



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-366-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-2001-000155-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000155-17-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 28/11/2017 11:37:18 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-013125-17-9 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1°: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial **AMLODIPINA-VALSARTAN TEVA** y nombre/s genérico/s **VALSARTAN - AMLODIPINO**, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma **IVAX ARGENTINA S.A.**

ARTICULO 2°: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 04/01/2018 09:14:13**, **PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 04/01/2018 09:14:13**, **PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 30/05/2017 11:55:46**, **PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 30/05/2017 11:55:46**, **PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 04/01/2018 09:14:13**, **PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 04/01/2018 09:14:13**.

ARTICULO 3°: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: **“ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”**, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4°: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5°: Establécese que la firma **IVAX ARGENTINA S.A.** deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6°: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7°: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años, a partir

de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8°: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000155-17-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.16 16:19:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.16 16:19:38 -0300'



Amlodipina – Valsartán TEVA

Amlodipina – Valsartán

Comprimidos

5mg- 160mg

10mg – 160mg

Industria Israelí

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido de Amlodipina- Valsartán TEVA 5 mg/ 160 mg contiene:

Valsartán	160,000
Amlodipina (como besilato)	5,000
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	2,500
Almidón glicolato de sodio	16,000
Crospovidona (Kollidon CL)	17,500
Celulosa microcristalina (Avicel pH 101)	23,000
Almidón glicolato de sodio	13,500
Fosfato de calcio dibásico anhidro	37,000
Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)	69,200
Estearato de magnesio	4,370
Alcohol polivinílico hidrolizado*	4,200
Dióxido de titanio*	1,806
Macrogol 3350 *	2,121
Talco*	1,554
Óxido de hierro amarillo*	0,819

(*)Bajo el nombre comercial Opadry II 85F32782 Yellow

Cada comprimido de Amlodipina- Valsartán TEVA 10 mg/ 160 mg contiene:

Valsartán	160,000
Amlodipina (como besilato)	10,000
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	2,500
Almidón glicolato de sodio	16,000
Crospovidona (Kollidon CL)	17,500
Celulosa microcristalina (Avicel pH 101)	23,000
Almidón glicolato de sodio	13,500
Fosfato de calcio dibásico anhidro	37,000
Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)	62,270

TEVA

Estearato de magnesio	4,370
Alcohol polivinílico hidrolizado*	4,200
Dióxido de titanio*	2,536
Macrogol 3350 *	2,121
Talco*	1,554
Óxido de hierro amarillo*	0,089

(*)Bajo el nombre comercial Opadry II 85F22055 Yellow

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO.

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Los comprimidos de Amlodipina- Valsartán TEVA contienen 2 medicamentos combinados (Amlodipina y Valsartán) que se indican para el tratamiento de la hipertensión en:

- Pacientes en donde un solo medicamento no es suficiente para disminuir la presión arterial alta.
- Como terapia inicial para disminuir la presión arterial elevada, si su médico decide que es probable que necesite más de un medicamento.

La disminución de la presión arterial en pacientes hipertensos, reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA®?

No debe tomar los comprimidos de Amlodipina- Valsartán TEVA durante el embarazo. Consulte "¿Cuál es la información más importante que debería saber acerca de los comprimidos de Amlodipina- Valsartán TEVA?"

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA®?



Informe a su médico si usted:

- Está embarazada o planea estarlo. Consulte “¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?”
- Está amamantando o planea hacerlo. Amlodipina y Valsartán pueden pasar a su leche. No amamante mientras toma comprimidos de Amlodipina y Valsartán.
- Tiene problemas cardíacos
- Tiene problemas hepáticos
- Tiene problemas renales
- Está vomitando o tiene mucha diarrea
- Tuvo alguna vez una reacción denominada angioedema a otro medicamento para la presión arterial. El angioedema provoca la hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta y puede causar dificultad para respirar.

¿Puedo tomar AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA® con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- Simvastatina u otro medicamento para reducir el colesterol.
- Otros medicamentos para la hipertensión o problemas cardíacos.
- Diuréticos.
- Suplementos de potasio. Su médico podrá controlar la cantidad de potasio en sangre periódicamente.
- Un sustituto de la sal. Su médico podrá controlar la cantidad de potasio en sangre periódicamente.
- Fármacos antiinflamatorios no esteroides (como ibuprofeno o naproxeno).
- Medicamentos utilizados para prevenir y tratar micosis en la piel (como por ejemplo ketoconazol, itraconazol).
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (como claritromicina, telitromicina).
- Determinados antibióticos (grupo de rifamicina), un fármaco que se utiliza para proteger contra el rechazo de trasplantes (ciclosporina) o un fármaco antirretroviral utilizado para tratar la infección de VIH/SIDA (ritonavir). Estos fármacos pueden incrementar el efecto de Valsartán.
- Litio, un medicamento utilizado en algunos tipos de depresión.

¿CÓMO DEBO TOMAR AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA®?

Tome AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.

TEVA

Tome los comprimidos DE AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA una vez cada día.

Los comprimidos de AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA se pueden administrar con o sin alimentos.

Si se olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Si está cerca de su próxima dosis, no tome la dosis que olvidó. Sólo tome la dosis siguiente a su hora habitual.

Informe a todos sus médicos o dentistas que está tomando comprimidos de AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA si:

- Va a someterse a una cirugía
- Va a diálisis renal

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Si se olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Si está cerca de su próxima dosis, no tome la dosis que olvidó. Sólo tome la dosis siguiente a su hora habitual.

Ante cualquier duda consulte a su médico.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si toma más de la dosis recetada de AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA®, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Embarazo

Si queda embarazada mientras toma comprimidos de AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA, informe a su médico de inmediato.

Hable con su médico sobre otras formas de bajar su presión arterial si planea quedar embarazada.

Si usted está embarazada, los comprimidos de AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA pueden dañar o provocar la muerte de su bebé.

Hipotensión

Durante el tratamiento con AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA, usted puede tener hipotensión (presión arterial baja). La presión arterial baja es más probable que se produzca si usted:

- Toma diuréticos.
- Tiene una dieta con bajo contenido de sal.
- Se somete a tratamientos de diálisis.
- Tiene problemas cardíacos.

TEVA

- Tiene vómitos o diarrea.
- Bebe alcohol.

En caso de que se sienta débil o mareado, acuéstese y llame a su médico de inmediato.

Problemas cardíacos

Al iniciar su tratamiento con AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA o al incrementar la dosis, puede llegar a tener más problemas cardíacos y dolor de pecho (angina de pecho), especialmente si ya padece problemas cardíacos graves. Llame inmediatamente a su médico si empeora su dolor de pecho o si el dolor de pecho no se va.

Cambios en los análisis de sangre de laboratorio en personas con insuficiencia cardíaca

Algunas personas con insuficiencia cardíaca que toman Valsartán, uno de los medicamentos en los comprimidos de AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA, presentan alteraciones de los resultados de los análisis de sangre, incluyendo incremento de los niveles de potasio, y disminución de la función renal.

Problemas renales

Los problemas renales pueden empeorar en personas que ya padecen problemas en los riñones. Algunas personas tendrán cambios en los análisis de sangre indicativos de la función del riñón, por lo que pueden necesitar una dosis menor de comprimidos de AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA. Llame a su médico si se le hinchan los pies, tobillos o manos o si sube de peso de manera inexplicable. Si tiene insuficiencia cardíaca, su médico debe controlar su función renal antes de recetarle los comprimidos de AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA®?

Al igual que todos los medicamentos, AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos indeseados más frecuentes pueden incluir:

- Hinchazón (edema) de las manos, tobillos o pies.
- Congestión nasal. Dolor de garganta y malestar al tragar.
- Dolor de cabeza.
- Enrojecimiento, calor
- Disminución excesiva de la presión al ponerse de pie (hipotensión ortostática).
-

Efectos indeseados poco frecuentes:

- Palpitaciones, taquicardia.
- Dolor de oído.
- Tos, disfonía.

TEVA

- Diarrea, náuseas, constipación, dolor de estómago, dolor en la parte superior del estómago, acidez, vómitos, sequedad bucal.
- Aumento de azúcar en sangre, aumento del colesterol en sangre.
- Infecciones en el tracto respiratorio: sinusitis, bronquitis, faringitis.
- Dolor de espalda, dolor muscular, dolor en los brazos y en las piernas, hinchazón en las articulaciones.
- Cansancio, mareos, insomnio.

Comuníquese con su médico por cualquier efecto colateral que lo moleste o que no desaparezca.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR AMLODIPINA- VALSARTÁN TEVA®?

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 20° y 25°C. Proteger de la humedad.

PRESENTACIONES:

Amlodipina- Valsartán TEVA 5 mg/ 160 mg y 10 mg/ 160 mg. Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro.:

Elaborador por: Teva Pharmaceutical Industries LTD - 20 Kiryat Hamada Street, Har Hozvim Industrial zone, Jerusalem, Tel-Aviv 9777600, Israel.

Acondicionamiento primario y secundario: Teva Pharmaceutical Industries LTD - 20 Kiryat Hamada Street, Har Hozvim Industrial zone, Jerusalem, Tel-Aviv 9777600, Israel.

Acondicionamiento secundario alternativo: Slinger S.A. – Hipolito Yrigoyen 3781, Villa Chacabuco, San Martín, Buenos Aires.

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

TEVA

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:

[Logo]


anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712


anmat
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

TEVA

Amlodipina – Valsartán TEVA

Amlodipina – Valsartán

Comprimidos

5mg- 160mg

10mg – 160mg

Industria Israelí

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido de Amlodipina- Valsartán TEVA 5 mg/ 160 mg contiene:

Valsartán	160,000
Amlodipina (como besilato)	5,000
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	2,500
Almidón glicolato de sodio	16,000
Crospovidona (Kollidon CL)	17,500
Celulosa microcristalina (Avicel pH 101)	23,000
Almidón glicolato de sodio	13,500
Fosfato de calcio dibásico anhidro	37,000
Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)	69,200
Estearato de magnesio	4,370
Alcohol polivinílico hidrolizado*	4,200
Dióxido de titanio*	1,806
Macrogol 3350 *	2,121
Talco*	1,554
Óxido de hierro amarillo*	0,819

(*)Bajo el nombre comercial Opadry II 85F32782 Yellow

Cada comprimido de Amlodipina- Valsartán TEVA 10 mg/ 160 mg contiene:

Valsartán	160,000
Amlodipina (como besilato)	10,000
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	2,500
Almidón glicolato de sodio	16,000
Crospovidona (Kollidon CL)	17,500
Celulosa microcristalina (Avicel pH 101)	23,000
Almidón glicolato de sodio	13,500
Fosfato de calcio dibásico anhidro	37,000

TEVA

Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)	62,270
Estearato de magnesio	4,370
Alcohol polivinílico hidrolizado*	4,200
Dióxido de titanio*	2,536
Macrogol 3350 *	2,121
Talco*	1,554
Óxido de hierro amarillo*	0,089

(*)Bajo el nombre comercial Opadry II 85F22055 Yellow

ACCION TERAPEUTICA

Valsartán: Antagonista de los Receptores AT1 de la Angiotensina II.

Amlodipina: Bloqueante de canales de calcio (Derivado dihidropiridínico)

Código ATC: C09DB01.

INDICACIONES

Los comprimidos de Amlodipina y Valsartán son comprimidos que poseen una combinación de Amlodipina, un bloqueador de los canales de calcio dihidropiridínico (DHP CCB), y Valsartán, un bloqueador del receptor de la angiotensina II (ARB). Los comprimidos de Amlodipina y Valsartán están indicados para el tratamiento de la hipertensión, para disminuir la presión arterial:

- En paciente no controlados adecuadamente en monoterapia
- Como terapia inicial en pacientes que probablemente necesiten múltiples fármacos para lograr sus metas de presión arterial.

Disminuir la presión arterial reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de acción:

Amlodipina

Amlodipina es un bloqueante dihidropiridínico de los canales de calcio que inhibe la entrada de iones de calcio transmembrana en el músculo liso vascular y en el músculo cardíaco. Datos experimentales sugieren que Amlodipina se une a ambos sitios de unión, el de la dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Los procesos contráctiles del músculo cardíaco y del músculo liso vascular dependen del movimiento de iones de calcio extracelulares en estas células a través de canales de iones específicos. Amlodipina inhibe la entrada de iones de calcio en las membranas de la célula en forma selectiva, con un efecto mayor en las células del músculo liso vascular que en las células del músculo cardíaco. La concentración de calcio en sangre no es afectada por Amlodipina. Dentro del rango de pH fisiológico, Amlodipina es un compuesto ionizado ($pK_a=8,6$), y su interacción cinética con

TELE

el receptor del canal de calcio se caracteriza por un índice gradual de asociación y disociación con el lugar de unión del receptor, lo que resulta en un inicio gradual del efecto.

Amlodipina es un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre el músculo liso vascular para causar una reducción en la resistencia vascular periférica y una reducción en la presión sanguínea.

Valsartán

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la Enzima Convertidora de Angiotensina (ACE, cininasa II). La angiotensina II es el agente precursor principal del sistema de renina angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. Valsartán inhibe el efecto secretor de aldosterona y el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II mediante el bloqueo selectivo de la unión de la angiotensina II al receptor AT₁ en diferentes tejidos, como el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. Por lo tanto, su acción es independiente de las vías de síntesis de angiotensina II.

También, en diferentes tejidos existe un receptor de AT₂, pero se desconoce si AT₂ se encuentra asociado con la homeostasis cardiovascular. Valsartán posee mucha más afinidad (cerca de 20,000 sitios de unión) por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂. Los niveles plasmáticos incrementados de angiotensina luego del bloqueo del receptor AT₁ con Valsartán pueden estimular el receptor AT₂ no bloqueado. El metabolito principal de Valsartán es esencialmente inactivo con una afinidad por el receptor AT₁ de 1 a 200 en relación al Valsartán.

Valsartán no se une ni bloquea otros receptores de hormonas o canales de iones que se saben son importantes en la regulación cardiovascular.

El bloqueo del receptor de angiotensina II inhibe la respuesta regulatoria negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, pero el aumento resultante de actividad de renina plasmática y de los niveles circulantes de angiotensina II no supera el efecto del Valsartán en la presión sanguínea.

Farmacodinamia:

Amlodipina

Después de la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, Amlodipina produce vasodilatación que resulta en una reducción de la presión sanguínea en posición supina y parada. Estas disminuciones en la presión sanguínea no están acompañadas por un cambio considerable en los niveles de frecuencia cardíaca o catecolaminas plasmática con dosis crónicas. Aunque la administración intravenosa aguda de Amlodipina disminuye la presión arterial e incrementa la

frecuencia cardíaca en estudios hemodinámicos de pacientes con angina de pecho estable crónica, la administración por vía oral crónica de Amlodipina en estudios clínicos no llevó a cambios de importancia clínica en la frecuencia cardíaca o presión sanguínea en pacientes normotensos con angina de pecho.

Con una administración crónica una vez por día, se mantiene la eficacia antihipertensiva por al menos 24 horas. Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como ancianos. La magnitud de la reducción en la presión sanguínea con Amlodipina también se correlaciona con el nivel de hipertensión previa al tratamiento; de esta manera, las personas con hipertensión moderada (presión diastólica de 105 a 114 mmHg) tuvieron una respuesta 50% mayor que los pacientes con hipertensión leve (presión diastólica de 90 a 104 mmHg). Los sujetos normotensos no experimentaron un cambio considerable a nivel clínico en la presión arterial (+1/-2 mmHg).

En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de Amlodipina resultaron en una disminución en la resistencia vascular renal y en un aumento del índice de filtración glomerular y del flujo plasmático renal efectivo, sin cambio en la fracción de filtración o proteinuria.

Al igual que con otros bloqueantes de los canales de calcio, las medidas hemodinámicas de la función cardíaca en estado de descanso y durante el ejercicio (o de estimulación) en pacientes con función ventricular normal tratados con Amlodipina generalmente han demostrado un pequeño aumento en el índice cardíaco sin influencia considerable sobre el dP/dt o sobre la presión o volumen diastólico final del ventricular izquierdo. En estudios hemodinámicos, Amlodipina no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutica a animales intactos y al hombre, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes al hombre. Sin embargo, se han observado conclusiones similares en pacientes normales o bien compensados con insuficiencia cardíaca con agentes que poseían efectos inotrópicos negativos considerables.

Valsartán

Valsartán inhibe el efecto presor de las infusiones de angiotensina II. Una dosis oral de 80 mg inhibe el efecto presor en alrededor de un 80% en el pico con persistencia de aproximadamente un 30% de inhibición durante 24 horas. No hay información disponible sobre el efecto de dosis mayores.

La remoción de las respuestas negativas de la angiotensina II causa un aumento de 2 a 3 veces en la renina plasmática y el subsiguiente aumento en la concentración plasmática de angiotensina II en pacientes hipertensos. Se observaron disminuciones mínimas en la aldosterona plasmática luego de la administración de Valsartán; se observó muy poco efecto sobre el potasio sérico.

La administración de Valsartán a pacientes con hipertensión esencial resulta en una reducción significativa de la presión arterial sistólica en posición supina, sentada y parada, usualmente con poco o ningún cambio ortostático.

Comprimidos de Amlodipina y Valsartán

Se ha demostrado que los comprimidos de Amlodipina- Valsartán son efectivos para bajar la presión arterial. Tanto Amlodipina como Valsartán disminuyen la presión arterial al reducir la resistencia periférica, pero el bloqueo del influjo de calcio y la reducción de la vasoconstricción con angiotensina II son mecanismos complementarios.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS):

Dos grandes ensayos controlados aleatorios (ONTARGET y VA NEPHRON-D) han examinado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARB.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencia de daño en alguno de los órganos. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no han mostrado ningún efecto beneficioso significativo sobre los resultados y mortalidad renal y / o cardiovascular, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y / o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados son también relevantes para otros inhibidores de la ECA y ARBs.

Por lo tanto, los inhibidores de la ECA y los ARBs no deben usarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética (ver sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

ALTITUDE (ensayo de Aliskiren en Diabetes tipo 2 con fines cardiovasculares y de enfermedad renal) fue un estudio diseñado para probar el beneficio de la adición de aliskiren a un tratamiento estándar de un inhibidor de la ECA o ARB en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio se terminó antes de lo inicialmente planificado debido a un incremento en el riesgo de resultados adversos.

La muerte cardiovascular y el accidente cerebrovascular fueron numéricamente más frecuentes en el grupo con aliskiren que en el grupo placebo y tanto los eventos adversos como los eventos adversos serios de interés (hipercaliemia, hipotensión y disfunción renal) fueron más frecuentes en el grupo con aliskiren que en el grupo placebo.

Farmacocinética:

Amlodipina

Las concentraciones plasmáticas máximas de Amlodipina se alcanzan entre las 6 y 12 horas después de la administración de Amlodipina solamente. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta es del 64% al 90%. La biodisponibilidad de Amlodipina no se altera por la presencia de alimentos.

El volumen aparente de distribución de Amlodipina es de, aproximadamente, 21 L/kg. Aproximadamente el 93% de Amlodipina en circulación está ligado a proteínas plasmáticas en pacientes hipertensos.

Amlodipina se convierte ampliamente (alrededor del 90%) en metabolitos inactivos a través del metabolismo hepático con el 10% del compuesto original y el 60% de los metabolitos excretados en orina.

La eliminación de amlodipina del plasma es bifásica con una vida media de eliminación terminal de alrededor de 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos estables de Amlodipina se alcanzan después de 7 a 8 días de dosis diarias consecutivas.

Valsartán

Después de la administración oral de Valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de Valsartán se alcanzan entre 2 y 4 horas después. La biodisponibilidad absoluta es, aproximadamente, del 25% (rango entre el 10% y el 35%). Los alimentos disminuyen la exposición (medida por el AUC) a Valsartán un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima (C_{max}) alrededor de un 50%.

El volumen de distribución en estado estable de Valsartán después de la administración intravenosa es de 17 L, lo que indica que Valsartán no se distribuye en los tejidos ampliamente. Valsartán está muy ligado a las proteínas séricas (95%), principalmente a la albúmina sérica.

Valsartán muestra una cinética de decaimiento biexponencial después de la administración intravenosa, con una vida media de eliminación promedio de aproximadamente 6 horas. La recuperación tiene lugar, principalmente, como un fármaco sin cambios, con solo alrededor del 20% de la dosis recuperada como metabolitos. El metabolito primario, que representa, aproximadamente, el 9% de la dosis, es el valeril 4-hidroxi-valsartán. Los estudios de metabolismo in vitro que involucran enzimas CYP 450 recombinantes, indicaron que la isoenzima CYP 2C9 es responsable de la formación del valeril-4-hidroxi-valsartán. Valsartán no inhibe isoenzimas CYP 450 en concentraciones clínicamente relevantes. La interacción del fármaco mediada por CYP 450 entre Valsartán y fármacos coadministrados es improbable debido a la baja extensión del metabolismo.

Cuando se administra Valsartán vía oral, se recupera principalmente en las heces (alrededor del 83% de la dosis) y la orina (alrededor del 13% de la dosis). Tras la administración intravenosa, la

eliminación plasmática de Valsartán es de, aproximadamente, 2 L/h y su eliminación renal es de 0,62 L/h (alrededor del 30% de la eliminación total).

Comprimidos de Amlodipina y Valsartán

Después de la administración oral de comprimidos de Amlodipina- Valsartán en adultos sanos normales, las concentraciones plasmáticas máximas de Valsartán y Amlodipina se alcanzan a las 3 horas y entre las 6 y las 8 horas, respectivamente. El índice y el alcance de absorción de Valsartán y Amlodipina de los comprimidos de Amlodipina- Valsartán son los mismos que cuando se administran como comprimidos individuales. La biodisponibilidad de Amlodipina- Valsartán no se altera por la coadministración de alimentos.

Poblaciones especiales

Ancianos

Amlodipina: Los pacientes de edad avanzada han disminuido la eliminación de Amlodipina con un aumento resultante de los picos de niveles plasmáticos, la vida media de la eliminación y el AUC.

Valsartán: La exposición (medida por el AUC) a Valsartán es un 70% mayor, y la vida media es un 35% más larga en las personas de edad avanzada que en los jóvenes. No se necesita ningún ajuste de dosis.

Género

Valsartán: La farmacocinética de Valsartán no difiere significativamente entre hombres y mujeres.

Insuficiencia renal

Amlodipina: La farmacocinética de Amlodipina no está considerablemente influenciada por la insuficiencia renal.

Valsartán: No existe una correlación aparente entre la función renal (medida por la eliminación de creatinina) y la exposición (medida por el AUC) a Valsartán en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. En consecuencia, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve a moderada. No se han realizado estudios en pacientes con deterioro severo de la función renal (eliminación de creatinina <10 mL/min). Valsartán no se elimina del plasma por hemodiálisis. En el caso de enfermedad renal grave, se debe tener cuidado con la dosificación de Valsartán.

Insuficiencia hepática

Amlodipina: Los pacientes con insuficiencia hepática han disminuido la depuración de Amlodipina con un aumento del AUC de aproximadamente 40% a 60%.

Valsartán: En promedio, los pacientes con enfermedad hepática crónica tienen el doble de exposición (medida por los valores del AUC) a Valsartán que los voluntarios sanos (emparejados por edad, sexo y

TEVA

peso). En general, no se necesita ningún ajuste de dosis en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada. Se debe tener cuidado en pacientes con enfermedad hepática.

Población pediátrica (edad inferior a 18 años)

No hay datos farmacocinéticos disponibles en la población pediátrica.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Consideraciones generales:

Administrar un comprimido diario. La dosis puede incrementarse luego de 1 a 2 semanas de terapia a una dosis máxima de 10 mg de Amlodipina/320 mg de Valsartán una vez al día según sea necesario para controlar la presión arterial. La mayoría del efecto antihipertensivo se logra dentro de las 2 semanas de haber iniciado la terapia o de un cambio en la dosis.

Los comprimidos de Amlodipina- Valsartán se pueden administrar con o sin alimentos y se pueden administrar con otros agentes antihipertensivos.

Terapia complementaria:

Un paciente cuya presión arterial no se controla adecuadamente sólo con Amlodipina (u otro bloqueante dihidropiridínico de los canales de calcio) o con Valsartán (u otro bloqueante del receptor de la angiotensina II) solo puede cambiarse a una terapia combinada con comprimidos de Amlodipina y Valsartán.

Un paciente que sufre reacciones adversas a cualquiera de los componentes por separado que limitan la dosificación, pueden cambiarse a comprimidos de Amlodipina- Valsartán que contengan una dosis menor de dicho componente en combinación con el otro para lograr reducciones similares de la presión arterial. La respuesta clínica a los comprimidos de Amlodipina- Valsartán deben evaluarse posteriormente y si la presión arterial sigue sin ser controlada luego de 3 a 4 semanas de terapia, la dosis podrá ajustarse a un máximo de 10 mg/320 mg.

Terapia de sustitución:

Por conveniencia, los pacientes que reciben Amlodipina-Valsartán en comprimidos separados podrán recibir comprimidos de Amlodipina-Valsartán que contengan la misma dosis de ambos componentes.

Terapia inicial:

Un paciente puede comenzar con comprimidos de Amlodipina- Valsartán si es poco probable que se logre el control de la presión arterial con un solo agente. La dosis inicial usual son comprimidos de Amlodipina- Valsartán 5 mg/160 mg una vez por día en pacientes que no tengan volumen reducido.

Insuficiencia renal

TEVA

No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia renal severa. En el caso de pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no es necesario realizar un ajuste de dosis. Se aconseja realizar el seguimiento de los niveles de potasio y de creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática

Amlodipina-Valsartán TEVA está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección CONTRAINDICACIONES).

Debe tenerse precaución al administrar este producto a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos biliares obstructivos (ver sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES). En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es de 80 mg de valsartán. No se han establecido recomendaciones en las dosis de amlodipina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando se rotan pacientes hipertensos elegibles (ver sección INDICACIONES) con insuficiencia hepática a amlodipina o a Amlodipina-Valsartán TEVA, debe usarse la dosis más baja disponible de amlodipina tanto en monoterapia como en la combinación fija.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Amlodipina-Valsartán TEVA en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

CONTRAINDICACIONES

- No usar en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.
- No administrar aliskireno en forma concomitante con comprimidos de Amlodipina-Valsartán en pacientes con diabetes (Ver Interacciones medicamentosas).
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- Hipotensión grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad fetal

Embarazo, Categoría D:

El uso de Antagonistas de Receptor de Angiotensina II (ARAII) no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo. A no ser que se considere que la terapia con AIIIRA es esencial, las pacientes que planean un embarazo deben cambiarse a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo.

Cuando una paciente queda embarazada durante el tratamiento, el mismo debe discontinuarse inmediatamente y, si es apropiado, debe iniciarse una terapia antihipertensiva alternativa (ver sección CONTRAINDICACIONES).

TEVA

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad después de la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; Sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento en el riesgo.

Si bien no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con los Antagonistas de los receptores Angiotensina II (ARAII), pueden existir riesgos similares para esta clase de fármacos. El uso de fármacos que actúan sobre el sistema de renina angiotensina durante el segundo/ tercer trimestre de gestación reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. Los oligohidramnios resultantes pueden asociarse con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones del esqueleto. Los potenciales efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia de cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Si descubre que está embarazada, suspenda el uso de comprimidos de Amlodipina- Valsartán lo antes posible.

Trabajo de parto y Parto

El efecto de los comprimidos de Amlodipina- Valsartán sobre el trabajo de parto y el parto no ha sido estudiado.

Lactancia

Se desconoce si Amlodipina se excreta en la leche humana. Ante la ausencia de esta información, se recomienda que se suspenda la lactancia mientras se administra Amlodipina.

Se desconoce si Valsartán se excreta en la leche humana. Valsartán se excreta en la leche de las ratas lactantes; sin embargo, los niveles del fármaco en la leche materna animal pueden no reflejar de forma precisa los niveles del fármaco en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido al riesgo potencial que existe de reacciones adversas para los infantes lactantes por la administración de comprimidos de Amlodipina- Valsartán, se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia que tiene el fármaco para la madre.

Fertilidad

No hay estudios clínicos sobre la fertilidad con Amlodipina-Valsartán TEVA.

No hubo efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipina (machos durante 64 días y hembras 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg / kg / día (8 veces la dosis humana máxima recomendada de 10 mg sobre una base de mg / m²). En otro estudio en ratas en el que se trataron ratas macho con besilato de amlodipina durante 30 días a una dosis comparable a la dosis humana basada en mg / kg, se encontró una disminución de la hormona estimulante del folículo plasmático y testosterona, así como disminuciones en la densidad espermática y en el número de espermátides maduras y células de Sertoli

Valsartán: Valsartán no tuvo efectos adversos en el rendimiento reproductivo de ratas macho o hembra a dosis orales de hasta 200 mg / kg / día. Esta dosis es 6 veces la dosis humana máxima

recomendada sobre una base de mg / m². (Los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg / día y un paciente de 60 kg).

Amlodipina: 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 en cuanto al efecto potencial de amlodipina sobre la fertilidad. En un estudio en ratas, se encontraron efectos adversos en la fertilidad masculina.

Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad del uso de comprimidos de Amlodipina- Valsartán en pacientes pediátricos no se ha establecido.

En caso de recién nacidos con antecedentes de exposición intra uterina a comprimidos de Amlodipina- Valsartán:

- Si ocurre oliguria o hipotensión, se deberá dirigir la atención hacia el apoyo de la presión arterial y perfusión renal. Se podrán requerir transfusiones sanguíneas o diálisis como medio para revertir la hipotensión o sustitución para insuficiencia renal.

Uso geriátrico

No se observaron diferencias generales en la eficacia o seguridad de comprimidos de Amlodipina- Valsartán en esta población de pacientes, pero tampoco se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos de más edad.

Insuficiencia hepática

Amlodipina

La exposición a Amlodipina se incrementa en pacientes con insuficiencia hepática. La dosis inicial recomendada de Amlodipina en pacientes con insuficiencia hepática es 2,5 mg, que no es una concentración disponible con los comprimidos de Amlodipina- Valsartán.

Valsartán

No se necesita ningún ajuste de dosis en pacientes con enfermedad leve a moderada. No se pueden realizar recomendaciones de dosis para pacientes con enfermedad hepática grave.

Hipotensión

Se observó hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión sin complicaciones tratados con comprimidos de Amlodipina- Valsartán en estudios controlados con un placebo. En pacientes con un sistema de renina angiotensina activado, como pacientes con reducción de volumen o sales tratados con altas dosis de diuréticos, podría ocurrir hipotensión sintomática en pacientes que reciben bloqueadores del receptor de angiotensina. La reducción de volumen debe corregirse antes de la administración de los comprimidos de Amlodipina- Valsartán. El tratamiento con comprimidos de Amlodipina- Valsartán debería comenzar bajo supervisión médica estricta.

La terapia debe iniciar con cuidado en pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio reciente y en pacientes que se sometan a cirugía o diálisis. Los pacientes con insuficiencia cardíaca o

pacientes con postinfarto de miocardio que reciben Valsartán comúnmente, presentan cierta reducción en la presión arterial, pero la suspensión de la terapia por la continuación de hipotensión sintomática suele no ser necesaria cuando se siguen las instrucciones de administración de dosis.

Dado que la vasodilatación inducida por Amlodipina al inicio es gradual, raramente se ha informado hipotensión aguda después de la administración por vía oral. Sin embargo, se debe tener precaución, como con cualquier otro vasodilatador periférico al administrar Amlodipina, particularmente en pacientes con estenosis aórtica grave.

Si ocurre hipotensión excesiva con comprimidos de Amlodipina- Valsartán, el paciente debería colocarse en posición supina y, de ser necesario, recibir una infusión intravenosa de solución salina normal. Una respuesta hipotensiva transitoria no es una contraindicación para un futuro tratamiento, que generalmente se puede continuar sin dificultad alguna una vez que se haya estabilizado la presión sanguínea.

Riesgo de infarto de miocardio o aumento de angina de pecho

Puede presentarse el empeoramiento de la angina de pecho e infarto de miocardio agudo luego de comenzar o incrementar la dosis de Amlodipina, en particular en pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva grave.

Insuficiencia cardíaca / infarto post-miocárdico

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se pueden anticipar cambios en la función renal de individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina se han asociado con oliguria y / o azotemia progresiva y (rara vez) con insuficiencia renal aguda y / o muerte. Resultados similares han sido informados con valsartán. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto post-miocárdico debe incluir siempre la evaluación de la función renal.

En un estudio a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) en pacientes tratados con amlodipina con insuficiencia cardíaca de etiología no isquémica con NYHA (New York Heart Association Classification) III y IV amlodipina se asoció con un aumento en los informes de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencias significativas en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo.

Los bloqueadores de los canales de calcio, incluida la amlodipina, deben utilizarse con precaución en insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad.

Insuficiencia renal

Los cambios en la función renal incluida la insuficiencia renal aguda pueden ser causados por fármacos que inhiben el sistema de renina angiotensina y por diuréticos. Los pacientes cuya función renal puede depender en parte de la actividad del sistema de renina angiotensina (por ejemplo, pacientes con estenosis de la arteria renal, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca

congestiva grave o reducción de volumen) pueden estar particularmente en riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda con los comprimidos de Amlodipina y Valsartán. Se debe monitorear periódicamente la función renal en estos pacientes. Considere detener o discontinuar la terapia en pacientes que desarrollen una disminución en la función renal con los comprimidos de Amlodipina - Valsartán (ver Interacciones medicamentosas).

Hipercalemia

Los fármacos que inhiben el sistema de renina angiotensina pueden provocar hipercalemia. Se deben monitorear periódicamente los electrolitos séricos.

Algunos pacientes con insuficiencia cardíaca han desarrollado incrementos de potasio con la terapia de Valsartán. Estos efectos suelen ser menores y pasajeros y es más probable que ocurran en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Puede ser necesaria la reducción de dosis o suspensión de los comprimidos de Amlodipina- Valsartán (ver Reacciones adversas).

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con los comprimidos de Amlodipina- Valsartán y otros fármacos, aunque se han llevado a cabo estudios con los componentes individuales Amlodipina- Valsartán.

Amlodipina:

Impacto de otros fármacos en Amlodipina:

Inhibidores del CYP3A: La coadministración con inhibidores del CYP3A (moderada y fuerte) da como resultado un incremento en la exposición sistémica a Amlodipina y puede requerir la reducción de la dosis. Se debe monitorear si hay síntomas de hipotensión y edema cuando se coadministra Amlodipina con inhibidores del CYP3A para determinar si es necesario ajustar la dosis.

Inductores del CYP3A: No hay información disponible sobre los efectos cuantitativos de los inductores del CYP3A sobre Amlodipina. Se debe monitorear la presión arterial de cerca cuando se coadministra Amlodipina con inductores del CYP3A.

Sildenafil: Se debe monitorear si se produce hipotensión cuando se coadministra sildenafil con Amlodipina.

Impacto de Amlodipina en otros fármacos:

Simvastatina: La coadministración de simvastatina con Amlodipina incrementa la exposición sistémica de simvastatina. Se debe limitar la dosis de simvastatina en paciente que toman amlodipina a 20 mg diarios.

Inmunosupresores: La Amlodipina puede incrementar la exposición sistémica de ciclosporina o tacrolimus cuando se administra en forma concomitante. Se recomienda el monitoreo frecuente de los niveles mínimos en sangre de ciclosporina y tacrolimus y el ajuste de la dosis cuando corresponda.

Valsartán:

No se observaron interacciones farmacocinéticas de importancia clínica cuando se coadministró Valsartán con Amlodipina, atenolol, cimetidina, digoxina, furosemida, gliburida, hidroclorotiazida o indometacina. La combinación Valsartán-atenolol fue más antihipertensiva que cada componente, pero no bajó la frecuencia cardíaca más que el atenolol solo.

Warfarina: La coadministración de Valsartán y warfarina no cambio la farmacocinética de Valsartán o la variación en el tiempo de las propiedades anticoagulantes de warfarina.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (Inhibidores COX-2): En pacientes de edad avanzada, con volumen reducido (incluidos aquellos en terapia diurética) o con la función renal comprometida, la coadministración de AINE, incluidos inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluido Valsartán, podrá resultar en el deterioro de la función renal, lo que incluye posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Se debe controlar la función renal periódicamente en pacientes que reciben terapia con Valsartán y AINE.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluido Valsartán, podrá atenuarse mediante AINE, incluidos inhibidores selectivos de la COX-2.

Potasio: El uso concomitante de Valsartán con otros agentes que bloquean el sistema de renina angiotensina, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros fármacos (por ejemplo, heparina) puede llevar al aumento del potasio sérico y, en pacientes con insuficiencia cardíaca, al incremento de la creatinina sérica. Si se considera necesaria la comedicación, se recomienda el monitoreo del potasio sérico.

Interacciones de CYP 450: Los estudios de metabolismo in vitro indican que las interacciones medicamentosas mediadas por CYP 450 entre Valsartán y fármacos coadministrados son poco probables debido al bajo alcance del metabolismo (ver Farmacocinética, valsartán).

Transportadores: Los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que Valsartán es un sustrato del transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo hepático MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de captación (rifampina, ciclosporina) o transportador de eflujo (ritonavir) puede incrementar la exposición sistémica a Valsartán.

Bloqueo doble del sistema de renina angiotensina (RAS): El bloqueo doble del RAS con bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores ECA o aliskireno está asociado con el aumento del riesgo de

hipotensión, hipercalemia y cambios en la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. La mayoría de los pacientes que reciben la combinación de dos inhibidores del RAS no obtienen ningún beneficio adicional en comparación con la monoterapia. En general, se debe evitar el uso combinado de inhibidores del RAS. Se debe monitorear de cerca la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes que reciben comprimidos de Amlodipina- Valsartán y otros agentes que afectan el RAS.

No administrar aliskireno en forma concomitante con comprimidos de Amlodipina- Valsartán en pacientes con diabetes. Evitar el uso de aliskireno con comprimidos de Amlodipina- Valsartán en pacientes con insuficiencia renal (GFR < 60 mL/min).

Litio: Se han notificado aumentos en la toxicidad y las concentraciones de litio en suero durante la administración concomitante de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluido Valsartán. Se deben monitorear los niveles de litio en suero durante el uso concomitante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de la combinación fija de amlodipina-valsartán se ha evaluado en cinco estudios clínicos controlados con 5.175 pacientes, de los cuales 2.613 recibieron valsartán en combinación con amlodipina. Las siguientes reacciones adversas fueron las más frecuentes o las más significativas o graves: nasofaringitis, gripe, hipersensibilidad, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, edema, edema con fovea, edema facial, edema periférico, fatiga, enrojecimiento, astenia y calor.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se han clasificado de acuerdo a su frecuencia utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes (≥1 / 10); Común (≥1 / 100 a <1/10); Poco frecuentes (≥1 / 1.000 a <1/100); Raro (≥1 / 10.000 a <1 / 1.000); Muy raros (<1 / 10.000); Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Combinación fija de amlodipina-valsartán	Amlodipina	Valsartán
Infecciones y Infestaciones	Nasofaringitis	Común	--	--
	Influenza	Común	--	--
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Hemoglobina y hematocrito disminuidos	--	--	Desconocido
	Leucopenia	--	Muy raro	--
	Neutropenia	--	--	Desconocido

	Trombocitopenia, a veces con púrpura	--	Muy raro	Desconocido
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	raro	Muy raro	Desconocido
Trastornos del metabolismo y nutrición	Anorexia	Poco frecuentes	--	--
	Hipercalcemia	Poco frecuentes	--	--
	Hiperglicemia	--	Muy raro	--
	Hiperlipidemia	Poco frecuentes	--	--
	Hiperuricemia	Poco frecuentes	--	--
	Hipocalemia	Común	--	--
	Hiponatremia	Poco frecuentes	--	--
Trastornos psiquiátricos	Depresión	--	Poco frecuentes	--
	Ansiedad	Raro	--	--
	Insomnio/Trastornos del sueño	--	Poco frecuentes	--
	Cambios de humor	--	Poco frecuentes	--
	Confusión	--	Raro	--
Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal	Poco frecuentes	--	--
	Mareo	Poco frecuentes	--	--
	Mareo postural	Poco frecuentes	--	--
	Disgeusia	--	Poco frecuentes	--
	Síndrome extrapiramidal	--	Desconocido	--
	Dolor de cabeza	Común	Común	--
	Hipertonia	--	Muy raro	--
	Parestesia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--
	Neuropatía periférica, neuropatía	--	Muy raro	--
	Somnolencia	Poco frecuentes	Común	--
	Síncope	--	Poco frecuentes	--
	Temblores	--	Poco frecuentes	--
	Hipoestesia	--	Poco frecuentes	--
	Trastornos oculares	Trastornos visuales	Raro	Poco frecuentes
Discapacidad visual		Poco frecuentes	Poco frecuentes	--
Trastornos del oído y laberinto	Tinnitus	Raro	Poco frecuentes	--
	Vértigo	Poco frecuentes	--	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes	Común	--
	Síncope	Raro	--	--
	Taquicardia	Poco frecuentes	--	--
	Arritmias (Incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular)	--	Muy raro	--
	Infarto de miocardio	--	Muy raro	--
Trastornos vasculares	Enrojecimiento	--	Común	--
	Hipotensión	Raro	Poco frecuentes	--
	Hipotensión ortostática	Poco frecuentes	--	--
	Vasculitis	--	Muy raro	Desconocido
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuentes	Muy raro	Poco frecuentes
	Disnea	--	Poco frecuentes	--
	Dolor faringolaríngeo	Poco frecuentes	--	--
	Rinitis	--	Poco frecuentes	--
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal, dolor abdominal superior	Poco frecuentes	Común	Poco frecuentes

	Cambios en el hábito intestinal	--	Poco frecuentes	--
	Constipación	Poco frecuentes	--	--
	Diarrea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--
	Boca seca	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--
	Dispepsia	--	Poco frecuentes	--
	Gastritis	--	Muy raro	--
	Hiperplasia gingival	--	Muy raro	--
	Náuseas	Poco frecuentes	Común	--
	Pancreatitis	--	Muy raro	--
	Vómitos	--	Poco frecuentes	--
Desórdenes hepatobiliares	Pruebas anormales de la función hepática Anormal, incluyendo aumento de la bilirrubina en sangre	--	Muy raro*	Desconocido
	Hepatitis	--	Muy raro	--
	Colestasis intrahepática, ictericia	--	Muy raro	--
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia	--	Poco frecuentes	--
	Angioedema	--	Muy raro	Desconocido
	Dermatitis bulosa	--	--	Desconocido
	Eritema	Poco frecuentes	--	--
	Eritema multiforme	--	Muy raro	--
	Exantema	Raro	Poco frecuentes	--
	Hiperhidrosis	Raro	Poco frecuentes	--
	Reacción fotosensitiva	--	Poco frecuentes	--
	Prurito	Raro	Poco frecuentes	Desconocido
	Púrpura	--	Poco frecuentes	--
	Rash	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Desconocido
	Decoloración de la piel	--	Poco frecuentes	--
	Urticaria y otras formas de rash	--	Muy raro	--
	Dermatitis exfoliativa	--	Muy raro	--
	Síndrome de Stevens-Johnson	--	Muy raro	--
	Edema de Quincke	--	Muy raro	--
Desórdenes muscoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--
	Dolor de espalda	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--
	Hinchazón de las articulaciones	Poco frecuentes	--	--
	Espasmos musculares	Raro	Poco frecuentes	--
	Mialgia	--	Poco frecuentes	Desconocido
	Hinchazón de tobillos	--	Común	--
	Sensación de pesadez	Raro	--	--
Desórdenes renales y urinarios	Aumento de creatinina en sangre	--	--	Desconocido
	Trastorno miccional	--	Poco frecuentes	--
	Nocturia	--	Poco frecuentes	--
	Polaquiuria	Raro	Poco frecuentes	--
	Poliuria	Raro	--	--
	Insuficiencia y discapacidad renal	--	--	Desconocido
Sistema reproductivo y trastornos mamarios	Impotencia	--	Poco frecuentes	--
	Disfunción eréctil	Raro	--	--
	Ginecomastia	--	Poco frecuentes	--
Trastornos generales y	Astenia	Común	Poco frecuentes	--

condiciones en el sitio de administración	Malestar		Poco frecuentes	--
	Fatiga	Común	Común	Poco frecuentes
	Edema facial	Común	--	--
	Rubor, sofocos	Común	--	--
	Dolor de pecho no cardíaco	--	Poco frecuentes	--
	Edema	Común		--
	Edema periférico	Común	Común	--
	Dolor	--	Poco frecuentes	--
	Edema de fovea	Común	--	--
Investigaciones	Aumento de potasio en sangre	--	--	Desconocido
	Aumento de peso	--	Poco frecuentes	--
	Descenso de peso	--	Poco frecuentes	--

*Generalmente consistente con la colestasis

Información adicional sobre la combinación

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

% de pacientes que experimentaron edema periférico		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipina (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		9.0	9.5

La incidencia media de edema periférico uniformemente ponderada en todas las dosis fue del 5,1% con la combinación amlodipina / valsartán.

Información adicional sobre los componentes individuales

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales (amlodipina o valsartán) pueden ser también reacciones adversas potenciales con la combinación, aunque no se hayan observado en ensayos clínicos ni durante el período posterior a la comercialización.

Amlodipina

Común	Somnolencia, mareos, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, hinchazón del tobillo
Poco Frecuente	Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, trastornos visuales (incluyendo diplopía), tinnitus, hipotensión, disnea, rinitis, vómitos, dispepsia, alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, exantema, mialgia, calambres musculares, dolor, trastorno de la micción, aumento de la frecuencia urinaria, impotencia, ginecomastia, dolor, malestar, aumento de peso, disminución de peso.
Raro	Confusión
Muy raro	Leucocitopenia, trombocitopenia, reacciones alérgicas, hiperglucemia, hipertonia, neuropatía periférica, infarto de miocardio, arritmia (incluyendo bradicardia,

TEVA

	taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival, hepatitis, ictericia, enzimas hepáticas aumentadas *, angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad
--	---

*Generalmente consistente con la colestasis

Se han descrito casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Valsartán

Desconocido	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia, aumento del potasio sérico, elevación de los valores de la función hepática, bilirrubina sérica, insuficiencia renal y deterioro, elevación de la creatinina sérica, angioedema, mialgia, vasculitis, hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.
-------------	--

SOBREDOSIFICACIÓN

Amlodipina

Puede esperarse que la sobredosis con Amlodipina cause vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada. En humanos, la experiencia con sobredosis intencional de Amlodipina es limitada. Ha habido casos de hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada hasta choque, inclusive, con desenlace fatal.

Si ocurre una sobredosis masiva, se deberá iniciar un control cardíaco y respiratorio activo. Las mediciones de presión sanguínea frecuentes son esenciales. Si ocurre hipotensión, se deberá iniciar apoyo cardiovascular que incluya elevación de las extremidades y la administración sensata de fluidos. Si la hipotensión no responde a estas medidas, se deberá considerar la administración de vasopresores (como fenilefrina) evaluando el volumen circulante y a la diuresis. Como Amlodipina se liga fuertemente a proteínas, es probable que la hemodiálisis no sea beneficiosa. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingesta de Amlodipina ha demostrado disminuir significativamente la absorción de la misma.

Valsartán

Los datos disponibles relacionados con la sobredosis en humanos son limitados. El efecto más probable de sobredosis con Valsartán serían: vasodilatación periférica, hipotensión y taquicardia; bradicardia podría ocurrir por estimulación parasimpática (vagal). Ha habido casos de nivel de consciencia deprimido, colapso circulatorio y choque. Si ocurre hipotensión sintomática, deberá iniciarse un tratamiento de apoyo.

Valsartán no se elimina del plasma por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría "DR. RICARDO GUTIERREZ"

Tel.: (011) 4962 - 6666 / 2247

TEVA

Hospital "DR. A. POSADAS"
Tel.: (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

PRESENTACIONES:

Amlodipina- Valsartán TEVA 5 mg/ 160 mg y 10 mg/ 160 mg. Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos.

MODO DE CONSERVACION:

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 20° y 25°C. Proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro.:

Elaborador por: Teva Pharmaceutical Industries LTD - 20 Kiryat Hamada Street, Har Hozvim Industrial zone, Jerusalem, Tel-Aviv 9777600, Israel.

Acondicionamiento primario y secundario: Teva Pharmaceutical Industries LTD - 20 Kiryat Hamada Street, Har Hozvim Industrial zone, Jerusalem, Tel-Aviv 9777600, Israel.

Acondicionamiento secundario alternativo: Slinger S.A. – Hipolito Yrigoyen 3781, Villa Chacabuco, San Martin, Buenos Aires.

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:

[Logo]


anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712


anmat
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

TEVA

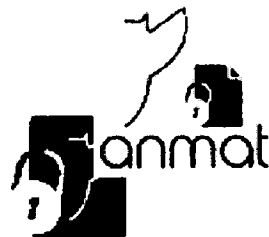
PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**AMLODIPINA- VALSARTAN TEVA
AMLODIPINA 5 mg- VALSARTAN 160 mg**

Lote N°:
Vencimiento:



**IVAX Argentina SA
Gerencia**



COLOMBO Rosana Beatriz

**CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113**

TEVA

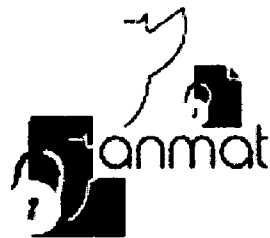
PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**AMLODIPINA- VALSARTAN TEVA
AMLODIPINA 10 mg- VALSARTAN 160 mg**

Lote N°:
Vencimiento:



**IVAX Argentina SA
Gerencia**



COLOMBO Rosana Beatriz

**CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113**

TEVA

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Israeli

Contenido: 30 comprimidos (*)

**AMLODIPINA- VALSARTAN TEVA
AMLODIPINA 5 mg- VALSARTAN 160 mg
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA**

FORMULA

Cada comprimido contiene:

Valsartán	160,000
Amlodipina (como besilato)	5,000
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	2,500
Almidón glicolato de sodio	16,000
Crospovidona (Kollidon CL)	17,500
Celulosa microcristalina (Avicel pH 101)	23,000
Almidón	13,500
Fosfato de calcio dibásico anhidro	37,000
Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)	69,200
Estearato de magnesio	4,370
Alcohol polivinílico hidrolizado*	4,200
Dióxido de titanio*	1,806
Macrogol 3350 *	2,121
Talco*	1,554
Óxido de hierro amarillo*	0,819

(*)Bajo el nombre comercial Opadry II 85F32782 Yellow

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 20° y 25°C. Proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborador por: Teva Pharmaceutical Industries LTD - 20 Kiryat Hamada Street, Har Hozvim Industrial zone, Jerusalem, Tel-Aviv 9777600, Israel.

Acondicionamiento primario y secundario: Teva Pharmaceutical Industries LTD - 20 Kiryat Hamada Street, Har Hozvim Industrial zone, Jerusalem, Tel-Aviv 9777600, Israel.

Acondicionamiento secundario alternativo: Slinger S.A. – Hipolito Yirigoyen 3781, Villa Chacabuco, San Martín, Buenos Aires.

72171

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 90 comprimidos.


anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712


anmat
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

TEVA

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Israeli

Contenido: 30 comprimidos (*)

**AMLODIPINA- VALSARTAN TEVA
AMLODIPINA 10 mg- VALSARTAN 160 mg
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA**

FORMULA

Cada comprimido contiene:

Valsartán	160,000
Amlodipina (como besilato)	10,000
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	2,500
Almidón glicolato de sodio	16,000
Crospovidona (Kollidon CL)	17,500
Celulosa microcristalina (Avicel pH 101)	23,000
Almidón	13,500
Fosfato de calcio dibásico anhidro	37,000
Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)	62,270
Estearato de magnesio	4,370
Alcohol polivinílico hidrolizado*	4,200
Dióxido de titanio*	2,536
Macrogol 3350 *	2,121
Talco*	1,554
Óxido de hierro amarillo*	0,089

(*)Bajo el nombre comercial Opadry II 85F22055 Yellow

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 20° y 25°C. Proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborador por: Teva Pharmaceutical Industries LTD - 20 Kiryat Hamada Street, Har Hozvim Industrial Zone, Jerusalem, Tel-Aviv 9777600, Israel.

Acondicionamiento primario y secundario: Teva Pharmaceutical Industries LTD - 20 Kiryat Hamada Street, Har Hozvim Industrial Zone, Jerusalem, Tel-Aviv 9777600, Israel.

Acondicionamiento secundario alternativo: Slinger S.A. – Hipolito Yirigoyen 3781, Villa Chacabuco, San Martin, Buenos Aires.

TEVA

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 90 comprimidos.



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

23 de enero de 2018

DISPOSICIÓN N° 366

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58616

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000155-17-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
VALSARTAN 160 mg - AMLODIPINO 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	650613
VALSARTAN 160 mg - AMLODIPINO 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	650626



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Beigrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 16 DE ENERO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 366

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58616

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: IVAX ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6023

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: AMLODIPINA-VALSARTAN TEVA

Nombre Genérico (IFA/s): VALSARTAN - AMLODIPINO

Concentración: 160 mg - 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0890 <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

VALSARTAN 160 mg - AMLODIPINO 5 mg

Excipiente (s)

DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 2,5 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 16 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 17,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 23 mg NÚCLEO 1
ALMIDON 13,5 mg NÚCLEO 1
CALCIO FOSFATO DIBASICO 37 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 69,2 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4,37 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 4,2 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,806 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 3350 2,121 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,554 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,819 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: -FRASCO X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

-FRASCO X 90 COMRPIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: -FRASCO X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

-FRASCO X 90 COMRPIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30, 90

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - Republica Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 565/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C09DB01

Acción terapéutica: Valsartán: Anti hipertensivo. Antagonista de los Receptores AT1 de la Angiotensina II.

Amlodipina: Anti hipertensivo. Bloqueante de canales de calcio (Derivado dihidropiridínico)

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Los comprimidos de Amlodipina y Valsartán son comprimidos que poseen una combinación de Amlodipina, un bloqueador de los canales de calcio dihidropiridínico (DHP CCB), y Valsartán, un bloqueador del receptor de la angiotensina II (ARB). Los comprimidos de Amlodipina y Valsartán están indicados para el tratamiento de la hipertensión, para disminuir la presión arterial: • En paciente no controlados adecuadamente en monoterapia • Como terapia inicial en pacientes que probablemente necesiten múltiples fármacos para lograr sus metas de presión arterial. Disminuir la presión arterial reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD	20 KIRYAT HAMADA STREET, HAR HOZVIM INDUSTRIAL ZONE, JERUSALEM, TEL-AVIV 9777600, ISRAEL		ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

b)Acondicionamiento primario:

Tel: (+54-11) 4340 0800 <http://www.anmat.gov.ar> República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1097AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD	20 KIRYAT HAMADA STREET, HAR HOZVIM INDUSTRIAL ZONE, JERUSALEM, 9777600, ISRAEL	TEL-AVIV	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SLANGER S.A.	HIPOLITO YRIGROYEN 3781, VILLA CHACABUCO, SAN MARTIN, BUENOS AIRES	SAN MARTIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD	20 KIRYAT HAMADA STREET, HAR HOZVIM INDUSTRIAL ZONE, JERUSALEM, 9777600, ISRAEL	TEL-AVIV	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de origen: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Nombre comercial: AMLODIPINA-VALSARTAN TEVA

Nombre Genérico (IFA/s): VALSARTAN - AMLODIPINO

Concentración: 160 mg - 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - Republica Argentina

Productos Médicos
 Av. Beigrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1037AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

VALSARTAN 160 mg - AMLODIPINO 10 mg

Excipiente (s)

DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 2,5 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 16 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 17,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 23 mg NÚCLEO 1
ALMIDON 13,5 mg NÚCLEO 1
CALCIO FOSFATO DIBASICO 37 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4,37 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 62,27 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 4,2 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,536 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 3350 2,121 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,554 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,089 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: **SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO**

Envase Primario: **FRASCO PEAD CON TAPA**

Contenido por envase primario: **-FRASCO X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

-FRASCO X 90 COMRPIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: **-FRASCO X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

-FRASCO X 90 COMRPIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: **30, 90**

Período de vida útil: **24 MESES**

Forma de conservación: **Desde 20° C hasta 25° C**

Otras condiciones de conservación: **PROTEGER DE LA HUMEDAD**

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: **No corresponde**

Conservación a temperatura ambiente: **Hasta No corresponde**

Tel.: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - Republica Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 565/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C09DB01

Acción terapéutica: Valsartán: Anti hipertensivo. Antagonista de los Receptores AT1 de la Angiotensina II.

Amlodipina: Anti hipertensivo. Bloqueante de canales de calcio (Derivado dihidropiridínico)

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Los comprimidos de Amlodipina y Valsartán son comprimidos que poseen una combinación de Amlodipina, un bloqueador de los canales de calcio dihidropiridínico (DHP CCB), y Valsartán, un bloqueador del receptor de la angiotensina II (ARB). Los comprimidos de Amlodipina y Valsartán están indicados para el tratamiento de la hipertensión, para disminuir la presión arterial: • En paciente no controlados adecuadamente en monoterapia • Como terapia inicial en pacientes que probablemente necesiten múltiples fármacos para lograr sus metas de presión arterial. Disminuir la presión arterial reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD	20 KIRYAT HAMADA STREET, HAR HOZVIM INDUSTRIAL ZONE, JERUSALEM, TEL-AVIV 9777600, ISRAEL		ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

b)Acondicionamiento primario:

Tel.: (+54-11) 4340-0909 <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1037AA1), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD	20 KIRYAT HAMADA STREET, HAR HOZVIM INDUSTRIAL ZONE, JERUSALEM, TEL-AVIV 9777600, ISRAEL		ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SLANGER S.A.	HIPOLITO YRIGOYEN 3781, VILLA CHACABUCO, SAN MARTIN, BUENOS AIRES	SAN MARTIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD	20 KIRYAT HAMADA STREET, HAR HOZVIM INDUSTRIAL ZONE, JERUSALEM, 9777600, ISRAEL	TEL-AVIV	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de origen: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000155-17-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA