

Departamento de registro farmacéutico

EXFORGE®
(besilato de amlodipino y valsartán)

5 mg/320 mg Comprimidos con Cubierta Pelicular

Monografía Terapéutica

Fecha de entrada
en vigor: 26 de agosto de 2020

N.º de referencia
de SLC: Corresponde a la versión NPI de TGA (Administración de
Productos Terapéuticos del Departamento de Salud del
Gobierno de Australia) para el Core Labeling Package de
octubre del 2013

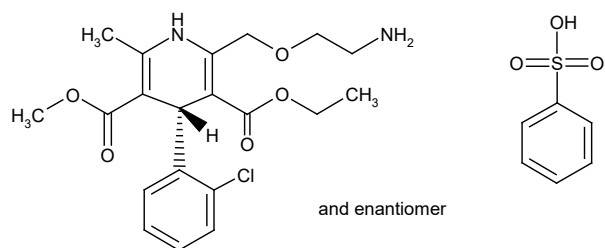
Versión del
documento: Última

Exforge®

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

ATC: C09DB01

Besilato de amlodipino



Fórmula empírica

$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

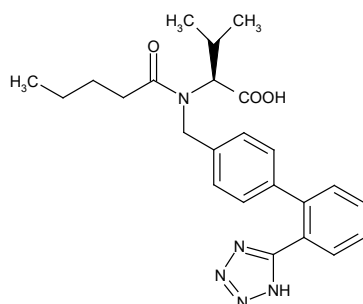
Nombre químico

3-etil 5-metil 4(*RS*)-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato bencenosulfonato

Otro nombre

LBT873-DMA.002 / LBT873-DMA.004

Valsartán



Fórmula empírica

$C_{24}H_{29}N_5O_3$

Nombre químico

(*S*)-*N*-Valeril-*N*-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil}-valina

Otro nombre

DIOVAN/DS, CGP 48933

EXFORGE 5MG/320MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR

(besilato de amlodipino y valsartán) tabletas recubiertas

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Besilato de amlodipino/valsartán

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Exforge 5/80, Exforge 5/160, Exforge 10/160, Exforge 5/320 y Exforge 10/320 están disponibles en tabletas recubiertas en tres concentraciones conteniendo besilato de amlodipino (5 o 10 mg) y valsartán (80, 160 mg o 320 mg) como: 5/80 mg, 5/160 mg, 10/160 mg, 5/320 mg y 10/320 mg.

Para la lista completa de excipientes, refiérase a la Sección 6.1 Lista de Excipientes.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Exforge 5/320 (5 mg de amlodipino y 320 mg de valsartán): Tableta recubierta, ovalada, de color amarillo muy oscuro, con bordes biselados, con la impresión NVR en una cara y CSF en la otra.

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Exforge está indicado para el tratamiento de la hipertensión. El tratamiento no debe iniciarse con esta combinación de dosis fija.

4.2 DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Exforge 5/80, Exforge 5/160, Exforge 10/160, Exforge 5/320 y Exforge 10/320 están disponibles en tabletas recubiertas en cinco concentraciones conteniendo besilato de amlodipino (5 o 10 mg) y valsartán (80, 160 o 320 mg) como: 5/80 mg, 5/160 mg, 10/160 mg, 5/320 mg y 10/320 mg.

La dosis recomendada es una tableta al día de Exforge 5/80 mg, 5/160 mg, 10/160 mg, 5/320 mg o 10/320 mg. Tanto amlodipino como valsartán en monoterapia se pueden tomar con o sin alimentos. Exforge debe tomarse constantemente con o sin alimentos. Se recomienda tomar Exforge con un poco de agua.

Por conveniencia, los pacientes adecuadamente controlados con valsartán y amlodipino pueden cambiarse a Exforge que contenga las mismas dosis de componentes en tabletas separadas. Un paciente cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán en monoterapia puede cambiarse a una terapia combinada con Exforge 5/80, 5/160, 10/160, 5/320 y 10/320 mg. Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia a la combinación de dosis fija.

4.3 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a las sustancias activas, derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes;
- Insuficiencia hepática grave; cirrosis biliar y colestasis;
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min /1.73 m²) y pacientes sometidos a diálisis;
- Embarazo;
- Uso concomitante con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (véase la “SECCIÓN 4.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES”).

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO ESPECIALES

Pacientes con hipotensión, depleción de sodio y/o de volumen

Se ha observado hipotensión excesiva en 0.4% de los pacientes con hipertensión no complicada tratados con EXFORGE en estudios controlados con placebo. En pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (como pacientes con depleción de volumen y/o de sal administrados con dosis altas de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores de los receptores de angiotensina, se puede presentar una hipotensión sintomática. Se recomienda corregir esta condición antes de la administración de Exforge o una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.

Si se produce hipotensión con Exforge, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si es necesario, se le debe administrar una infusión intravenosa de solución salina normal. El tratamiento puede continuarse cuando se haya estabilizado la presión arterial.

Aumento de la Angina y/o Infarto Agudo de Miocardio

En raras ocasiones, especialmente los pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva grave, han desarrollado un aumento documentado de la frecuencia, duración y/o gravedad de la angina y/o infarto agudo de miocardio al iniciar la terapia con bloqueadores de los canales de calcio o en el momento del aumento de la dosis.

Retiro de Betabloqueadores

Amlodipino no es un betabloqueador y, por tanto, no proporciona protección contra los peligros del retiro brusco de betabloqueadores; cualquier retiro debe realizarse con una reducción gradual de la dosis de betabloqueador.

Estenosis de la Arteria Renal

Exforge debe usarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, estenosis de un riñón solitario. La administración a corto plazo de valsartán a doce pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal no indujo cambios significativos en la hemodinámica renal, creatinina sérica o nitrógeno de urea en sangre (BUN).

Sin embargo, dado que otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o unilateral, se recomienda el monitoreo de ambos parámetros como medida de seguridad.

Trasplante de Riñón

Hasta la fecha no existe experiencia sobre el uso seguro de Exforge en pacientes que han tenido un trasplante de riñón reciente.

Estenosis de la Válvula Aórtica y Mitral, Miocardiopatía Hipertrófica Obstructiva

Así como con todos los demás vasodilatadores, se indica una precaución especial cuando se utiliza Exforge en pacientes con estenosis aórtica o mitral hemodinámicamente relevante o miocardiopatía hipertrófica obstructiva. (HOCM).

Hiperpotasemia

El uso concomitante con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.) debe usarse con precaución y con un control frecuente del potasio.

Uso Concomitante con Inhibidores de la ECA

El uso concomitante de un bloqueador del receptor de angiotensina II y un inhibidor de la ECA puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia, insuficiencia renal, hipotensión y síncope.

Angioedema

En pacientes tratados con valsartán se ha reportado angioedema, que incluye hinchazón de la laringe y glotis, causando obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos,

incluyendo los inhibidores de la ECA. Exforge debe suspenderse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y Exforge no se debe administrar nuevamente.

Bloqueo Dual del Sistema Renina-Angiotensina (RAS)

Se requiere precaución al coadministrar los BRAs, incluyendo valsartán, con otros agentes bloqueadores del SRA como los IECAs o aliskiren (refiérase a la “SECCIÓN 4.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES”).

Uso en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca/Postinfarto de Miocardio

En general, los bloqueadores de los canales de calcio deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se pueden anticipar cambios en la función renal en personas susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Se han reportado resultados similares con valsartán.

El uso de valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca o postinfarto de miocardio comúnmente resulta en una cierta reducción de la presión arterial, pero por lo general, no es necesaria la interrupción del tratamiento debido a la hipotensión sintomática continua, siempre que se sigan las instrucciones de dosificación. Los pacientes con ciclos posteriores a un infarto de miocardio más complicados pueden tener un mayor riesgo de hipotensión y/o disfunción renal. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca o postinfarto de miocardio. Siempre se debe realizar una evaluación de la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca o postinfarto de miocardio.

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento en la tasa de mortalidad entre pacientes que recibieron una combinación de valsartán, inhibidores de la ECA y betabloqueadores. No se recomienda la administración simultánea de inhibidores de la ECA, betabloqueadores y valsartán.

Lesión Hepática

Se han producido casos de enfermedad hepática clínicamente significativa con algunos antagonistas de los receptores de angiotensina II. En raras ocasiones se han reportado casos de hepatitis con valsartán.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responderán a los fármacos antihipertensivos que actúan a través del sistema renina-angiotensina aldosterona, por lo que no se recomienda el uso de Exforge en estos pacientes.

Uso en insuficiencia hepática

Se debe tener precaución al administrar Exforge a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos biliares obstructivos (véase la SECCIÓN 4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO). Se debe controlar la función hepática en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La dosis diaria de Exforge no debe exceder de 5/80 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis. Exforge está contraindicado en insuficiencia hepática grave.

El valsartán se elimina casi sin cambio a través de la bilis, mientras que amlodipino se metaboliza extensivamente en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, Exforge debe utilizarse con precaución (véase la SECCIÓN 5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS: Insuficiencia hepática) y se debe realizar un monitoreo cuidadoso de las pruebas de función hepática. La dosis diaria de Exforge no debe exceder los 5/80 mg. Los pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis no deben tomar Exforge (véase la SECCIÓN 4.3 CONTRAINDICACIONES).

Uso en insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se

recomienda el monitoreo de los niveles de creatinina y potasio en pacientes con insuficiencia renal moderada. Exforge está contraindicado en insuficiencia renal grave y en pacientes sometidos a diálisis.

No se requiere ningún ajuste de la dosis de Exforge en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda el monitoreo de los niveles de creatinina y potasio en pacientes con insuficiencia renal moderada. Los pacientes con insuficiencia renal grave no deben tomar Exforge (véase la SECCIÓN 4.3 CONTRAINDICACIONES).

Uso en ancianos

Se recomienda precaución al aumentar la dosis en pacientes de edad avanzada (véase la Sección 5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Exforge en niños y adolescentes (menores de 18 años).

No se recomienda el uso de Exforge en pacientes menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Efectos en las pruebas de laboratorio

Datos no disponibles.

4.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con Exforge y otros medicamentos, aunque se han realizado estudios con los componentes individuales de amlodipino y valsartán, como se describe a continuación.

Otros agentes antihipertensivos: Los agentes antihipertensivos comúnmente utilizados (por ejemplo, alfabloqueadores, diuréticos) y otros medicamentos que pueden causar efectos adversos hipotensores (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, alfabloqueadores para el tratamiento de la hiperplasia benigna prostática) pueden aumentar el efecto antihipertensivo de la combinación.

Amlodipino

Simvastatina: La coadministración de simvastatina con múltiples dosis de amlodipino aumenta la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina en monoterapia. Se recomienda que la dosis de simvastatina se reduzca a una dosis adecuada de acuerdo con la Información del Producto de simvastatina para pacientes que toman amlodipino de forma concomitante.

Inhibidores de CYP3A4: Un estudio en pacientes de edad avanzada demostró que diltiazem inhibe el metabolismo de amlodipino, probablemente a través de CYP3A4 (la concentración plasmática aumenta aproximadamente un 50% y el efecto de amlodipino aumenta). No se puede excluir la posibilidad que inhibidores más potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) puedan aumentar la concentración plasmática de amlodipino en mayor grado que diltiazem. Por tanto, se debe tener precaución al coadministrar amlodipino con inhibidores de CYP3A4.

Inductores de CYP3A4 (agentes anticonvulsivos [por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, hypericum perforatum [Hierba de San Juan]): La coadministración puede producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de amlodipino. Se indica el monitoreo clínico, con posible ajuste de la dosis de amlodipino durante el tratamiento con el inductor y después de su retiro.

En monoterapia, amlodipino se ha administrado de forma segura con diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual (trinitrato de glicerilo), digoxina, warfarina, atorvastatina, antiácido de aluminio/magnesio, cimetidina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, etanol e hipoglucemiantes orales.

Ciclosporina: La farmacocinética de ciclosporina no se alteró cuando se administró ciclosporina en combinación con amlodipino en pacientes con trasplante renal. Los pacientes no estaban tomando corticosteroides.

Jugo de toronja: Se sabe que el jugo de toronja inhibe el sistema del citocromo P450, afectando así la farmacocinética de fármacos como los bloqueadores de los canales de calcio. No se recomienda la administración de amlodipino con toronja o con jugo de toronja ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes resultando en un aumento de los efectos reductores de la presión arterial.

Sildenafil: Una dosis única de 100 mg de sildenafil en 16 pacientes con hipertensión esencial no tuvo ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos de amlodipino. Cuando se usó amlodipino y sildenafil en combinación, cada agente ejerció independientemente su propio efecto reductor de la presión arterial.

Dantroleno (infusión): Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración concomitante de bloqueadores de los canales de calcio como amlodipino con dantroleno intravenoso en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Valsartán

Litio: Se han reportado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina II.

Por tanto, se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles de litio en suero durante el uso concomitante. Si también se usa un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede que probablemente aumente más con Exforge.

Potasio: El uso concomitante con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.) requiere precaución y un control frecuente de los niveles de potasio.

Transportadores Hepáticos: La coadministración con inhibidores del transportador de captación hepática OATP1B1 (como rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo hepático MRP2 (por ejemplo, ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica a valsartán.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina (RAS) con BRAs, IECA o aliskiren:

El uso concomitante de BRAs, incluyendo valsartán, con otros agentes que actúan en el SRA se asocia con una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal en comparación con el tratamiento con un bloqueador del SRA. Se recomienda controlar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes que son administrados con Exforge y otros agentes que afectan el SRA (véase la “SECCIÓN 4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO”).

El uso concomitante de BRAs, incluyendo valsartán, o IECAs, con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (véase la “SECCIÓN 4.3 CONTRAINDICACIONES”).

Uso combinado de inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina, diuréticos tiazídicos y fármacos antiinflamatorios (AINEs o inhibidores de la COX-2): Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II simultáneamente con AINEs, puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. Asimismo, el uso de un fármaco inhibidor de la ECA (inhibidores de la ECA) o un antagonista del receptor de angiotensina, un diurético tiazídico (incluyendo la hidroclorotiazida) y un fármaco antiinflamatorio (AINE o inhibidor de la COX-2) al mismo tiempo aumenta el riesgo de insuficiencia renal. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs en pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluyendo los que son administrados con diuréticos) o que tienen la función renal comprometida puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Esto incluye el uso en productos de combinación fija que contienen más de una clase de fármaco. El uso combinado de estos medicamentos debe ir acompañado de un mayor monitoreo de la creatinina sérica, especialmente al iniciar o modificar el tratamiento.

En monoterapia con valsartán: No se han encontrado interacciones medicamentosas de importancia clínica con los siguientes medicamentos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

En vista que valsartán no se metaboliza en un grado significativo, no se esperan interacciones

medicamentosas clínicamente relevantes en forma de inducción metabólica o inhibición del sistema del citocromo P450 con valsartán. Aunque valsartán se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, los estudios *in vitro* no han mostrado ninguna interacción a este nivel con una variedad de moléculas que también están altamente unidas a las proteínas, como el diclofenaco, la furosemida y la warfarina.

4.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Efectos en la fertilidad

No se realizaron estudios específicos de fertilidad con la combinación valsartán/amlodipino; sin embargo, en otros estudios de toxicidad se evaluaron los testículos, los ovarios y los órganos sexuales secundarios con esta combinación. Los órganos sexuales primarios y secundarios no se vieron afectados en estos estudios de toxicidad, en los que se trataron ratas y tities con esta combinación durante de 13 semanas.

Valsartán: La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio afectada con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día, con una exposición sistémica similar a la de los pacientes humanos a la dosis máxima recomendada.

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

Uso en el embarazo - Categoría D de Embarazo

EXFORGE no debe usarse durante el embarazo (véase la SECCIÓN 4.3 CONTRAINDICACIONES) o en mujeres que planean quedar embarazadas. Los profesionales de la salud que prescriban agentes que actúan en el SRAA deben aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial de estos agentes durante el embarazo. Si se detecta un embarazo durante el tratamiento, se debe interrumpir Exforge lo antes posible.

Los fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pueden causar morbilidad y muerte fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas. Se han reportado varias docenas de casos en la literatura mundial en pacientes que estaban tomando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (una clase específica de fármacos que actúan en el SRAA).

Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede excluir un riesgo para el feto. El uso de fármacos que actúan directamente en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se ha asociado con lesiones fetales y neonatales, incluyendo hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte. Además, en datos retrospectivos, el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre se ha asociado con un riesgo potencial de defectos de nacimiento. Se han reportado casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal del recién nacido cuando las mujeres embarazadas han tomado valsartán inadvertidamente. Las mujeres embarazadas que están tomando antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAs) deben cambiarse lo antes posible a otro medicamento antihipertensivo para mantener la presión arterial normal. En general, es aconsejable no utilizar ARAs para el tratamiento de la hipertensión en mujeres con probabilidad de quedar embarazadas.

Los bloqueadores de los canales de calcio tienen el potencial de producir hipoxia fetal asociada con hipotensión materna. En consecuencia, no deben usarse en mujeres embarazadas, a menos que el beneficio potencial supere el riesgo para el feto.

En caso que los recién nacidos estén expuestos a Exforge *in utero* y ocurra oliguria o hipotensión, dirigir la atención al soporte de la presión arterial y la perfusión renal. Es posible que se requieran exanguinotransfusiones o diálisis como un medio para revertir la hipotensión y/o sustituir la alteración de la función.

No hubo evidencia de teratogenicidad en ratas dosificadas con las combinaciones de amlodipino/valsartán durante la organogénesis a dosis de hasta 20:320 mg/kg/día vía oral. Se observó fetotoxicidad

en asociación con toxicidad materna ($\geq 10:160$ mg/kg/día) en ratas a dosis de amlodipino/valsartán de 20:320 mg/kg/día e incluyó disminución del peso fetal, uréteres dilatados y osificación retrasada/incompleta. Las exposiciones (AUC) a estas dosis fueron de 3 a 10 veces la exposición humana esperada a amlodipino/valsartán a la dosis clínica máxima propuesta (10:160 mg /día).

No se observaron efectos teratogénicos cuando valsartán en monoterapia se administró por vía oral a ratones y ratas a una dosis de 600 mg/kg/día y a conejos a una dosis de 10 mg/kg/día durante el período de organogénesis. Sin embargo, se observaron pérdidas fetales al nivel de dosis más alto en conejos y el peso fetal se redujo a 600 mg/kg/día en ratas y a 5 mg/kg/día en conejos.

La administración de 600 mg/kg/día de valsartán a ratas antes del parto y durante la lactancia causó una disminución del peso al nacer, una reducción del crecimiento y supervivencia posnatal y un ligero retraso en el desarrollo físico de la descendencia. Se observó una reducción de los parámetros de los glóbulos rojos y evidencia de cambios en la hemodinámica renal a 200-600 mg/kg/día.

No se encontraron efectos teratogénicos cuando se administró 18 mg/kg/día de amlodipino (base) en ratas o 10 mg/kg/día en conejos. Amlodipino (7 mg/kg/día como base) administrado por vía oral a ratas durante el parto o próximo al parto indujo una prolongación del tiempo de gestación, un aumento del número de mortinatos y una disminución de la supervivencia posnatal.

Uso durante la lactancia.

No se sabe si valsartán y/o amlodipino se excretan en la leche materna. No hay estudios con la combinación de besilato de amlodipino/valsartán en animales lactantes. Valsartán se excreta en la leche de ratas lactantes. Un estudio peri/postnatal en ratas con valsartán mostró reducciones en el crecimiento y supervivencia postnatal y un ligero retraso en el desarrollo físico de la descendencia cuando se administró valsartán a ratas antes del parto y durante la lactancia a 600 mg/kg/día. No se observaron efectos a 200 mg/kg/día. Por lo consiguiente, no se aconseja que las mujeres en periodo de lactancia utilicen Exforge.

4.7 EFECTOS EN LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir vehículos o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o cansancio.

4.8 REACCIONES ADVERSAS (EFECTOS ADVERSOS)

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar las sospechas de reacciones adversas después del registro del medicamento. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacciones adversas de acuerdo con la información de farmacovigilancia en su país.

REACCIONES ADVERSAS CON SOSPECHA RELACIÓN CON EXFORGE

Se evaluó la seguridad de EXFORGE en cinco estudios clínicos controlados con 5.175 pacientes, 2,613 de los cuales recibieron amlodipino en combinación con valsartán.

Las reacciones adversas a los medicamentos se clasifican por frecuencia, las más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$, $<1/100$); raras ($\geq 1 / 10.000$, $<1 / 1.000$) muy raras ($<1 / 10.000$), incluidas notificaciones aisladas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de gravedad.

Infecciones e infestaciones

Frecuente: Nasofaringitis, influenza

Trastornos del sistema inmune

Raras: Hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Anorexia, hipercalcemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia

Trastornos oculares

Raras: Alteración visual

Trastornos psiquiátricos

Raras: Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Mareos, somnolencia, mareos posturales, parestesia, coordinación anormal

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo

Raras: Tinnitus

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Taquicardia, palpitaciones

Raras: Síncope

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión ortostática

Raras: Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: tos, dolor faringolaríngeo

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Diarrea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción, eritema.

Raras: Hiperhidrosis, exantema, prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuentes: Hinchazón de las articulaciones, dolor de espalda, artralgia

Raras: Espasmo muscular, sensación de pesadez.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Pollaquiuria, poliuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Disfunción eréctil

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: Edema, edema con fóvea, edema facial, edema periférico, fatiga, rubor, astenia, sofocos

EVALUACIÓN DE LABORATORIO

Muy pocos pacientes hipertensos tratados con amlodipino/valsartán mostraron cambios notables en los resultados de las pruebas de laboratorio desde el inicio. Hubo una incidencia ligeramente mayor de un incremento notable del nitrógeno de urea en sangre en los grupos de amlodipino/valsartán (5.5%) y valsartán en monoterapia (5.5%) en comparación con el grupo de placebo (4.7%).

En ensayos controlados, la incidencia de cambios de laboratorio notables con amlodipino/valsartán 10/320 mg, 5/320 mg y placebo fue la siguiente: BUN (aumento > 50%): 5.0%, 1.6% y 4.7%, respectivamente; potasio (aumento > 20%): 2.0%, 3.3% y 3.4%; ALT (aumento > 150%): 2.0%, 0.0% y 0.9%; creatinina (aumento > 50%): 0.5%, 0.0% y 0.6%; CK (aumento > 300%): 1.0%, 0.0% y

0.9%. En un ensayo clínico a largo plazo, abierto y no controlado de 5/320 mg, se observaron aumentos de BUN superiores a 50% en 10.9% de los pacientes tratados, se observaron aumentos del potasio sérico superiores a 20% en 9.4% de los pacientes tratados, se observaron aumentos de ALT superiores a 150% en 2.8% de los pacientes tratados, se observaron aumentos de la creatinina superiores a 50% en 1.3% de los pacientes tratados y se observaron aumentos de la CK superiores a 300% en 1% de los pacientes tratados.

INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE LA COMBINACIÓN

El edema periférico, un efecto secundario reconocido de amlodipino, se observó generalmente con una incidencia menor en los pacientes que recibieron la combinación de amlodipino/valsartán que en los que recibieron amlodipino en monoterapia. En ensayos clínicos controlados doble ciego, la incidencia de edema periférico por dosis fue la siguiente:

Tabla 1 Porcentaje (%) de pacientes que experimentaron edema periférico

		Valsartán (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipino (mg)	0	3.0	5.5	2.4	1.6	0.9
	2.5	8.0	2.3	5.4	2.4	3.9
	5	3.1	4.8	2.3	2.1	2.4
	10	10.3	N.A	N.A	9.0	9.5

La media de la incidencia de edema periférico ponderada uniformemente en todas las dosis fue de 5.1% con la combinación de amlodipino/valsartán.

Se observó un cambio en la presión arterial ortostática, definido como una disminución de al menos 20 mmHg en la presión arterial sistólica o una disminución de al menos 10 mmHg en la presión arterial diastólica cuando un paciente pasó de una posición sentada a una posición de pie, en 9.5% de los pacientes que recibieron amlodipino/valsartán 5/320 mg, 8.7% de los que recibieron amlodipino/valsartán 10/320 mg en comparación con 7.4% de los que recibieron placebo.

INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE COMPONENTES INDIVIDUALES

Las reacciones adversas reportadas previamente con uno de los componentes individuales pueden ocurrir con EXFORGE aún si no se han observado en los ensayos clínicos.

Amlodipino

Otras experiencias adversas adicionales reportadas en ensayos clínicos y reportes posteriores a la comercialización con amlodipino en monoterapia, independientemente de su asociación causal con el fármaco del estudio, fueron las siguientes:

El evento adverso observado con más frecuencia fue vómitos.

Los efectos adversos observados con menos frecuencia fueron isquemia periférica, alopecia, anorexia, alteración de los hábitos intestinales, dispepsia, disfagia, flatulencia, disnea, epistaxis, rinitis, gastritis, hiperplasia gingival, ginecomastia, hiperglucemia, impotencia, aumento de la frecuencia urinaria, malestar general, disfunción sexual, insomnio, nerviosismo, depresión, sueños anormales, despersonalización, cambios de humor, dolor, escalofríos, aumento de peso, artrosis, calambres musculares, mialgia, hipoestesia, disgeusia, temblor, neuropatía periférica, pancreatitis, leucopenia, trombocitopenia, púrpura, vasculitis, conjuntivitis, diplopía, dolor ocular, fotosensibilidad, frecuencia y trastorno de la micción, nicturia, aumento de la sudoración, sed, angioedema y eritema multiforme.

Las reacciones adversas observadas raramente fueron insuficiencia cardíaca, pulso irregular, extrasístoles, decoloración de la piel, urticaria, sequedad de la piel, dermatitis, debilidad muscular, espasmos, ataxia, hipertonía, migraña, piel fría y húmeda, apatía, agitación, amnesia, aumento del apetito, heces blandas, tos, disuria, parosmia, alteración del gusto, xeroftalmía y disminución de peso.

Así como con otros bloqueadores de los canales de calcio, los siguientes eventos adversos se han reportado raramente y no pueden distinguirse de la evolución natural de la enfermedad específica: infarto de miocardio, angina, arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), dolor torácico, síndrome de Stevens-Johnson, reacciones alérgicas.

Ha habido reportes poco frecuentes posteriores a la comercialización de hepatitis, ictericia y elevaciones de las enzimas hepáticas (principalmente relacionados con colestasis). Se han reportado algunos casos lo suficientemente graves que han requerido hospitalización relacionados con el uso de amlodipino. En muchos casos, la asociación causal es incierta.

Se han reportado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

En un estudio controlado con placebo a largo plazo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III y IV de etiología no isquémica, amlodipino se asoció con un aumento de reportes de edema pulmonar a pesar que no hubo diferencias significativas en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con al placebo.

Riesgo de Infarto de Miocardio o Aumento de Angina: En raras ocasiones, pacientes, en especial aquellos con enfermedad arterial coronaria obstructiva grave, han desarrollado una mayor frecuencia, duración o gravedad de angina o infarto agudo de miocardio al iniciar la terapia con bloqueadores de los canales de calcio o en el momento del aumento de la dosis. También se ha reportado casos de arritmia (incluidas taquicardia ventricular y fibrilación auricular) con la terapia con bloqueadores de los canales de calcio. Estos eventos adversos pueden no distinguirse de la evolución natural de la enfermedad específica.

Valsartán

Otras experiencias adversas adicionales reportadas en ensayos clínicos y reportes posteriores a la comercialización con valsartán en monoterapia en la indicación de hipertensión, independientemente de su asociación causal con el fármaco del estudio, fueron las siguientes:

Infecciones virales, infecciones de las vías respiratorias superiores, faringitis, sinusitis, rinitis, neutropenia, trombocitopenia, insomnio, disminución de la libido, mialgia, dispepsia, flatulencia, calambres musculares, dolor de pecho, anorexia, vómitos, disnea, elevación de las enzimas hepáticas y muy raros casos de hepatitis. Puede ocurrir una alteración de la función renal (especialmente en pacientes tratados con diuréticos o en pacientes con insuficiencia renal), insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, angioedema e hipersensibilidad (vasculitis, enfermedad del suero).

HALLAZGOS DE LABORATORIO

En ensayos clínicos controlados, cambios clínicamente importantes en los parámetros estándares de laboratorio rara vez se asociaron con la administración de valsartán.

Creatinina: Ocurrieron elevaciones menores de la creatinina en 0.8% de los pacientes que tomaban valsartán y en 0.6% de los que recibieron placebo en ensayos controlados de pacientes hipertensos. En pacientes con insuficiencia cardíaca, se observaron aumentos de la creatinina sérica superiores a 50% en 3.9% de los pacientes tratados con valsartán en comparación con 0.9% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes con postinfarto de miocardio, se observó duplicación de la creatinina sérica en 4.2% de pacientes tratados con valsartán, 4.8% de los pacientes tratados con valsartán más captopril y 3.4% de los pacientes tratados con captopril.

Nitrógeno de urea en sangre: En ensayos de insuficiencia cardíaca, se observaron aumentos del nitrógeno de urea en sangre (BUN) superiores a 50% en 16.6% de los pacientes tratados con valsartán en comparación con 6.3% de los pacientes tratados con placebo.

Hematocritos y hemoglobina: Se observaron disminuciones superiores a 20% en la hemoglobina y en los hematocritos en 0.4% y 0.8%, respectivamente, de los pacientes con valsartán en comparación

con 0.1% y 0.1% de los pacientes tratados con placebo. Un paciente con valsartán interrumpió el tratamiento por anemia microcítica.

Pruebas de la función hepática: Se reportaron elevaciones ocasionales (superiores a 150%) de los valores de la función hepática en pacientes tratados con valsartán. Tres pacientes (< 0.1%) tratados con valsartán interrumpieron el tratamiento por valores elevados de la función hepática. Asimismo, se han reportado niveles elevados de enzimas hepáticas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Neutropenia: Se observó neutropenia en 1.9% de pacientes tratados con valsartán y en 0.8% de pacientes tratados con placebo.

Potasio sérico: En pacientes con hipertensión, se observaron aumentos del potasio sérico superiores a 20% en 4.4% de los pacientes tratados con valsartán en comparación con 2.9% de los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente tratado con valsartán interrumpió el tratamiento por hiperpotasemia. En pacientes con insuficiencia cardíaca, se observaron aumentos del potasio sérico superiores a 20% en 10.0% de los pacientes tratados con valsartán en comparación con 5.1% de los pacientes tratados con placebo.

EXPERIENCIA POST-COMERCIALIZACIÓN

Amlodipino

Se ha reportado ginecomastia con poca frecuencia y la relación causal es incierta. Se ha reportado ictericia y elevaciones de las enzimas hepáticas (en su mayoría compatibles con colestasis o hepatitis), en algunos casos lo suficientemente graves para requerir hospitalización, en asociación con el uso de amlodipino.

Valsartán

Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales en la experiencia postcomercialización con valsartán:

- Sanguíneo y Linfático: Hay reportes muy raros de trombocitopenia.
- Hipersensibilidad: Hay informes raros de angioedema.
- Digestivo: Enzimas hepáticas elevadas y reportes muy raros de hepatitis.
- Renal: Deterioro de la función renal.
- Pruebas de Laboratorio Clínico: Hiperpotasemia.
- Dermatológico: Alopecia.

Se han reportado casos raros de rabdomiólisis en pacientes administrados con bloqueadores de los receptores de angiotensina II. Se ha reportado dermatitis bullosa e hiponatremia de incidencia desconocida.

4.9 SOBREDOSIS

SINTOMAS

Aún no hay experiencia de sobredosis con Exforge. La sobredosis de valsartán puede resultar en una hipotensión pronunciada con mareos que pueden causar un nivel de conciencia deprimido, colapso y/o shock circulatorio. La sobredosis con amlodipino puede resultar en vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente taquicardia refleja. Pueden producirse arritmias luego de una sobredosis con cualquier antagonista del calcio. La hipotensión y la bradicardia suelen aparecer entre una y cinco horas después de la sobredosis. La hipotensión puede persistir durante más de 24 horas a pesar del tratamiento. Se ha observado que las alteraciones del ritmo cardíaco persisten hasta siete días. Se han reportado casos de hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada hasta el shock, incluyendo desenlace fatal.

TRATAMIENTO

Se ha demostrado que la administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino disminuye significativamente la absorción de amlodipino.

La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de Exforge requiere apoyo cardiovascular activo, incluyendo el monitoreo frecuente de la función cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y la atención al volumen de líquido circulante y la producción de orina. Un vasoconstrictor puede ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que no exista contraindicación para su uso. Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Es poco probable que tanto valsartán como amlodipino se eliminen por hemodiálisis.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

Mecanismo de acción

EXFORGE combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece a la clase de antagonistas del calcio y valsartán a la clase de medicamentos antagonistas de la angiotensina II (Ang II). La combinación de estos ingredientes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cualquiera de los componentes en monoterapia.

Amlodipino: El componente amlodipino de EXFORGE inhibe la entrada transmembrana de iones de calcio en el músculo liso cardíaco y vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe a un efecto relajante directo en el músculo liso vascular, causando reducciones en la resistencia vascular periférica y en la presión arterial. Los datos experimentales sugieren que el amlodipino se une a los sitios de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular dependen del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia estas células a través de canales iónicos específicos. Después de la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce vasodilatación, resultando en una reducción de la presión arterial en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no van acompañadas de un cambio significativo en la frecuencia cardíaca o los niveles de catecolaminas plasmáticas con la dosificación crónica. Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como en ancianos. En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino resultaron en una disminución de la resistencia vascular renal y un aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo plasmático renal efectivo, sin cambios en la fracción de filtración o proteinuria. Al igual que con otros bloqueadores de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino generalmente han mostrado un pequeño aumento en el índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dp/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administra en el rango de dosis terapéuticas a animales intactos y humanos, incluso cuando se coadministra con betabloqueadores en humanos. Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular ni la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En los estudios clínicos en los que se administró amlodipino en combinación con betabloqueadores a pacientes con hipertensión o angina de pecho, no se observaron efectos adversos en los parámetros electrocardiográficos.

Valsartán: El valsartán es un antagonista del receptor de angiotensina II (Ang II) potente y específico, activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el subtipo de receptor AT_1 , responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. No se ha demostrado definitivamente que el subtipo de receptor AT_2 esté asociado con la homeostasis cardiovascular. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT_1 y tiene una afinidad aproximadamente 20,000 veces mayor por el receptor AT_1 que por el receptor AT_2 .

Valsartán no inhibe la ECA, también conocida como quinasa II, que convierte la Ang I en Ang II y degrada la bradisinina. Debido a que no hay ningún efecto sobre la ECA y no hay potenciación de la

bradicinina o la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se relacionen con la tos. En los ensayos clínicos donde se comparó 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 tratados con un inhibidor de la ECA (2.4% versus 7.9%, respectivamente). En un ensayo clínico de pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con inhibidores de la ECA, 19.5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y 19.0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos en comparación con 68.9% de los tratados con un inhibidor de la ECA ($P < 0.05$).

Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos que se sabe que son importantes en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán a pacientes con hipertensión resulta en una reducción de la presión arterial sin afectar la frecuencia del pulso. En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva se produce en 2 horas y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración de la dosis. Durante la administración repetida, la reducción máxima de la presión arterial con cualquier dosis generalmente se alcanza en 2-4 semanas y se mantiene durante la terapia a largo plazo.

El retiro repentido de valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote u otros eventos clínicos adversos.

Ensayos clínicos

Más de 1,400 pacientes hipertensos recibieron Exforge una vez al día en 2 ensayos controlados con placebo. Más de 1100 pacientes recibieron Exforge una vez al día en 2 ensayos controlados con activos. Se inscribieron adultos con hipertensión esencial no complicada de leve a moderada (presión arterial diastólica media en posición sentada ≥ 95 mmHg y < 110 mmHg). Se excluyeron los pacientes con alto riesgo cardiovascular (insuficiencia cardíaca, diabetes tipo I y tipo II mal controlada y antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en el lapso de un año).

El estudio A2201 fue un estudio de dosis-respuesta doble ciego controlado con placebo de 1911 pacientes con hipertensión leve a moderada que recibieron combinaciones de amlodipino y valsartán (2.5/40, 2.5/80, 2.5/160, 2.5/320, 5/40, 5/80, 5/160, 5/320 mg), o amlodipino en monoterapia (2.5 o 5 mg), valsartán en monoterapia (40, 80, 160 o 320 mg) o placebo. En el criterio de valoración de la Semana 8, los tratamientos combinados fueron significativamente superiores según la estadística a sus componentes de monoterapia en la reducción de la presión arterial diastólica y sistólica (Tablas 2 y 3), sin embargo, las tasas de control variaron (Tabla 4).

Tabla 2 Estudio A2201 Media del cambio en la presión arterial diastólica en posición sentada (mmHg) desde el valor basal en el Criterio de Valoración de la Semana 8 (La media de la presión arterial diastólica basal fue de 99.3 mmHg)

Amlodipino	Valsartán				
	0 mg	40 mg	80 mg	160 mg	320 mg
0 mg	-6.4	-9.9	-9.5	-10.9	-13.2
2.5 mg	-9.1	-10.6	-13.1	-13.0	-13.91

5 mg	-11.1	-14.4	-14.2	-14.0	-15.7
------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabla 3 Estudio A2201 Media del cambio en la presión arterial sistólica en posición sentada (mmHg) desde el valor basal en el Criterio de Valoración de la Semana 8 (La media de la presión arterial sistólica basal fue de 152.8 mmHg)

Amlodipino	Valsartán				
	0 mg	40 mg	80 mg	160 mg	320 mg
0 mg	-6.2	-11.9	-12.9	-14.3	-16.3
2.5 mg	-12.9	-15.3	-16.3	-16.2	-17.9
5 mg	-14.8	-19.6	-20.7	-19.4	-22.4

Tabla 4 Tasas de Control del estudio A2201 * (%) en el Criterio de Valoración de la Semana 8

Amlodipino	Valsartán				
	0 mg	40 mg	80 mg	160 mg	320 mg
0 mg	33.9	52.0 ^p	48.8 ^p	58.3 ^p	67.2 ^p
2.5 mg	50.0 ^p	46.9 ^p	67.4 ^{pva}	72.8 ^{pva}	68.0 ^{pa}
5 mg	64.8 ^p	70.7 ^{p^v}	73.0 ^{p^v}	70.1 ^{p^v}	82.5 ^{pva}

* La tasa de control se definió como la media de la presión arterial diastólica en posición sentada <90 mmHg

p = estadísticamente significativa versus placebo (p <0.05)

v = estadísticamente significativo versus valsartán (p <0.05)

a = estadísticamente significativo versus amlodipino (p <0.05)

El estudio A2307 fue un estudio de dosis-respuesta doble ciego controlado con placebo de 1250 pacientes con hipertensión leve a moderada tratados con dos combinaciones de amlodipino y valsartán (10/160, 10/320 mg) o amlodipino solo (10 mg), valsartán solo (160 o 320 mg) o placebo. En el criterio de valoración de la Semana 8, los tratamientos combinados fueron significativamente superiores según la estadística a sus componentes de monoterapia en la reducción de la presión arterial diastólica y sistólica (Tablas 5 y 6), sin embargo, las tasas de control variaron (Tabla 7).

Tabla 5 Estudio A2307 Media del cambio en la presión arterial diastólica en posición sentada (mmHg) desde el valor basal en el Criterio de Valoración de la Semana 8 (La media de la presión arterial diastólica basal fue de 99.1 mmHg)

Amlodipino	Valsartán		
	0 mg	160 mg	320 mg

0 mg	-8.2	-12.8	-12.8
10 mg	-15.0	-17.2	-18.1

Tabla 6 Estudio A2307 Media del cambio en la presión arterial sistólica en posición sentada (mmHg) desde el valor basal en el Criterio de Valoración de la Semana 8 (La media de la presión arterial sistólica basal fue de 156.7 mmHg)

Amlodipino	Valsartán		
	0 mg	160 mg	320 mg
0 mg	-11.0	-18.1	-18.5
10 mg	-22.2	-26.6	-26.9

Tabla 7 Tasas de control del estudio A2307 * (%) en el criterio de valoración de la semana 8

Amlodipino	Valsartán		
	0 mg	160 mg	320 mg
0 mg	42.6	70.5 ^p	63.8 ^p
10 mg	80.1 ^p	81.8 ^{p^v}	84.1 ^{p^v}

* La tasa de control se definió como la media de la presión arterial diastólica en posición sentada < 90 mmHg

p = estadísticamente significativa versus placebo (p <0.05)

v = estadísticamente significativo versus valsartán (p <0.05)

a = estadísticamente significativo versus amlodipino (p <0.05)

El estudio A2305 fue un estudio doble ciego controlado con activos de 947 pacientes con hipertensión leve a moderada que no estaban adecuadamente controlados con valsartán 160 mg. Los pacientes recibieron tratamiento con dos combinaciones de amlodipino y valsartán (10/160, 5/160 mg) o valsartán en monoterapia (160 mg). En el criterio de valoración de la Semana 8, los tratamientos combinados fueron significativamente superiores según la estadística a su componente de monoterapia en la reducción de la presión arterial diastólica y sistólica.

Tabla 8 Estudio A2305 Media del cambio en la presión arterial diastólica/sistólica en posición sentada (mmHg) desde el valor basal y las tasas de control * (%) en el Criterio de Valoración de la Semana 8 (La media de la presión arterial basal fue de 149.5/96.5 (sistólica/diastólica) mmHg)

	PA Diastólica		PA Sistólica		Tasa de Control(%)
	Cambio promedio	Diferencia de Tratamiento	Cambio promedio	Diferencia de Tratamiento	

EXFORGE 10/160 mg	-11.4	-4.8	-13.9	-5.7	75.3
EXFORGE 5/160 mg	-9.6	-3.1	-12.0	-3.9	62.4
Valsartán 160 mg	-6.6	-	-8.2	-	52.6

* La tasa de control se definió como la media de la presión arterial diastólica en posición sentada < 90 mmHg

El estudio A2306 fue un estudio doble ciego controlado con activo de 944 pacientes con hipertensión leve a moderada que no estaban adecuadamente controlados con amlodipino 10 mg. Los pacientes recibieron una combinación de amlodipino y valsartán (10/160 mg) o amlodipino en monoterapia (10 mg). En el criterio de valoración de la Semana 8, el tratamiento combinado fue significativamente superior según la estadística al componente de monoterapia en la reducción de la presión arterial diastólica y sistólica.

Tabla 9 Estudio A2306 Media del cambio en la presión arterial diastólica/sistólica en posición sentada (mmHg) desde el valor basal y las tasas de control * (%) en el Criterio de Valoración de la Semana 8 (La media de la presión arterial basal fue de 147.0/95.1 (sistólica/diastólica) mmHg)

	PA Diastólica		PA Sistólica		Tasa de Control(%)
	Cambio promedio	Diferencia de Tratamiento	Cambio promedio	Diferencia de Tratamiento	
EXFORGE 10/160 mg	-11.8	-1.8	-12.7	-1.9	77.8
Amlodipino 10 mg	-10.0		-10.8		66.5

* La tasa de control se definió como la media de la presión arterial diastólica en posición sentada <90 mmHg

Exforge también se estudió en un estudio con control activo de 130 pacientes hipertensos con presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg y <120 mmHg. En este estudio (presión arterial basal 171/113 mmHg), un régimen de Exforge de 5/160 mg ajustado a 10/160 mg redujo la presión arterial en posición sentada en el criterio de valoración de la Semana 6 en 36/29 mmHg en comparación con 32/28 mmHg con un régimen de lisinopril/hidroclorotiazida 10/12.5 mg ajustado a 20/12.5 mg.

Se realizaron dos estudios abiertos de extensión de un año (A2201E y A2307E) de la combinación de amlodipino y valsartán en pacientes con hipertensión leve a moderada reclutados en el Estudio 2201 y Estudio 2307, respectivamente. Los pacientes debían completar con éxito los estudios básicos con una presión arterial bien controlada y sin experiencias adversas graves relacionadas con los medicamentos. Los resultados demostraron que amlodipino/valsartán 160/5, 160/10 y 5/320 mg son eficaces para proporcionar presión arterial a largo plazo.

En pacientes cuya presión arterial se controla adecuadamente con amlodipino pero que experimentan edema inaceptable, la terapia combinada puede lograr un control de la presión arterial similar con menos edema.

La edad, el género y la raza no influyeron en la respuesta a Exforge.

No se han realizado estudios de resultados clínicos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular con Exforge.

No se han realizado estudios para evaluar como criterio de valoración principal los efectos adicionales de reducción de la presión arterial en el ajuste directo de pacientes de Exforge 10/160 mg o menos a las concentraciones más altas de 5/320 mg o 10/320 mg.

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Amlodipino/valsartán: Después de la administración oral de EXFORGE, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino y valsartán se alcanzan en 6-8 y 3 horas, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción de EXFORGE son equivalentes a la biodisponibilidad de amlodipino y valsartán cuando se administran en tabletas individuales.

Absorción

Amlodipino: Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino en monoterapia, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan en 6 a 12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre 64% y 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

Valsartán: Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 2 a 4 horas después de la dosis. La cantidad absorbida varía mucho. La biodisponibilidad absoluta media es de 23% y la biodisponibilidad relativa a una solución oral es de 59%.

La farmacocinética de valsartán es lineal en el rango de dosis de 80 - 320 mg. No hay cambios en la cinética de valsartán con la administración repetida y poca acumulación cuando se administra una vez al día. Las concentraciones plasmáticas son similares en hombres y mujeres.

Distribución

Amlodipino: El volumen de distribución es de aproximadamente 21 l/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipino han demostrado que aproximadamente 97.5% del fármaco circulante se une a las proteínas plasmáticas en pacientes hipertensos.

Valsartán: Valsartán se une en gran medida a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica. El volumen de distribución en estado estable es bajo (aproximadamente 17 L), lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos.

Metabolismo

Amlodipino: Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

Valsartán: Cuando se administra valsartán con alimentos, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) de valsartán se reduce en 48%, aunque aproximadamente 8 horas después de la dosis, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para el grupo alimentado y sin alimentos.

Valsartán no sufre una biotransformación extensa. Solo aproximadamente 25% del fármaco absorbido se metaboliza. El metabolito principal es valeril 4-hidroxi valsartán, que es farmacológicamente inactivo. No se han identificado las enzimas responsables del metabolismo de valsartán.

Excreción

Amlodipino: La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante siete a ocho días. Diez por ciento (10%) de amlodipino original y 60% de los metabolitos del amlodipino se excretan en la orina.

Valsartán: Valsartán muestra una cinética de desintegración biexponencial con un $t_{1/2\alpha}$ de aproximadamente 1 hora y un $t_{1/2\beta}$ de aproximadamente 9.5 horas. Después de la dosis oral, 83% de la dosis se excreta en las heces y 13% en la orina, principalmente como compuesto inalterado. Después de la administración intravenosa, el aclaramiento renal de valsartán representa aproximadamente 30% del aclaramiento plasmático total. El aclaramiento plasmático es relativamente lento (alrededor de 2 L/h) en comparación con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 90 L/h).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS en niños: No se dispone de datos farmacocinéticos

en la población pediátrica.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS en ancianos (65 años o más): El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes jóvenes y ancianos. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, causando aumentos en el AUC y la vida media de eliminación.

La exposición (medida por el AUC) a valsartán es más alta, en 70% y la vida media es más larga en un 35% en los ancianos en comparación con los pacientes más jóvenes.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS en pacientes con insuficiencia renal: La farmacocinética de amlodipino no se ve significativamente influenciada por la insuficiencia renal.

Como se esperaba para un compuesto en el que el aclaramiento renal representa solo el 30% del aclaramiento plasmático total, no existe una correlación aparente entre la función renal (medida por el aclaramiento de creatinina) y la exposición sistémica a valsartán (medida por el AUC) en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. Un ensayo en 5 pacientes normotensos sometidos a hemodiálisis mostró que la pérdida completa de la función renal no causa un aumento importante de la exposición a valsartán y no tiene un impacto importante en la cinética de valsartán. Este estudio también confirmó que valsartán no se elimina del plasma con hemodiálisis.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS en pacientes con insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática tienen una disminución del aclaramiento de amlodipino con un aumento resultante en el AUC de aproximadamente 40-60% en el AUC. En un pequeño número de pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada que recibieron dosis únicas de 5 mg, la vida media de amlodipino se ha prolongado. Puede producirse un empeoramiento de los valores de las pruebas de la función hepática.

Aproximadamente 70% de la dosis de valsartán absorbida se excreta en la bilis, principalmente como compuesto inalterado. Se ha observado que el AUC con valsartán se duplica aproximadamente en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, incluyendo los pacientes con trastornos biliares obstructivos (véase la SECCIÓN 4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO - Función hepática alterada). No hay datos disponibles sobre el uso de valsartán en pacientes con disfunción hepática grave (véase la SECCIÓN 4.3 CONTRAINDICACIONES).

Se debe tener cuidado en pacientes con enfermedad hepática (véase la SECCIÓN 4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

5.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Genotoxicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad con la combinación amlodipino/valsartán.

Valsartán: Los estudios de genotoxicidad mostraron que valsartán no causa mutación genética en células bacterianas o de mamíferos, ni induce daño cromosómico *in vitro* o *in vivo*.

Amlodipino no indujo mutación genética en bacterias o células de linfoma de ratón y no fue clastogénico en linfocitos humanos, células de fibroblastos de hámster chino V79 (*in vitro*) o células de médula ósea de ratón (*in vivo*).

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con la combinación amlodipino/valsartán.

Valsartán: En estudios con animales, no hubo evidencia clara de actividad carcinogénica cuando se administró valsartán en la dieta a ratones machos y hembras en dosis de hasta 160 mg/kg/día durante dos años, pero la exposición sistémica (valor AUC plasmático) a este nivel de dosis fue menor que el alcanzado en humanos. No hubo evidencia clara de actividad carcinogénica en ratas macho o hembra de hasta 200 mg/kg/día con concentraciones plasmáticas de aproximadamente 1.5 veces las concentraciones alcanzadas en humanos (con base en el AUC) a la dosis máxima recomendada (320 mg).

Amlodipino: El potencial carcinogénico de amlodipino no se ha dilucidado completamente. Amlodipino no indujo ningún tumor cuando se probó en ratas a dosis orales de hasta 2.5 mg/kg. Esta

dosis resultó en niveles plasmáticos similares a los alcanzados clínicamente.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 INCOMPATIBILIDADES

Las incompatibilidades no se evaluaron o no se identificaron como parte del registro de este medicamento.

6.2 VIDA ÚTIL

24 meses.

6.3 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.

6.4 INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ninguna en especial.

6.5 FABRICANTE:

Véase la caja plegable.

Fecha de revisión: 26 de agosto 2020.

® = marca registrada

Novartis Farmacéutica S.A. (AC)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

EXFORGE 5/320 amlodipine (as besilate) and valsartan 5/320mg film-coated tablet blister pack. Agosto 2020. Administración de Productos Terapéuticos del Departamento de Salud del Gobierno de Australia. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2011-PI-02345-3&d=20211104172310101>