

INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA**I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA****EXFORGE®****II. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Amlodipino, Valsartán

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido

Fórmula:

Cada comprimido contiene:

Besilato de Amlodipino equivalente a de Amlodipino	5 mg	5 mg	10 mg	5 mg	10 mg
Valsartán	80 mg	160 mg	160 mg	320 mg	320 mg
Excipiente cbp	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido

IV. INDICACIONES TERAPEUTICAS

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

V. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al amlodipino, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Valsartán: Uso concomitante de antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), (incluyendo valsartán), o con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).
- Embarazo (ver RESTRICCIONES DEL USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

VI. PRECAUCIONES GENERALES**Hiponatremia o Hipovolemia**

Se ha observado hipotensión excesiva en el 0.4 % de los pacientes con hipertensión no complicada que habían recibido tratamiento con **EXFORGE®** en estudios controlados con placebo. En pacientes con el sistema renina-angiotensina activado (como los pacientes hipovolémicos o hiponatrémicos que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores de los receptores de angiotensina puede sobrevenir hipotensión sintomática. Se recomienda la corrección de dicho trastorno antes de administrar **EXFORGE®** o una supervisión médica estricta al inicio del tratamiento.

En caso de hipotensión con **EXFORGE®**, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si fuera necesario, administrar una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede continuar una vez estabilizada la presión arterial.

Hiperpotasemia

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio u otras sustancias capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) exige precaución y la vigilancia frecuente de niveles de potasio.

Estenosis de la arteria renal

EXFORGE® deberá ser utilizado con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o de estenosis en riñón solitario debido a que pueden incrementarse la urea sanguínea y la creatinina sérica en estos pacientes.

Insuficiencia renal

No hay datos sobre casos de insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <10 mL/min.), por lo que se recomienda precaución. No es preciso ajustar la dosis de **EXFORGE®** en pacientes con insuficiencia renal de leve o moderada.

El uso de los ARA, (incluyendo valsartán) o de IECA´s con aliskireno debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 mL/min) (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Trasplante de riñón

Hasta el día hoy no se tiene experiencia de la seguridad de **EXFORGE®** en pacientes que han recibido trasplantes de riñón recientemente.

Insuficiencia hepática

El Valsartán se elimina principalmente inalterado por vía biliar; en cambio, y el Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado. En consecuencia, se debe tener sumo cuidado a la hora de administrar **EXFORGE®** a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares (ver FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA).

Angioedema

Se ha reportado angioedema, como hinchazón de la laringe y glotis, que causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua en pacientes tratados con valsartán; algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ACE. **EXFORGE®** debe ser interrumpido inmediatamente en los pacientes que desarrollen angioedema, y no deberá administrarse de nuevo.

Pacientes con insuficiencia cardíaca / condiciones posteriores al infarto al miocardio.

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

En los pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con los antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio siempre debe incluir la evaluación de la función renal.

Pacientes con infarto al miocardio agudo.

Puede desarrollarse un empeoramiento de la angina de pecho y del infarto al miocardio agudo después de iniciar o aumentar la dosis de amlodipino, en particular en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva.

Pacientes con estenosis de las válvulas aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Al igual que con cualquier otro vasodilatador, se indica especial precaución cuando se utiliza amlodipino en pacientes que padecen cardiomiopatía hipertrófica obstructiva o estenosis de la válvula aórtica o mitral.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA)

Se debe tener precaución cuando se administra de forma conjunta ARA II, incluyendo valsartán, con otros agentes que bloquean el SRA, como los IECA o aliskireno (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

VII. RESTRICCIONES DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Resumen de los riesgos [84]

Al igual que cualquier otro fármaco que actúa directamente en la SRAA, **EXFORGE®** no debe utilizarse durante el embarazo (ver sección CONTRAINDICACIONES). Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no puede excluirse el riesgo para el feto. Se ha informado de que la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (una clase específica de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, SRAA) durante el segundo y tercer trimestre del embarazo causa lesiones y muerte del feto. Asimismo, en datos retrospectivos, el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado a un riesgo potencial de anomalías congénitas. Se han comunicado casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal del neonato en mujeres que habían tomado accidentalmente valsartán.

No hay datos clínicos adecuados del uso de amlodipino en mujeres embarazadas. En estudios en animales con amlodipino se ha observado toxicidad reproductiva con dosis 8 veces superiores 10 mg, la dosis máxima recomendada en humanos (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). No se conoce el posible riesgo para el ser humano.

Si se detecta el embarazo durante el tratamiento, se debe suspender **EXFORGE®** lo antes posible (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

Consideraciones clínicas

Riesgo embriofetal o materno asociado a enfermedades

La hipertensión durante el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones durante el parto (p. ej., necesidad de cesárea y hemorragia puerperal). La hipertensión incrementa el riesgo fetal de retraso del desarrollo intrauterino y muerte intrauterina [84].

Riesgo fetal o neonatal [84]

La presencia de oligohidramnios en embarazadas que en el segundo y tercer trimestre de embarazo emplearon medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina puede dar lugar a una disminución de la función renal fetal, que provoca anuria e insuficiencia renal; hipoplasia pulmonar fetal; deformaciones óseas (incluida hipoplasia craneal); hipotensión y muerte.

En caso de exposición accidental a un tratamiento con ARA, se debe considerar la monitorización fetal pertinente [84].

Los infantes de madres que hayan recibido tratamiento con ARA durante el primer trimestre deben ser objeto de vigilancia estrecha por si apareciera una hipotensión [84].

Datos en animales [84]

Valsartán y amlodipino: En un estudio de desarrollo embrio-fetal por vía oral en ratas con niveles de dosis de 5:80 mg/kg/día, amlodipino/valsartán, 10:160 mg/kg/día de amlodipino/valsartán, y 20:320 mg/kg/día de amlodipino/valsartán, se observaron efectos relacionados con el tratamiento que afectaban a la madre y del feto (retraso en el desarrollo y alteraciones observadas en la presencia de toxicidad materna significativa) con la combinación de dosis altas. El nivel no observado de efectos adversos (NOAEL, de sus siglas en inglés) para los efectos embrio-fetales fue de 10:160 mg/kg/día de la combinación amlodipino/valsartán. Estas dosis son, respectivamente, 4.3 y 2.7 veces la exposición sistémica en humanos que recibieron la MRHD (10/320 mg/60 kg).

Valsartán: En los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad materna en las ratas que recibieron dosis de valsartán de 600 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 6 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso) y en los conejos que recibieron dosis de 10 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 0,6 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso). No hubo indicios de toxicidad materna ni fetotoxicidad en ratones hasta una dosis de 600 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 9 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso) [81].

Amlodipino: Cuando se administró maleato de amlodipino en dosis de hasta 10 mg/kg/día por vía oral a ratas y conejas preñadas durante los respectivos períodos principales de organogénesis no se hallaron indicios de teratogenia ni de toxicidad embrionaria o fetal. No obstante, el tamaño de la camada disminuyó de forma considerable (en un 50%) y el número de muertes intrauterinas aumentó de forma significativa (aproximadamente se quintuplicó). Administrado en esa dosis, el amlodipino ha demostrado prolongar el período de gestación y la duración del parto en las ratas [70].

Lactancia

No se sabe si el valsartán o el amlodipino pasan a la leche materna. Se ha descrito que el amlodipino pasa a leche materna humana. La proporción de dosis materna recibida por el lactante se ha estimado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7% con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto del amlodipino en el infante. [84] El valsartán se excreta en la leche de ratas lactantes, por lo que no se aconseja el uso de **EXFORGE®** durante la lactancia (véase CONTRAINDICACIONES).

Infertilidad

No hay información sobre los efectos del amlodipino ni del valsartán sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en ratas no mostraron efectos del amlodipino o del valsartán sobre la fertilidad (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).[70,75]

Mujeres y varones en edad fértil

Al igual que cualquier otro fármaco que actúa directamente en la SRAA, **EXFORGE®** no debe utilizarse en mujeres que planeen quedar embarazadas. Los médicos que prescriban medicamentos que actúen sobre la SRAA deben aconsejar a las mujeres en edad fértil acerca del riesgo potencial de estos fármacos durante el embarazo.

VIII. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Se ha estudiado la seguridad de **EXFORGE®** en cinco estudios clínicos controlados en los que participaron 5,175 pacientes, 2,613 de los cuales recibieron valsartán en asociación con amlodipino.

Las reacciones adversas o las experiencias adversas (tabla 1 y 2) se clasifican por orden de frecuencia, las más frecuentes primero, siguiendo la convención siguiente: **muy frecuente** ($\geq 1/10$), **frecuente** ($\geq 1/100$, $< 1/10$), **infrecuente** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), **rara** ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), **muy rara** ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Reacciones Adversas con Exforge®

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Rinofaringitis, gripe.
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras:	Hipersensibilidad.
Trastornos oculares	
Raras	Trastornos visuales.
Trastornos psiquiátricos	
Raras:	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Dolor de cabeza.
Poco frecuente:	Mareos, somnolencia, mareo postural, parestesia.
Trastornos del oído y el laberinto	
Poco frecuente:	Vértigo.
Raras:	Acúfenos

Trastornos cardíacos

Poco frecuente:	Taquicardia, palpitaciones.
Raras:	Síncope.

Trastornos vasculares

Poco frecuente:	Hipotensión ortostática.
Raras:	Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Poco frecuente:	Tos, dolor laringofaríngeo.
-----------------	-----------------------------

Trastornos digestivos

Poco frecuente:	Diarrea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, xerostomía.
-----------------	---------------------------------------------------------------

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Poco frecuente:	Erupción cutánea, eritema.
Raras:	Hiperhidrosis, exantema, prurito.

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo

Poco frecuente:	Inflamación articular, dolor de espalda, artralgia.
Raras:	Espasmos musculares, sensación de pesadez.

Trastornos renales y urinarios

Raras:	Polaquiuria, poliuria.
--------	------------------------

Trastornos del aparato reproductor y mamarios

Raras:	Disfunción eréctil.
--------	---------------------

Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración

Frecuentes:	Edema, edema depresible, edema facial, edema periférico, fatiga, rubefacción, astenia, sofoco.
-------------	------------------------------------------------------------------------------------------------

Información adicional sobre la asociación de principios activos

En los estudios clínicos concluidos controlados con placebo o fármaco de referencia en diseño de doble ciego, la incidencia de edema periférico fue estadísticamente menor en los pacientes tratados con la asociación (5.8 %) que en los que recibieron monoterapia con Amlodipino (9 %).

Información adicional sobre los principios activos individuales

La administración de **EXFORGE®** puede tener las mismas reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los principios activos por separado, aunque no se hayan observado en los estudios clínicos con **EXFORGE®**.

Amlodipino

Otras reacciones adversas registradas con amlodipino en monoterapia, independientemente de su asociación causal con el medicamento en estudio, se describen en la tabla 2:

Dado que los estudios clínicos con amlodipino se llevaron a cabo en condiciones muy diversas, la tasa de reacciones adversas observada en los estudios clínicos para un fármaco no puede compararse directamente con otro fármaco en los estudios clínicos, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Tabla 2 Reacciones adversas con Amlodipino en monoterapia.

Trastornos oculares	
Infrecuentes	Diplopía
<i>Trastornos sanguíneos y linfáticos</i>	
Muy Raras	Trombocitopenia, Leucopenia
Trastornos del sistema inmune	
Muy Raras	Reacciones Alérgicas

Trastornos Metabólicos y nutricionales	
Muy Raras	Hiperglucemia.
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes	Insomnio, Cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso.	
Infrecuentes	Temblores, Hipoestesia, Disgeusia
Muy Raras	Neuropatía periférica, Hipertonía
Trastornos cardíacos	
Muy Raras	Arritmia, Bradicardia, Fibrilación auricular, Taquicardia, Infarto al miocardio.
Trastornos vasculares	
Muy Raras	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuentes	Disnea, Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Vómito, Dispepsia
Muy Raras	Pancreatitis, Gastritis, Hiperplasia gingival.
Trastornos hepatobiliares	
Muy Raras	Hepatitis, Ictericia
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Infrecuentes	Alopecia, Purpura, Decoloración de la piel, Fotosensibilidad
Muy Raras	Angioedema, Urticaria, Eritema multiforme, Síndrome de Steven-Jhonson.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Infrecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuentes	Trastornos de la micción, Nocturia
Trastornos reproductivos y de los senos	
Infrecuentes	Ginecomastia
Trastornos generales y del sitio de administración	
Infrecuentes	Dolor, Malestar, Dolor en el pecho
Pruebas complementarias	
Infrecuentes	Disminución de peso, Aumento de peso
Muy Raras	Incremento de las enzimas hepáticas (en su mayoría consistentes con colestasis).

Valsartán

Las reacciones adversas con valsartán reportadas de los estudios clínicos, la experiencia post-comercialización y los resultados de laboratorio se presentan en la tabla 3 de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas.

No es posible aplicar ninguna frecuencia para todas las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) notificadas solamente de la experiencia post-comercialización y de los datos de laboratorio, y por lo tanto se muestran como de "Frecuencia Desconocida".

Tabla 3 Reacciones adversas con valsartán en monoterapia

Trastornos del sistema circulatorio y linfático	
Frecuencia Desconocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, Neutropenia, Trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmune	
Frecuencia Desconocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y nutricionales	
Frecuencia Desconocida	Incremento del potasio sérico
Trastornos vasculares	
Muy raro:	Vasculitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia Desconocida	Elevación de los parámetros hepáticos, incluyendo incremento de la bilirrubina sérica.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Frecuencia Desconocida	Angioedema, epidermólisis bullosa.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Frecuencia Desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia Desconocida	Falla e insuficiencia renal, elevación de la creatinina sérica

Los siguientes eventos también se han observado durante los estudios clínicos en pacientes hipertensos con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: insomnio, disminución de la libido, faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infecciones virales.

IX. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Amlodipino

Simvastatina: La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina causó un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la administración de simvastatina en monoterapia. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg al día en pacientes que reciben amlodipino.

Inhibidores de la CYP3A4: La coadministración de una dosis de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino en adultos mayores hipertensos resultó en un aumento de 1.6 veces en la exposición sistémica de amlodipino. Los inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino en mayor medida que el diltiazem. Por lo tanto se debe ejercer precaución cuando se administra amlodipino con inhibidores del CYP3A4.

Jugo de toronja: La exposición al amlodipino puede verse aumentada cuando este se administra con jugo de pomelo, debido a la inhibición de la CYP3A4. Sin embargo, la administración simultánea de 240 ml de jugo de pomelo con una única dosis oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no supuso un efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino [80].

Inductores de la CYP3A4: No hay información disponible sobre los efectos cuantitativos de los inductores de la CYP3A4 sobre el amlodipino. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar el efecto clínico adecuado cuando el amlodipino se administra conjuntamente con inductores de la CYP3A4 (p. e. rifampicina, hierba de san Juan [*Hypericum perforatum*]). [73]

En monoterapia, el Amlodipino se ha administrado sin problemas de seguridad con diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona, cimetidina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Valsartán

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (RAS) con ARA II, IECA o aliskireno: El uso concomitante de ARA II, incluyendo valsartán, con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia con una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciben **EXFORGE®** y otros agentes que afectan el SRA (ver PRECAUCIONES GENERALES).

El uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartán, o IECA con aliskireno debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 mL / min) (ver PRECAUCIONES GENERALES).

El uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartán, o IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo 2 (ver CONTRAINDICACIONES).

Potasio: El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio u otras sustancias que pueden incrementar los niveles de potasio (heparina, etc.) exige precaución y la vigilancia estricta de los niveles de potasio.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores COX-2): Cuando se administran simultáneamente antagonistas de la angiotensina II con AINES, el efecto antihipertensivo puede verse disminuido. Además, en pacientes geriátricos, pacientes con volumen corporal disminuido, (incluidos los pacientes en terapia con diuréticos), o con función renal comprometida, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINES puede conducir a un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal. Por lo tanto, se recomienda iniciar el monitoreo de la función renal cuando se inicie o se modifique el tratamiento con Valsartán de los pacientes que reciben simultáneamente AINES.

Litio: Se han reportado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de toxicidad durante la administración concomitante de litio con IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II. Por lo tanto, se recomienda vigilar cuidadosamente los niveles séricos de litio durante el uso concomitante. Si se utiliza un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede incrementarse aún más presumiblemente con el uso de **EXFORGE®**.

Transportadores: Los resultados de un estudio in vitro con tejidos hepáticos humanos indican que el valsartán es un sustrato del transportador de absorción hepática OATP1B1 y del transportador de flujo de salida hepático MRP2. La administración conjunta de inhibidores de los transportadores de absorción (rifampicina, ciclosporina) o de los transportadores de salida (ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al valsartán.

En la monoterapia con valsartán, no se han encontrado interacciones farmacológicas de interés clínico con ninguno de estos fármacos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, Amlodipino y glibenclamida.

X. PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Amlodipino/valsartán

En varios estudios preclínicos de seguridad que fueron realizados en animales con la combinación amlodipino/valsartán; no hubo hallazgos que pudieran excluir el uso de las dosis terapéuticas de esta combinación en humanos. Se han llevado a cabo estudios de 13 semanas de duración en los que se administró la asociación a ratas y a tities, así como estudios en ratas en los que se investigó la toxicidad para el desarrollo embriofetal.

En un estudio de toxicidad de dosis orales llevado a cabo en ratas durante 13 semanas, se observó inflamación del estómago glandular relacionada con la asociación de amlodipino y valsartán en machos que recibieron dosis $\geq 3/48$ mg/kg/día y en hembras con dosis $\geq 7.5/120$ mg/kg/día. No han sido observados estos efectos en ninguna de las dosis utilizadas en el estudio de 13 semanas en monos tities, aunque se registró inflamación del intestino grueso sólo en el grupo de monos tities que recibieron la dosis alta (ningún efecto con dosis $\leq 5/80$ mg/kg/día). Los efectos adversos gastrointestinales observados en los estudios clínicos con EXFORGE® no fueron más frecuentes con la asociación que con las monoterapias respectivas.

No se ha probado la combinación amlodipino/valsartán para mutagenicidad, clastogenicidad, desempeño reproductivo o carcinogenicidad ya que no había evidencia de ninguna interacción entre los dos compuestos.

Amlodipino

El perfil de seguridad del amlodipino ha sido bien establecido, tanto clínico como preclínico. No se observaron hallazgos relevantes en los estudios de carcinogenicidad y mutagenicidad.

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos por 64 días y las hembras por 14 días antes del apareamiento) con dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a una escala de mg/m², con base en el peso del paciente de 50 kg).

El amlodipino ha sido probado de forma individual para mutagenicidad, clastogenicidad, desempeño reproductivo y carcinogenicidad, con resultados negativos.

Valsartán

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para el ser humano según los estudios habituales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinógeno y efectos sobre la fecundidad. [81].

Seguridad farmacológica y toxicidad a largo plazo:

En una variedad de estudios preclínicos de seguridad realizados en varias especies animales, no hubo hallazgos que permitan excluir el uso de dosis terapéuticas de valsartán en humanos.

En estudios preclínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso corporal) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y hubo evidencia de cambios en la hemodinámica renal (aumento ligero de la urea plasmática e hiperplasia tubular renal y basofilia en machos) en ratas. Estas dosis en ratas (200 y 600 mg/kg/día) son de aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m² (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día para un paciente de 60 kg). En monos tities, a dosis similares, los cambios fueron semejantes aunque más graves, sobre todo en el riñón donde los cambios avanzaron hacia nefropatía con aumento de la urea y la creatinina. También se observó en ambas especies hipertrofia de las células renales yuxtglomerulares. Todos los cambios se consideran causados por el efecto farmacológico del valsartán, que produce hipotensión prolongada, especialmente en los monos tities. Habida cuenta de las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos, no parece que la hipertrofia de las células yuxtglomerulares del riñón revista importancia alguna [81].

Toxicidad para la función reproductora: En un estudio de fecundidad en ratas, el valsartán no ejerció efectos adversos sobre la capacidad reproductora tanto en los machos como en las hembras cuando se administró en dosis de hasta 200 mg/kg/d por vía oral, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 18 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso) [81, 84].

Mutagenia: El valsartán careció de potencial mutágeno, tanto génico como cromosómico, en diferentes estudios convencionales de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* [81].

Carcinogenia: No se observaron signos de carcinogenia cuando se administró valsartán en la dieta a ratones y ratas durante 2 años en dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día, respectivamente [81].

XI. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

Posología

Población General

En pacientes cuya presión arterial no esta adecuadamente controlada con monoterapia debe ser cambiado a la terapia de combinación con **EXFORGE®**. La dosis recomendada es un comprimido diario (5/80 mg; 5/160 mg; 10/160 mg; 5/320 mg y 10/320 mg de Amlodipino/Valsartán). Si fuera clínicamente adecuado, se puede pasar directamente de la monoterapia a la asociación con dosis fijas. Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia a la combinación con dosis fija.

Por conveniencia, se pueden sustituir los comprimidos separados de Valsartán y Amlodipino por los de **EXFORGE®** que proporcionen idénticas dosis de tales componentes.

EXFORGE® se puede utilizar como terapia inicial en pacientes que probablemente necesitan varios fármacos para lograr las metas de presión arterial. La elección de **EXFORGE®** como terapia inicial para la hipertensión debe basarse en una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

Para la terapia inicial, la dosis inicial habitual es de **EXFORGE®** 5/80 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar después de 1 a 2 semanas de tratamiento para un máximo de una tableta de 10/320 mg una vez al día, según sea necesario para controlar la presión arterial. **EXFORGE®** no está recomendado como terapia inicial en pacientes con hipovolemia intravascular (ver sección de PRECAUCIONES GENERALES).

La dosis máxima es de 10/320 mg.

La monoterapia con amlodipino o valsartán puede administrarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar los comprimidos de **EXFORGE®** con un poco de agua.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que padecen insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática.

Debido al amlodipino y al valsartán, se debe ejercer precaución a la hora de administrar **EXFORGE®** a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares (véase PRECAUCIONES GENERALES Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Debido a la falta de datos de seguridad y eficacia, no se recomienda el uso de **EXFORGE®** en los pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos (mayores de 65 años de edad).

Debido a que los componentes de la asociación son igualmente bien tolerados cuando se administran en dosis similares a pacientes geriátricos (mayores de 65 años de edad) o jóvenes, no se requiere ningún ajuste en la posología (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

XII. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Aún no hay experiencia de sobredosis con **EXFORGE®**. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis de amlodipino puede cursar con una vasodilatación periférica excesiva y posiblemente con taquicardia refleja. Se han notificado casos de hipotensión sistémica pronunciada, y potencialmente prolongada, incluso causante de choque (shock) y muerte del paciente.

La sobredosis de amlodipino puede causar vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han notificado casos de hipotensión sistémica pronunciada y potencialmente prolongada, incluso con choque (*shock*) y muerte del paciente. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de amlodipino requiere apoyo cardiovascular activo incluyendo monitorización frecuente de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y vigilar el volumen circulatorio y a la producción de orina.

Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre y cuando no exista ninguna contraindicación para su uso.

Si la ingestión es reciente, puede considerarse la inducción del vómito o lavado gástrico.

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

El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Es poco probable que se pueda eliminar el valsartán o el amlodipino por hemodiálisis.

XIII. PRESENTACIONES

Caja con 14, 28 ó 30 comprimidos (5 mg/80 mg ó 5 mg/160 mg ó 5 mg/320 mg ó 10 mg/160 mg, 10 mg/320 mg) en envase de burbuja.

XIV. LEYENDAS DE PROTECCION

Dosis: La que el médico señale.

Vía de administración: Oral.

Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo, ni lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XV. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

Propiedad de:

NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

Coyoacán, Ciudad de México, México.

XVI.- NÚMERO DE REGISTRO

Reg. No. 159M2007 SSA IV

CDS: 03.Dic.2014 10.Sep.2018

TN: 2014-PSB/GLC-0721-s, N/A

®Marca registrada

NPI: 15.Ene.2015, Nov.2018