



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

VALSARTAN - AMLODIPINO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de los receptores de angiotensina II y antagonistas de los canales del calcio.

Código ATC: C09DB01.

3.1. Farmacodinamia

Valsartán - amlodipino es una asociación de dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: valsartán pertenece al grupo de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y amlodipino, al grupo de antagonistas del calcio. La asociación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes solo.

La asociación valsartán - amlodipino produce una reducción aditiva de la presión arterial dosis dependiente en todo su rango posológico. El efecto antihipertensivo de una sola dosis de la combinación persiste durante 24 horas.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Valsartán

Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 2 - 4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%. Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (C_{max}) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimentos y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.

Amlodipino

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Distribución

Valsartán

El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94 - 97%), principalmente a la albúmina sérica.

Amlodipino

El volumen de distribución es aproximadamente 21 L/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipino han mostrado aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Valsartán

No se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroxilo metabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Amlodipino

Se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

Eliminación

Valsartán

Muestra una cinética de eliminación multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente de 9 h). Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 L/h y su aclaramiento renal es de 0,62 L/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La vida media de valsartán es de 6 horas.

Amlodipino

La eliminación del plasma es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas con una dosificación una vez al día. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7 - 8 días. El 10% de amlodipino inalterado y el 60% de los metabolitos de amlodipino se excreta en la orina.

Insuficiencia renal

No se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.

La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Los resultados observados son los esperados para un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Insuficiencia hepática

En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso).

Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40 - 60% del AUC. Por ello, se debe tener precaución al administrar este medicamento en pacientes con enfermedad hepática.

Edad avanzada (≥ 65 años)

El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y de edad avanzada. El aclaramiento de amlodipino en pacientes de edad avanzada tiende a disminuir dando lugar a aumentos en el AUC y la vida media de eliminación.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

Linealidad

Valsartán y amlodipino muestran una farmacocinética lineal. Después de la administración oral de valsartán - amlodipino, se alcanzan las concentraciones plasmáticas de valsartán y amlodipino en 3 y 6 - 8 horas, respectivamente. La tasa y la extensión de la absorción de valsartán - amlodipino son equivalentes a la biodisponibilidad de valsartán y amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En ratas macho, a una exposición de aproximadamente 1,9 (valsartán) y 2,6 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino, se observaron signos histopatológicos de inflamación del estómago glandular. A exposiciones más elevadas, se observó ulceración y erosión de la mucosa estomacal tanto en hembras como en machos. También se observaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5 - 11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán). A una exposición de 8 - 13 (valsartán) y 7 - 8 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino se encontró un aumento en la incidencia y la gravedad de basofilia/hialinización del túbulo renal, dilatación y forma, así como inflamación linfocítica intersticial e hipertrofia medial arteriolar. Se hallaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5 - 11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán).

En ratas, un estudio de desarrollo embrionario, mostró incidencias aumentadas de uréteres dilatados, malformaciones del esternón y falanges sin osificación en las patas delanteras a exposiciones de aproximadamente 12 (valsartán) y 10 (amlodipino) veces



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. También se encontraron uréteres dilatados en el grupo con valsartán solo (exposición 12 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán). En este estudio solamente se observaron signos modestos de toxicidad materna (reducción moderada del peso corporal). El nivel de efecto no observado para los efectos de desarrollo se observó a 3 (valsartán) y 4 (amlodipino) veces la exposición clínica (basada en el AUC). Para los compuestos por separado no hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogénesis.

Valsartán

Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico, no revelan ningún riesgo específico para los humanos.

En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m^2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). En estudios preclínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento de la urea plasmática e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m^2 , (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Amlodipino

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg .

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m^2).

En otro estudio, en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg , se encontró un descenso de la hormona folículo-estimulante y la testosterona en plasma, así como la disminución de la densidad de esperma y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, y 2,5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10 mg en base a mg/m^2) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

En monos titis, a dosis similares, los cambios fueron semejantes, aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía con aumento de la urea y de la creatinina. También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en titis. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia clínica.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial cuando no responda al tratamiento con monoterapia.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

40 mg valsartán - 2,5 mg amlodipino al día.

5.2. Dosis máxima

320 mg de valsartán -10 mg amlodipino al día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Valsartán - amlodipino está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa. No se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática

Valsartán - amlodipino está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa. Debe tenerse precaución cuando se administre valsartán - amlodipino a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos biliares obstructivos. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución al aumentar la dosis.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Valsartán - amlodipino puede administrarse con o sin alimentos. Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes (es decir, valsartán y amlodipino) antes de cambiar a la asociación a dosis fija. Cuando sea clínicamente adecuado, se puede considerar el cambio directo desde la monoterapia a asociación a dosis fija. Por conveniencia, se puede pasar a los pacientes que están recibiendo valsartán y amlodipino en comprimidos-cápsulas separados a valsartán - amlodipino que contenga la misma dosis de los componentes.

Se recomienda tomar valsartán - amlodipino con un poco de agua.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Nasofaringitis, gripe.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacción de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipopotasemia.

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

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio/trastornos del sueño.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareos.

Poco frecuentes: Coordinación anormal, mareo, mareo postural, parestesia, disgeusia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Deterioro visual.

Raras: Alteración visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Raras: Tinnitus.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión ortostática, flebitis, tromboflebitis.

Frecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Tos, dolor faringolaríngeo.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Malestar abdominal, halitosis, hiperplasia gingival, náusea, dispepsia, dolor en epigastrio, estreñimiento, diarrea, boca seca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción, eritema.

Raras: Exantema, prurito, hiperhidrosis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Mialgias, debilidad muscular, dolor en las extremidades.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Creatinina sanguínea elevada, insuficiencia renal aguda.

Raras: Poliaquiuria, poliuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, fatiga, edema facial, rubefacción, sofoco, edema, edema periférico, edema depresible.

Raras: Síncope.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento del ácido úrico en sangre, disminución del potasio sanguíneo, aumento de peso.

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas - República Bolivariana de Venezuela. Cód. Postal 1041.

Teléfono: (+58) 212-2191622. Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000-101-1



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas entre valsartán - amlodipino y otros medicamentos.

Otros agentes antihipertensivos

El uso de alfa bloqueantes, diuréticos y otros medicamentos que pueden causar efectos adversos hipotensores como antidepresivos tricíclicos, alfa bloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, pueden aumentar el efecto antihipertensivo de la asociación valsartán - amlodipino.

Interacciones ligadas a valsartán

No se recomienda el uso concomitante litio. Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo valsartán. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede, presumiblemente, ser mayor.

Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de potasio si se prescribe un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.

Se requiere precaución en el uso concomitante medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos. Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II simultáneamente con AINEs puede presentarse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.

Los resultados de un estudio *in vitro* con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica a valsartán.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, ARA II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Interacciones ligadas a amlodipino

No se recomienda la administración de amlodipino con toronja o jugo de toronja ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en pacientes de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipino. Se debe tener precaución durante su uso.

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso.

Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

Puede presentarse hipotensión sintomática en los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (tales como los pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores del receptor de la angiotensina. Antes de la administración de la asociación de amlodipino - valsartán se recomienda corregir esta situación clínica o llevar a cabo una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Si se presenta hipotensión con amlodipino - valsartán, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

Hiperpotasemia

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.), debe llevarse a cabo con precaución y con controles frecuentes de los niveles de potasio.

Estenosis de la arteria renal

Amlodipino - valsartán debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

Trasplante renal

Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de amlodipino - valsartán en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Insuficiencia hepática

Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. Debe tenerse especial precaución cuando se administre amlodipino - valsartán a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o trastornos biliares obstructivos.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de valsartán es 80 mg.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la posología de amlodipino - valsartán en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR >30 mL/min/1,73 m²). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por la enfermedad primaria.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Angioedema

En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una 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 medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de amlodipino - valsartán debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Insuficiencia cardíaca/post-infarto de miocardio

En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Estenosis valvular aórtica y mitral

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAlI o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAlI o aliskireno.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

No se ha estudiado amlodipino - valsartán en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión.

8.2. Embarazo

Valsartán

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Amlodipino

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7%, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

No existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, por ello se recomienda no administrar valsartán - amlodipino durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

No se administre durante la lactancia.

8.4. Fertilidad

No hay ensayos clínicos sobre fertilidad con valsartán - amlodipino.

Valsartán

No se presentaron efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día de valsartán. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m² (los cálculos basados en una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Amlodipino

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes tratados con valsartán - amlodipino y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

Amlodipino puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe amlodipino presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos, o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática severa, cirrosis hepática, colestasis de vías biliares, aldosteronismo primario.

Insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular (TFG) < 30 mL/min/1,73 m²) y pacientes sometidos a diálisis.

Hipotensión grave.

Shock (incluyendo shock cardiogénico).

Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).

Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Embarazo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No hay experiencia de sobredosis con valsartán - amlodipino. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con un resultado fatal.

10.2. Tratamiento

Se debe hospitalizar al paciente. Si la ingestión es reciente, se llevan a cabo medidas generales como la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión del medicamento puede disminuir de forma significativa la absorción sobre todo de amlodipino. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de valsartán - amlodipino debe ser tratada con apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de los miembros inferiores a 45°, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación por orina. Puede administrarse un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial. Para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio, la administración de gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficiosa. No se recomienda la hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y uso de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Febrero de 2023