidad para la función reproductora en relación con la asociación de amlodipino-valsartán al no hallarse ningún indicio de interacción entre ambos compuestos.

Amlodipino

Se dispone de sólidos datos preclínicos y clínicos sobre la inocuidad del amlodipino. Los estudios de carcinogenia o mutagenia no han arrojado resultados relevantes.

No se han observado efectos sobre la fecundidad de las ratas tratadas con amlodipino (64 días antes del apareamiento, en el caso de los machos, y 14 días antes del apareamiento, en el caso de las hembras) en dosis de hasta 10 mg/kg/día (que, expresada en mg/m^2 , es 8 veces mayor que la dosis humana máxima recomendada de 10 mg tomando como base un paciente de 50 kg de peso).

Cuando se administró maleato de amlodipino en dosis de hasta 10 mg/kg/día por vía oral a ratas y conejas preñadas durante los respectivos períodos principales de organogénesis no se hallaron indicios de teratogenia ni de toxicidad embrionaria o fetal. No obstante, el tamaño de la camada disminuyó de forma considerable (en un 50%) y el número de muertes intrauterinas aumentó de forma significativa (aproximadamente se quintuplicó). Administrado en esa dosis, el amlodipino ha demostrado prolongar el período de gestación y la duración del parto en las ratas.

Se han realizado estudios de mutagenia, clastogenia, carcinogenia y de toxicidad para la función reproductora relativos al amlodipino en monoterapia, con resultados negativos.

Valsartán

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para el ser humano basándose en los estudios habituales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinógeno y efectos sobre la fecundidad.

Seguridad farmacológica y toxicidad a largo plazo: En diversos estudios de toxicidad preclínica efectuados en varias especies de animales, no se hallaron anomalías que pudieran excluir el uso de las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos.

En los estudios de toxicidad preclínica, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso corporal) produjeron una reducción de las magnitudes hemáticas (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) e indicios de alteración de la hemodinámica renal en las ratas (ligero aumento del nitrógeno ureico en sangre, hiperplasia de los túbulos renales y basofilia en los machos). En las ratas, tales dosis (200 y 600 mg/kg/día) son entre 6 y 18 veces mayores (expresadas en mg/m²) que la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg de peso). En los títes que recibieron dosis comparables, las alteraciones fueron similares, pero más graves, especialmente en los riñones, donde desembocaron en nefropatía acompañada de un aumento del nitrógeno ureico y la creatinina en sangre. En ambas especies también se observó una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares del riñón. Todas las alteraciones se atribuyeron a la acción farmacológica del valsartán, que produce una prolongada hipotensión, especialmente en los títes. Habida cuenta de las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos, no parece que la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares del riñón revista importancia alguna.

Toxicidad para la función reproductora: El valsartán no ejerció efectos adversos sobre la capacidad reproductora de ratas –tanto machos como hembras— en dosis de hasta 100 mg/kg/día administradas por vía oral. En los estudios de desarrollo embriofetal (Segmento II) realizados en ratones, ratas y conejos, se observó toxicidad fetal asociada a toxicidad materna en las ratas que recibieron dosis de valsartán ≥ 600 mg/kg/día y en los conejos que recibieron dosis ≥ 10 mg/kg/día. En un estudio peri- y posnatal de toxicidad durante el desarrollo (segmento III), las crías de las ratas que habían recibido 600 mg/kg/día durante el tercer trimestre de la gestación y durante la lactancia presentaron una tasa de supervivencia ligeramente menor y un leve retraso del desarrollo.

Mutagenia: El valsartán careció de potencial mutágeno, tanto génico como cromosómico, en diferentes estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* de tipo habitual.

Carcinogenia: No se observaron signos de carcinogenia cuando se administró valsartán en la dieta de ratones y ratas durante 2 años en dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día respectivamente.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Exforge no se debe utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

Exforge debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ninguna en especial.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: diciembre de 2014

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea (Suiza)