

RESUMEN INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA
Amlodipino 5 mg + Valsartán 80 mg
Tabletas Recubiertas

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Tratamiento de la hipertensión idiopática^{1y2}.

DOSIFICACIÓN²:

Se aconseja iniciar con 1 cápsula de amlodipino 5mg/valsartán 80mg, que luego puede aumentarse (en un lapso de 2 a 3 semanas) si la respuesta clínica así lo requiere. La falta de respuesta indicará el uso de amlodipino 5 mg/valsartán 160mg de igual manera al caso anterior y de ser necesario amlodipino 10 mg/valsartán 160 mg., con igual posología.

CONTRAINDICACIONES³:

- Hipersensibilidad conocida al amlodipino, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo
- El uso concomitante de Amlodipino + Valsartán con productos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o falla renal (FG <60 mL/min/1.73m²).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES³:

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)

Existen pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalcemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el uso combinado de bloqueo doble del RAAS mediante inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno.

Si se considera que la terapia de doble bloqueo es absolutamente necesaria, esto sólo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y con estrecho monitoreo de la función renal, electrolitos y presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

INTERACCIONES⁴:

Amlodipino:

Simvastatina:

La administración simultánea de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la administración de simvastatina por sí sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en los pacientes que reciben tratamiento con amlodipino.

Inhibidores del CYP3A4:

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

Jugo de pomelo (toronja):

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

Inductores del CYP3A4:

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

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

Valsartán:

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

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

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

Potasio:

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

Antinflamatorios no esteroides (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2):

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

Litio:

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

Transportadores:

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

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

REACCIONES ADVERSAS⁵:

Resumen del perfil de seguridad:

La seguridad de amlodipino/valsartán se ha evaluado en cinco ensayos clínicos controlados con 5.175 pacientes, de los cuales 2.613 recibieron valsartán en combinación con amlodipino. Las siguientes reacciones adversas fueron las que se presentaron con más frecuencia o las más importantes o graves: nasofaringitis, gripe, hipersensibilidad, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, edema, edema con fóvea, edema facial, edema periférico, fatiga, enrojecimiento dérmico, astenia y sofoco.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Amlodipino /valsartán	Amlodipino	Valsartán
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Frecuentes	-	-
	Gripe	Frecuentes	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemoglobina y hematocrito disminuidos	-	-	Frecuencia no conocida
	Leucopenia	-	Muy raras	-
	Neutropenia	-	-	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia, a veces con púrpura	-	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Poco frecuentes	-	-
	Hipercalcemia	Poco frecuentes	-	-
	Hiperglucemia	-	Muy raras	-
	Hiperlipidemia	Poco frecuentes	-	-
	Hiperuricemia	Poco frecuentes	-	-
	Hipopotasemia	Frecuentes	-	-
	Hiponatremia	Poco frecuentes	-	-
Trastornos psiquiátricos	Depresión	-	Poco frecuentes	-
	Ansiedad	Raras	-	-
	Insomnio/trastornos del sueño	-	Poco frecuentes	-
	Cambios del estado de ánimo	-	Poco frecuentes	-
	Confusión	-	Raras	-
Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal	Poco frecuentes	-	-
	Mareo	Poco frecuentes	Frecuentes	-
	Mareo postural	Poco frecuentes	-	-
	Disgeusia	-	Poco frecuentes	-
	Trastorno extrapiramidal	-	Frecuencia no conocida	-
	Dolor de cabeza	Frecuentes	Frecuentes	-

	Hipertonía	-	Muy raras	-
	Parestesia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-
	Neuropatía periférica, neuropatía	-	Muy raras	-
	Somnolencia	Poco frecuentes	Frecuentes	-
	Síncope	-	Poco frecuentes	-
	Temblor	-	Poco frecuentes	-
	Hipoestesia	-	Poco frecuentes	-
Trastornos oculares	Alteración visual	Raras	Poco frecuentes	-
	Deterioro visual	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Raras	Poco frecuentes	-
	Vértigo	Poco frecuentes	-	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuentes	Frecuentes	-
	Síncope	Raras	-	-
	Taquicardia	Poco frecuentes	-	-
	Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular)	-	Muy raras	-
	Infarto de miocardio	-	Muy raras	-
Trastornos vasculares	Rubor	-	Frecuentes	-
	Hipotensión	Raras	Poco frecuentes	-
	Hipotensión ortostática	Poco frecuentes	-	-
	Vasculitis	-	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuentes	Muy raras	Poco frecuentes
	Disnea	-	Poco frecuentes	-
	Dolor faringolaríngeo	Poco frecuentes	-	-
	Rinitis	-	Poco	-

			frecuentes	
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Alteración de los hábitos intestinales	-	Poco frecuentes	-
	Estreñimiento	Poco frecuentes	-	-
	Diarrea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-
	Boca seca	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-
	Dispepsia	-	Poco frecuentes	-
	Gastritis	-	Muy raras	-
	Hiperplasia gingival	-	Muy raras	-
	Náuseas	Poco frecuentes	Frecuentes	-
	Pancreatitis	-	Muy raras	-
	Vómitos	-	Poco frecuentes	-
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada	-	Muy raras*	Frecuencia no conocida
	Hepatitis	-	Muy raras	-
	Colestasis intrahepática, ictericia	-	Muy raras	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	-	Poco frecuentes	-
	Angioedema	-	Muy raras	Frecuencia no conocida
	Dermatitis bullosa	-	-	Frecuencia no conocida
	Eritema	Poco frecuentes	-	-
	Eritema multiforme	-	Muy raras	-
	Exantema	Raras	Poco frecuentes	-
	Hiperhidrosis	Raras	Poco frecuentes	-
	Reacciones de fotosensibilidad	-	Poco frecuentes	-
	Prurito	Raras	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
	Púrpura	-	Poco frecuentes	-

	Erupción	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
	Decoloración de la piel	-	Poco frecuentes	-
	Urticaria y otras formas de erupción	-	Muy raras	-
	Dermatitis exfoliativa	-	Muy raras	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muy raras	-
	Edema de Quincke	-	Muy raras	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-
	Dolor de espalda	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-
	Inflamación de las articulaciones	Poco frecuentes	-	-
	Espasmos musculares	Raras	Poco frecuentes	-
	Mialgia	-	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
	Hinchazón de tobillos	-	Frecuentes	-
	Sensación de pesadez	Raras	-	-
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sanguínea elevada	-	-	Frecuencia no conocida
	Trastorno de la micción	-	Poco frecuentes	-
	Nicturia	-	Poco frecuentes	-
	Polaquiuria	Raras	Poco frecuentes	-
	Poliuria	Raras	-	-
	Insuficiencia renal y deterioro de la función renal	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	-	Poco frecuentes	-
	Disfunción erectil	Raras	-	-
	Ginecomastia	-	Poco frecuentes	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuentes	Poco frecuentes	-
	Molestia, malestar general	-	Poco frecuentes	-
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Edema facial	Frecuentes	-	-
	Rubefacción, sofoco	Frecuentes	-	-

	Dolor no cardíaco en el pecho	-	Poco frecuentes	-
	Edema	Frecuentes	Frecuentes	-
	Edema periférico	Frecuentes	-	-
	Dolor	-	Poco frecuentes	-
	Edema con fóvea	Frecuentes	-	-
Exploraciones complementarias	Aumento del potasio sanguíneo	-	-	Frecuencia no conocida
	Aumento de peso	-	Poco frecuentes	-
	Pérdida de peso	-	Poco frecuentes	-

* En su mayoría coincidiendo con colestasis

Información adicional sobre la combinación

Se observó edema periférico, un efecto adverso conocido de amlodipino, generalmente con menor incidencia en los pacientes que recibieron la combinación amlodipino/valsartán que en aquellos que recibieron amlodipino solo. En ensayos clínicos doble ciego, controlados, la incidencia de edema periférico por dosis fue la siguiente:

% de pacientes que experimentaron edema periférico	Valsartan (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	NA	NA	9,0	9,5

La incidencia media de edema periférico uniformemente sopesada entre todas las dosis fue del 5,1% en la combinación amlodipino/valsartán.

Información adicional sobre los componentes individuales

Amlodipino

Frecuentes

Somnolencia, mareo, palpitations, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos.

Poco frecuentes

Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, temblor, disgresia, síncope, hipoestesia, alteraciones visuales (incluyendo diplopía), acúfenos, hipotensión, disnea, rinitis, vómitos, dispepsia, alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, exantema, mialgia, calambres musculares, dolor, trastornos de la micción, aumento de la frecuencia urinaria, impotencia, ginecomastia, dolor torácico, malestar general, aumento de peso, pérdida de peso.

Raras	Confusión.
Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia, hipersensibilidad (reacción alérgica), hiperglucemia, hipertonía, neuropatía periférica, infarto de miocardio, arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival, hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas*, angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad.
Frecuencia no conocida	Trastorno extrapiramidal
* en su mayoría coincidiendo con colestasis	

Valsartán

Frecuencia no conocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia, aumento del potasio sérico, elevación de las pruebas de la función hepática incluyendo aumento de la bilirrubina sérica, insuficiencia y fallo renal, elevación de la creatinina sérica, angioedema, mialgia, vasculitis, hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero. Las reacciones adversas previamente notificadas para uno de los componentes individuales (amlodipino o valsartán) también pueden ser reacciones adversas potenciales para amlodipino/valsartán, incluso sin haberse observado en los ensayos clínicos o durante el periodo post-comercialización.
------------------------	--

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, Acta No.11. de 2007, Numeral 2.1.4.1.
2. Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, Acta No. 38 de 2011, Numeral 3.1.4.3.
3. Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, Acta No.2. de 2017, Numeral 3.4.17.
4. Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, Acta No.7. de 2015, Numeral 3.4.9.
5. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), London, United Kingdom
Link: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1520572739744.pdf>