



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **4 0 2 7**

BUENOS AIRES, = 9 JUN 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020192-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CRAVERI S.A.I.C solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4027

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

5, Que la Dirección 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 425/10.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **4027**

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- 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 CRAVERI y nombre/s genérico/s AMLODIPINA + VALSARTAN, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por CRAVERI S.A.I.C, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

5.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **4027**

CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

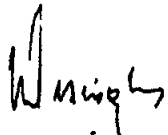
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-020192-10-1

DISPOSICIÓN N°: **4027**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4 0 2 7**

Nombre comercial: AMLODIPINA VALSARTAN CRAVERI

Nombre/s genérico/s: AMLODIPINA + VALSARTAN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ARENGREEN N° 830, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AMLODIPINA VALSARTAN 5/160 CRAVERI.

Clasificación ATC: C09DB01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL. ESTA INDICADA EN PACIENTES CUYA PRESION ARTERIAL NO ES ADECUADAMENTE CONTROLADA POR LA MONOTERAPIA. PUEDE INDICARSE COMO TRATAMIENTO INICIAL EN PACIENTES QUE REQUIEREN MULTIPLES FARMACOS PARA LOGRAR EL OBJETIVO DE CONTROL DE LA PRESION



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4027

ARTERIAL. LA ELECCION DE AMLODIPINA VALSARTAN COMO TRATAMIENTO INICIAL ANTIHIPERTENSIVO SE DEBERA BASAR EN UNA EVALUACION DE LOS RIESGOS Y BENEFICIOS POTENCIALES, INCLUYENDO SI EL PACIENTE PUEDE TOLERAR LA MENOR DOSIS DE AMLODIPINA VALSARTAN. LOS PACIENTES CON HIPERTENSION GRADO II (MODERADA A SEVERA) TIENEN UN RIESGO RELATIVAMENTE ALTO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES (COMO POR EJEMPLO ACCIDENTES CEREBROVASCULARES, ATAQUES CARDIACOS, E INSUFICIENCIA CARDIACA) INSUFICIENCIA RENAL Y PROBLEMAS VISUALES, POR LO TANTO UN TRATAMIENTO RAPIDO ES CLINICAMENTE RELEVANTE. LA DECISION DE USAR UNA COMBINACION COMO TRATAMIENTO INICIAL DEBERA SER PERSONALIZADA Y DEBERA SER AJUSTADA DE ACUERDO A LA PRESION ARTERIAL BASAL, AL CONTROL DE LA MISMA Y A LA MAYOR PROBALIDAD DE LOGRARLA CON UNA COMBINACION EN COMPARACION CON LA MONOTERAPIA.

Concentración/es: 5 MG de AMLODIPINA (COMO BESILATO), 160 MG de VALSARTAN.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 MG, VALSARTAN 160 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9 MG, TALCO 0.93 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.02 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 9.29 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 109.6 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.83 MG, SILICE

5,

↙
8



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4027

COLOIDAL ANHIDRA 3 MG, POLIETILENGLICOL 4000 0.93 MG, CROSPVIDONA 40 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC

Presentación: envases con 14, 28, 30, 56, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 14, 28, 30, 56, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 18 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15 °C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AMLODIPINA VALSARTAN 10/160 CRAVERI.

Clasificación ATC: C09DB01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL. ESTA INDICADA EN PACIENTES CUYA PRESION ARTERIAL NO ES ADECUADAMENTE CONTROLADA POR LA MONOTERAPIA. PUEDE INDICARSE COMO TRATAMIENTO INICIAL EN PACIENTES QUE REQUIEREN MULTIPLES FARMACOS PARA LOGRAR EL OBJETIVO DE CONTROL DE LA PRESION



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

4027

ARTERIAL. LA ELECCION DE AMLODIPINA VALSARTAN COMO TRATAMIENTO INICIAL ANTIHIPERTENSIVO SE DEBERA BASAR EN UNA EVALUACION DE LOS RIESGOS Y BENEFICIOS POTENCIALES, INCLUYENDO SI EL PACIENTE PUEDE TOLERAR LA MENOR DOSIS DE AMLODIPINA VALSARTAN. LOS PACIENTES CON HIPERTENSION GRADO II (MODERADA A SEVERA) TIENEN UN RIESGO RELATIVAMENTE ALTO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES (COMO POR EJEMPLO ACCIDENTES CEREBROVASCULARES, ATAQUES CARDIACOS, E INSUFICIENCIA CARDIACA) INSUFICIENCIA RENAL Y PROBLEMAS VISUALES, POR LO TANTO UN TRATAMIENTO RAPIDO ES CLINICAMENTE RELEVANTE. LA DECISION DE USAR UNA COMBINACION COMO TRATAMIENTO INICIAL DEBERA SER PERSONALIZADA Y DEBERA SER AJUSTADA DE ACUERDO A LA PRESION ARTERIAL BASAL, AL CONTROL DE LA MISMA Y A LA MAYOR PROBALIDAD DE LOGRARLA CON UNA COMBINACION EN COMPARACION CON LA MONOTERAPIA.

5. Concentración/es: 10 MG de AMLODIPINA (COMO BESILATO), 160 MG de VALSARTAN.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 MG, VALSARTAN 160 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9 MG, TALCO 0.93 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.02 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 9.29 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 108.13 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.0021 MG, OXIDO DE



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

HIERRO AMARILLO 0.83 MG, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 3 MG,
POLIETILENGLICOL 4000 0.93 MG, CROSPVIDONA 40 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC

Presentación: envases con 14, 28, 30, 56, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 14, 28, 30, 56, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 18 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15 °C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **4027**

Dr. OTTO A. ÖRSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

4027

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-020192-10-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **4027**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por CRAVERI S.A.I.C, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: AMLODIPINA VALSARTAN CRAVERI

Nombre/s genérico/s: AMLODIPINA + VALSARTAN

Industria: ARGENTINA.

5. Lugar/es de elaboración: ARENGREEN Nº 830, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AMLODIPINA VALSARTAN 5/160 CRAVERI.

Clasificación ATC: C09DB01.

↩



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL. ESTA INDICADA EN PACIENTES CUYA PRESION ARTERIAL NO ES ADECUADAMENTE CONTROLADA POR LA MONOTERAPIA. PUEDE INDICARSE COMO TRATAMIENTO INICIAL EN PACIENTES QUE REQUIEREN MULTIPLES FARMACOS PARA LOGRAR EL OBJETIVO DE CONTROL DE LA PRESION ARTERIAL. LA ELECCION DE AMLODIPINA VALSARTAN COMO TRATAMIENTO INICIAL ANTIHIPERTENSIVO SE DEBERA BASAR EN UNA EVALUACION DE LOS RIESGOS Y BENEFICIOS POTENCIALES, INCLUYENDO SI EL PACIENTE PUEDE TOLERAR LA MENOR DOSIS DE AMLODIPINA VALSARTAN. LOS PACIENTES CON HIPERTENSION GRADO II (MODERADA A SEVERA) TIENEN UN RIESGO RELATIVAMENTE ALTO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES (COMO POR EJEMPLO ACCIDENTES CEREBROVASCULARES, ATAQUES CARDIACOS, E INSUFICIENCIA CARDIACA) INSUFICIENCIA RENAL Y PROBLEMAS VISUALES, POR LO TANTO UN TRATAMIENTO RAPIDO ES CLINICAMENTE RELEVANTE. LA DECISION DE USAR UNA COMBINACION COMO TRATAMIENTO INICIAL DEBERA SER PERSONALIZADA Y DEBERA SER AJUSTADA DE ACUERDO A LA PRESION ARTERIAL BASAL, AL CONTROL DE LA MISMA Y A LA MAYOR PROBALIDAD DE LOGRARLA CON UNA COMBINACION EN COMPARACION CON LA MONOTERAPIA.

Concentración/es: 5 MG de AMLODIPINA (COMO BESILATO), 160 MG de VALSARTAN.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Genérico/s: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 MG, VALSARTAN 160 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9 MG, TALCO 0.93 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.02 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 9.29 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 109.6 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.83 MG, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 3 MG, POLIETILENGLICOL 4000 0.93 MG, CROSPVIDONA 40 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC

Presentación: envases con 14, 28, 30, 56, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 14, 28, 30, 56, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 18 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15 °C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AMLODIPINA VALSARTAN 10/160 CRAVERI.

Clasificación ATC: C09DB01.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL. ESTA INDICADA EN PACIENTES CUYA PRESION ARTERIAL NO ES ADECUADAMENTE CONTROLADA POR LA MONOTERAPIA. PUEDE INDICARSE COMO TRATAMIENTO INICIAL EN PACIENTES QUE REQUIEREN MULTIPLES FARMACOS PARA LOGRAR EL OBJETIVO DE CONTROL DE LA PRESION ARTERIAL. LA ELECCION DE AMLODIPINA VALSARTAN COMO TRATAMIENTO INICIAL ANTIHIPERTENSIVO SE DEBERA BASAR EN UNA EVALUACION DE LOS RIESGOS Y BENEFICIOS POTENCIALES, INCLUYENDO SI EL PACIENTE PUEDE TOLERAR LA MENOR DOSIS DE AMLODIPINA VALSARTAN. LOS PACIENTES CON HIPERTENSION GRADO II (MODERADA A SEVERA) TIENEN UN RIESGO RELATIVAMENTE ALTO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES (COMO POR EJEMPLO ACCIDENTES CEREBROVASCULARES, ATAQUES CARDIACOS, E INSUFICIENCIA CARDIACA) INSUFICIENCIA RENAL Y PROBLEMAS VISUALES, POR LO TANTO UN TRATAMIENTO RAPIDO ES CLINICAMENTE RELEVANTE. LA DECISION DE USAR UNA COMBINACION COMO TRATAMIENTO INICIAL DEBERA SER PERSONALIZADA Y DEBERA SER AJUSTADA DE ACUERDO A LA PRESION ARTERIAL BASAL, AL CONTROL DE LA MISMA Y A LA MAYOR PROBALIDAD DE LOGRARLA CON UNA COMBINACION EN COMPARACION CON LA MONOTERAPIA.

Concentración/es: 10 MG de AMLODIPINA (COMO BESILATO), 160 MG de VALSARTAN.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Genérico/s: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 MG, VALSARTAN 160 MG.
Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9 MG, TALCO 0.93 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.02 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 9.29 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 108.13 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.0021 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.83 MG, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 3 MG, POLIETILENGLICOL 4000 0.93 MG, CROSPROVIDONA 40 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC

Presentación: envases con 14, 28, 30, 56, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 14, 28, 30, 56, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 18 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15 °C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a CRAVERI S.A.I.C el Certificado N° **56309**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **9 JUN 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4027


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENIOR
A.N.M.A.T.



000035

4027

PROYECTO DE PROSPECTO
AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI

AMLODIPINA
VALSARTÁN

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI 5/160 contiene:

Amlodipina (como besilato)..... 5 mg

Valsartán160 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 109,6 mg; crospovidona 40 mg; estearato de magnesio 9 mg; sílice coloidal anhidra 3 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 9,29 mg; dióxido de titanio 1,02 mg; óxido de hierro amarillo 0,83 mg; polietilenglicol 4000 0,93 mg; talco 0,93 mg.

Cada comprimido recubierto de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI 10/160 contiene:

Amlodipina (como besilato).....10 mg

Valsartán160 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 108,13 mg; crospovidona 40 mg, estearato de magnesio 9 mg; sílice coloidal anhidra 3 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 9,29mg; dióxido de titanio 1,02 mg; óxido de hierro amarillo 0,83 mg; óxido de hierro rojo 0,0021mg; polietilenglicol 4000 0,93mg; talco 0,93 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Valsartán: antagonista de los receptores AT₁ de la angiotensina II.

Amlodipina: bloqueante de los canales de calcio (derivado dihidropiridínico).

Código ATC: C09DB01.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI está indicada en pacientes cuya presión arterial no es adecuadamente controlada por la monoterapia.

AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI puede indicarse como tratamiento inicial en pacientes que requieran múltiples fármacos para lograr el objetivo de control de la presión arterial.

La elección de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI como tratamiento inicial antihipertensivo se deberá basar en una evaluación de los riesgos y beneficios potenciales, incluyendo si el paciente puede tolerar la menor dosis de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI.

Los pacientes con hipertensión grado II (moderada o severa) tienen un riesgo relativamente alto de eventos cardiovasculares (como por ejemplo accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos, e insuficiencia cardíaca), insuficiencia renal y problemas visuales, por lo tanto un tratamiento rápido es clínicamente relevante. La decisión de usar una combinación como tratamiento inicial deberá ser


Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO

personalizada y deberá ser ajustada de acuerdo a la presión arterial basal, al control de la misma y a la mayor probabilidad de lograrla con una combinación en comparación con la monoterapia. Los objetivos de control de la presión arterial individual pueden variar en función del riesgo del paciente.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas:

AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI aúna en sí dos compuestos antihipertensivos que actúan de forma complementaria para controlar la presión arterial en los pacientes con hipertensión idiopática: la amlodipina, que pertenece a la clase de los bloqueantes de los canales de calcio, y el valsartán, un miembro de la clase de los antagonistas de los receptores AT₁ de la angiotensina II. La asociación de estos fármacos ejerce un efecto antihipertensivo aditivo y reduce la presión arterial en mayor grado que cada uno de esos componentes por separado.

Amlodipina

El componente amlodipina de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI inhibe el ingreso transmembrana de iones de calcio en el interior del músculo liso vascular y cardíaco. La actividad antihipertensiva de la amlodipina estriba en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, lo cual reduce la resistencia vascular periférica y la presión arterial. Los datos experimentales revelan que la amlodipina se une a sitios de unión dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Los procesos contráctiles del músculo liso vascular y músculo cardíaco dependen del movimiento de iones de calcio extracelulares hacia el interior de las células musculares a través de canales iónicos específicos.

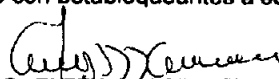
Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, la amlodipina produce vasodilatación y ésta a su vez una reducción de las tensiones arteriales en bipedestación y decúbito supino. Dichos descensos de la presión arterial no se acompañan de una variación significativa de la frecuencia cardíaca ni de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas con la administración crónica.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con los efectos, tanto en pacientes jóvenes como en ancianos.

En los pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipina producen una disminución de la resistencia vascular renal y un aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo plasmático renal eficiente, sin modificación alguna de la fracción de filtración o la proteinuria.

Al igual de lo que sucede con otros bloqueantes de los canales de calcio, las evaluaciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (durante la prueba de esfuerzo) en pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipina redundan generalmente en un pequeño aumento del índice cardíaco, sin afectación significativa de la dP/dt ni de la presión telediastólica ventricular izquierda o el volumen telediastólico.

En los estudios de hemodinamia, la amlodipina no se asoció con un efecto inótropo negativo cuando se administró en las dosis terapéuticas usuales a animales y seres humanos sanos, tampoco cuando se coadministró con betabloqueantes a seres humanos.


Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO

La amlodipina no altera la función del nódulo sinoauricular ni la conducción auriculoventricular en animales ni en seres humanos sanos. En los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes que padecían hipertensión o angina de pecho, la asociación de amlodipina con betabloqueantes, no indujo efectos adversos en los parámetros electrocardiográficos.

La amlodipina ejerce efectos clínicos beneficiosos en pacientes con angina de pecho crónica estable, angina vasoespástica y cardiopatía isquémica documentada con una angiografía.

Valsartán

Valsartán es un potente y específico antagonista del receptor de la angiotensina II con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el subtipo de receptor AT_1 , responsable de los efectos consabidos de la angiotensina II. Las concentraciones plasmáticas elevadas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT_1 con valsartán puede estimular al receptor AT_2 no bloqueado, lo que, aparentemente, contrarresta el efecto del receptor AT_1 . Valsartán no presenta actividad agonista parcial en el receptor AT_1 y tiene una afinidad mucho mayor por el receptor AT_1 que por el AT_2 (unas 20.000 veces mayor).

Valsartán no inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA), conocida también como cininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiginina. Dada la ausencia de efectos sobre la ECA y de potenciación de la bradiginina o de la sustancia P, no es probable que los antagonistas de la angiotensina II causen tos. En los ensayos clínicos en los que el valsartán se comparó con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor ($p < 0,05$) en los pacientes tratados con valsartán que en los que recibieron el inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes que habían experimentado tos seca durante un tratamiento con inhibidores de la ECA, solo padecieron tos el 19,5% de los individuos tratados con valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico, en comparación con el 68,5% de los tratados con un inhibidor de la ECA ($p < 0,05$). El valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán a pacientes con hipertensión reduce la presión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, la actividad antihipertensiva comienza a manifestarse en un plazo de 2 horas y se logra una reducción de la presión arterial máxima en 4 a 6 horas. El efecto antihipertensivo persiste más de 24 horas tras la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la presión arterial con cualquiera de las dosis se alcanza generalmente en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. La suspensión brusca de valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con otros acontecimientos clínicos adversos. Se ha visto que el valsartán reduce significativamente las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clases II y IV de la NYHA). Los beneficios fueron mayores en los pacientes que no recibieron ni un inhibidor de la ECA ni un betabloqueante. Se ha visto asimismo que el valsartán redujo la mortalidad cardiovascular


Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO

en pacientes clínicamente estables aquejados de insuficiencia o disfunción del ventrículo izquierdo a consecuencia de un infarto de miocardio.

Amlodipina-Valsartán

Más de 1.400 pacientes hipertensos recibieron amlodipina-valsartán una vez al día en dos ensayos controlados con placebo. El efecto antihipertensivo de una dosis única de la asociación perduró durante 24 horas. Se estudió amlodipina-valsartán (asociación de besilato de amlodipina y valsartán) en dos ensayos controlados con placebo en pacientes hipertensos con presión arterial diastólica ≥ 95 mmHg y < 110 mmHg. En el primer estudio (presión arterial inicial de 153/99 mmHg), amlodipina-valsartán, en dosis de 5/80 mg, 5/160 mg y 5/320 mg, redujo la presión arterial en 20-23/14-16 mmHg, mientras que el placebo lo hizo en 7/7 mmHg. En el segundo estudio (presión arterial inicial de 157/99 mmHg), amlodipina-valsartán, en dosis de 10/160 mg y 10/320 mg, redujo la presión arterial 28/18-19 mmHg, mientras que el placebo lo hizo en 13/9 mmHg. Un ensayo multicéntrico, con distribución aleatoria, doble ciego, controlado con fármaco de referencia y de grupos paralelos, puso en evidencia la normalización de la presión arterial (TA diastólica en posición sentada < 90 mmHg al final del ensayo) en pacientes cuya presión arterial no había sido controlada adecuadamente con 160 mg de valsartán, en el 75% de los pacientes tratados con 10 mg/160 mg de amlodipina-valsartán y en el 62% de los pacientes tratados con 5 mg/160 mg de amlodipina-valsartán, frente al 53% de los pacientes que siguieron recibiendo tratamiento con 160 mg de valsartán. La adición de 10 mg y 5 mg de amlodipina produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 6,0/4,8 mmHg y 3,9/2,9 mmHg, respectivamente, en comparación con los pacientes que siguieron recibiendo 160 mg de valsartán solamente.

Un ensayo multicéntrico, con distribución aleatoria, doble ciego, controlado con fármaco de referencia y de grupos paralelos, puso en evidencia la normalización de la presión arterial (TA diastólica en posición sentada < 90 mmHg al final del ensayo) en pacientes cuya presión arterial no había sido controlada adecuadamente con 10 mg de amlodipina, en el 78% de los pacientes tratados con 10 mg/160 mg de amlodipina-valsartán, frente al 67% de los pacientes que siguieron recibiendo tratamiento con 10 mg de amlodipina. La adición de 160 mg de valsartán produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 2,9/2,1 mmHg, en comparación con los pacientes que siguieron recibiendo 10 mg de amlodipina solamente.

También se estudió amlodipina-valsartán en un estudio controlado con un tratamiento de referencia en el que participaron 130 pacientes hipertensos con presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg y < 120 mmHg. En este estudio (presión arterial inicial de 171/113 mmHg), un régimen de amlodipina-valsartán de 5 mg/160 mg ajustado a 10 mg/160 mg redujo la presión arterial en posición sentada en 36/29 mmHg, mientras que el régimen de 10 mg/12,5 mg de lisinopril-hidroclorotiazida ajustado a 20 mg/12,5 mg produjo una reducción de 32/28 mmHg.

Se realizaron dos estudios, doble ciego, con control activo en los cuales amlodipina-valsartán fue indicado desde el inicio del tratamiento.



DR. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980



JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO

En un estudio, sobre un total de 572 pacientes de raza negra portadores de hipertensión arterial de moderada a severa, fueron randomizados a la combinación amlodipina-valsartán o amlodipina en forma de monoterapia, durante 12 semanas. Los pacientes comenzaron recibiendo la dosis inicial de amlodipina-valsartán 5/160 mg durante 2 semanas, luego se incrementó a 10/160 mg durante 2 semanas y posteriormente pasaron a la dosis de 10/320 mg durante 4 semanas, con la opción adicional de recibir HCTZ 12,5 mg durante 4 semanas. En aquellos pacientes que recibieron amlodipina en forma de monoterapia comenzaron con la dosis de 5 mg durante 2 semanas, luego se incrementó la dosis a 10 mg durante 2 semanas seguido de un mantenimiento opcional de 10 mg durante 4 semanas con la opción adicional de recibir HCTZ 12,5 mg durante 4 semanas. El objetivo primario a las 8 semanas fue la diferencia entre ambos tratamientos amlodipina-valsartán y amlodipina con respecto al valor de la presión arterial, siendo de 6,7/2,8 mmHg.

En otro estudio con diseño similar al descrito anteriormente, un total de 646 pacientes portadores de hipertensión arterial de moderada a severa (PASM de ≥ 160 mmHg y < 200 mmHg) fueron randomizados al recibir el tratamiento con amlodipina-valsartán en forma combinada o amlodipina en forma de monoterapia durante 8 semanas. La dosis inicial de amlodipina-valsartán combinada fue 5/160 mg durante 2 semanas, luego se incrementó la dosis a 10/160 mg durante 2 semanas, seguida de una terapia opcional de HCTZ 12,5 mg durante 4 semanas. La dosis inicial de amlodipina en monoterapia fue 5 mg durante 2 semanas, luego se incrementó la dosis a 10 mg durante 2 semanas, seguida de una terapia opcional de HCTZ 12,5 mg durante 4 semanas. El objetivo primario a las 4 semanas fue la diferencia entre ambos tratamientos amlodipina-valsartán y amlodipina con respecto al valor de la presión arterial, siendo de 6,8/3,9 mmHg.

En dos estudios con seguimiento prolongado el efecto de amlodipina-valsartán se mantuvo por espacio de un año. La retirada brusca de amlodipina-valsartán no se ha asociado con un aumento rápido de la presión arterial.

En los pacientes cuya presión arterial se controla perfectamente con amlodipina, pero que padecen edemas intolerables, la asociación de amlodipina-valsartán puede proporcionar un control similar de la presión arterial con menor edema.

La edad, el sexo y la raza no modifican la respuesta a amlodipina-valsartán.

Propiedades farmacocinéticas:

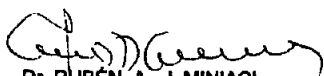
Linealidad

Valsartán y amlodipina presentan una farmacocinética lineal.

Amlodipina

Absorción: tras la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipina sola, ésta alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 6 a 12 horas. Se ha calculado que la biodisponibilidad absoluta varía entre el 64 y el 80%. La ingestión simultánea de alimentos no afecta la biodisponibilidad de amlodipina.

Distribución: el volumen de distribución es de unos 21 l/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipina


Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO

revelan que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a proteínas del plasma en los pacientes hipertensos.

Biotransformación: la amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado (en un 90% aproximadamente) y se transforma en metabolitos inactivos.

Excreción: la eliminación plasmática de amlodipina es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de entre 30 y 50 horas.

Tras la administración continua durante 7 u 8 días se alcanzan concentraciones plasmáticas estacionarias. Un diez por ciento de amlodipina se excreta en la orina en forma inalterada; al igual que el 60% de sus metabolitos.

Valsartán

Absorción: después de la administración oral de valsartán solo, éste alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. El valsartán presenta una cinética de disminución multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1h$ y $t_{1/2\beta}$ de 9 horas aproximadamente). Los alimentos reducen la exposición a valsartán (valorada a través del AUC) en un 40% aproximadamente, así como la concentración plasmática máxima (C_{max}) en alrededor del 50%, aunque 8 horas después de la administración las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos con y sin ayuno. Esta reducción del AUC, sin embargo, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que el valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: el volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras la administración intravenosa es de alrededor de 17 litros, lo cual indica que el valsartán no se distribuye ampliamente en los tejidos. El valsartán se halla extremadamente unido a proteínas plasmáticas (del 94 al 97%), sobre todo a la albúmina.


Biotransformación: el valsartán no se biotransforma significativamente, pues sólo el 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se han detectado concentraciones plasmáticas reducidas de un metabolito hidroxilado de valsartán (inferiores al 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Excreción: el valsartán se elimina en las heces (cerca del 83% de la dosis) y la orina (en torno del 13% de la dosis) principalmente en forma de fármaco inalterado. Después de la administración intravenosa, la depuración plasmática es de unos 2 l/h y su depuración renal es de 0,62 l/h (alrededor del 30% de la depuración total). La vida media de valsartán es de 6 horas.

Amlodipina-Valsartán

Tras la administración oral de amlodipina-valsartán se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán y amlodipina en un plazo de 3 y de 6 a 8 horas, respectivamente. La velocidad


Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO

y el grado de absorción de amlodipina-valsartán son equivalentes a las biodisponibilidades de ambos fármacos por separado en comprimidos individuales.

Poblaciones especiales:

Pediátrica

No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

Geriátrica

La amlodipina alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente al mismo tiempo en pacientes ancianos y jóvenes. En los pacientes de edad avanzada la depuración de amlodipina tiende a decaer y ello aumenta el AUC y la vida media de eliminación. La exposición sistémica a valsartán es algo más elevada en los ancianos que en los jóvenes, pero no se ha demostrado que ello revista importancia clínica. Como ambos componentes de la asociación son igualmente bien tolerados en los pacientes ancianos, se recomiendan los regímenes posológicos normales (ver *Posología/Dosificación – Modo de administración*).

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no modifica de forma significativa la farmacocinética de amlodipina. No existe ninguna correlación aparente entre la función renal (determinada por medio de la depuración de creatinina) y la exposición a valsartán (valorada a través del AUC) en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal. Así pues, los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis inicial habitual (ver *Posología/Dosificación – Modo de administración; y Precauciones*).

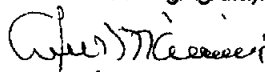
Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática la depuración de amlodipina es menor y ello redundará en un aumento del AUC de alrededor del 40 al 60%. En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada la exposición al valsartán (valorada a través de las cifras del AUC) es, en promedio, el doble de la de los voluntarios sanos (de igual edad, sexo y peso). Se recomienda precaución a la hora de administrar AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI a pacientes con insuficiencia hepática (ver *Posología/Dosificación – Modo de administración; y Precauciones*).

Datos de toxicidad preclínica

Se han llevado a cabo estudios de 13 semanas de duración sobre la asociación amlodipina-valsartán en ratas y títiles, y asimismo en ratas para investigar la toxicidad durante el desarrollo embrio-fetal. No hubo hallazgos toxicológicos que revistieran importancia para el uso terapéutico en los seres humanos.

En un estudio de toxicidad oral de trece semanas de duración en ratas se apreciaron signos de inflamación del estómago glandular en los machos que recibieron dosis $\geq 3/48$ mg/kg/día de amlodipina-valsartán. Dichos efectos no se observaron en las hembras que recibieron dosis idénticas, ni tampoco con ninguna de las dosis del estudio de 13 semanas de duración en los monos títiles; solamente se percibió inflamación del intestino grueso en los títiles que recibieron dosis elevadas (sin efectos con dosis $\leq 5/80$ mg/kg/día). Los efectos adversos gastrointestinales observados en los


Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO



000042

4027

ensayos clínicos con amlodipina-valsartán no fueron más frecuentes que los que se apreciaron con las monoterapias respectivas.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Se puede administrar la asociación farmacológica de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI cuando la presión arterial del paciente no pueda controlarse adecuadamente con monoterapia antihipertensiva.

La dosis recomendada de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI es de un comprimido diario.

Si fuera clínicamente adecuado, se puede pasar directamente de la monoterapia a la asociación con dosis fijas. A efectos de practicidad, se pueden sustituir los comprimidos en forma separada de valsartán y amlodipina, por los de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI que proporcionen idénticas dosis de tales componentes.

Se recomienda tomar los comprimidos de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI con un poco de agua.

AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI debe administrarse independientemente de las comidas.

Tratamiento inicial

Se puede iniciar tratamiento con AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI en un paciente que requiera más de una droga para lograr el control de la presión arterial. La dosis inicial habitual es AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI 5/160 mg una vez al día en pacientes sin depleción de volumen.

Conducta a seguir en el caso de olvido de un comprimido de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI: es conveniente tomar el medicamento todos los días a la misma hora, preferentemente por la mañana; en caso de olvido tomar el comprimido tan pronto como sea posible. No obstante si ya es tiempo de tomar la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis olvidada, porque no se debe duplicar la dosis para compensar la olvidada.

Dosificación en poblaciones especiales

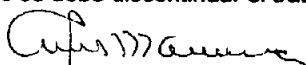
Personas de edad avanzada: dado que ambos componentes de la asociación son igualmente bien tolerados cuando se administran en dosis similares a pacientes ancianos o más jóvenes, se recomiendan los regímenes posológicos normales.

Niños y adolescentes: debido a la falta de datos de seguridad y eficacia, no se recomienda el uso de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI en los pacientes menores de 18 años de edad.

Insuficiencia renal o hepática: no es necesario reajustar la dosis en los pacientes que padecen insuficiencia renal de leve a moderada, pero se debe monitorear cuidadosamente a la hora de administrar AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI a los pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares (ver *Precauciones*).

Discontinuación del tratamiento

La suspensión del tratamiento con AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI puede agravar la enfermedad. No se debe discontinuar el tratamiento a menos que el médico lo indique.


Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Embarazo (ver *Precauciones*).

ADVERTENCIAS

Hiponatremia o hipovolemia

Se ha observado una excesiva hipotensión en el 0,4% de los pacientes con hipertensión no complicada que habían recibido tratamiento con amlodipina-valsartán en estudios controlados con placebo.

En los pacientes con el sistema renina-angiotensina activado (como los pacientes hipovolémicos o hipematrémicos que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueantes de los receptores de la angiotensina puede sobrevenir hipotensión sintomática. Se recomienda la corrección de dicho trastorno antes de administrar AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI o una supervisión médica atenta al inicio del tratamiento.

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

Hiperpotasemia

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otras sustancias capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) exige un monitoreo cuidadoso y la vigilancia asidua de la cifra de potasio.

Retirada de betabloqueantes

La amlodipina no es un betabloqueante y, por consiguiente, no brinda protección contra los peligros de la retirada brusca de betabloqueantes; cualquier retirada de ese tipo se debe hacer mediante una reducción gradual de la dosis de betabloqueante.

PRECAUCIONES

Estenosis de la arteria renal

No se dispone de datos sobre el uso de amlodipina-valsartán en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o estenosis en riñón solitario.

Insuficiencia renal

No es necesario reajustar la dosis de amlodipina-valsartán en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No obstante, no se dispone de datos en los casos graves (depuración de creatinina < 10 ml/minuto) y por ello se aconseja tomar precauciones.

Trasplante de riñón

Actualmente no se tienen antecedentes del uso inocuo de amlodipina-valsartán en pacientes con trasplante de riñón reciente.


Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO

Insuficiencia hepática

El valsartán se elimina principalmente inalterado por vía biliar; en cambio, la amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado. En consecuencia, se debe tener sumo cuidado a la hora de administrar valsartán a pacientes con trastornos obstructivos biliares.

Estenosis valvular mitral y aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

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

Interacciones medicamentosas

Amlodipina

La amlodipina se ha administrado sin problemas de seguridad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, asociaciones de antiácidos, antiflatulentos como gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona, cimetidina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Valsartán

Durante la administración de valsartán no se han hallado interacciones farmacológicas de interés clínico con ninguno de estos fármacos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina y glibenclamida.

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otras sustancias capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.), exige un monitoreo cuidadoso y la vigilancia asidua de la cifra de potasio.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Teniendo en cuenta el modo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede descartar que existan riesgos para el feto. Se ha notificado que la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (una clase específica de drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, SRAA) a mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre produce lesión y muerte del feto en desarrollo. Además, en datos retrospectivos, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina durante el primer trimestre ha sido asociado con un potencial riesgo de muerte al nacer.

Ha habido informes de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido tras la ingestión accidental de valsartán en el embarazo. Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI no debe utilizarse durante el embarazo (ver *Contraindicaciones*) o en mujeres que planean quedarse embarazadas. Los profesionales de atención de la salud que prescriben cualquier agente que actúa sobre el SRAA deberían aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial de estos agentes durante el


Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACEÚTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO

embarazo. En caso de embarazo durante el tratamiento, se debe suspender la administración de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI de inmediato.

Lactancia

No se sabe si el valsartán o la amlodipina pasan a la leche materna. El valsartán se excreta en la leche de ratas lactantes.

Por ello, no se aconseja el uso de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A la hora de conducir vehículos o utilizar máquinas téngase presente que, a veces, puede sobrevenir mareo o cansancio.

Análisis de laboratorio

Muy pocos pacientes hipertensos tratados con valsartán y amlodipina presentaron variaciones considerables en los resultados de los análisis de laboratorio con respecto al inicio.

La incidencia de elevaciones notorias de nitrógeno ureico en sangre fue ligeramente mayor en los grupos de monoterapia con valsartán (5,5%) y de amlodipina-valsartán (5,5%) que en el de placebo (4,5%).

Información adicional sobre la asociación de principios activos

En los ensayos clínicos concluidos, controlados con placebo o con un fármaco de referencia en diseño doble ciego, la incidencia de edema periférico fue estadísticamente menor en los pacientes tratados con la asociación (5,8%) que en los que recibieron monoterapia con amlodipina (9%).

Información adicional sobre los principios activos individuales

La administración de amlodipina-valsartán puede entrañar las mismas reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los principios activos por separado, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos con amlodipina-valsartán.


Amlodipina

Otros acontecimientos adversos registrados en los ensayos clínicos de monoterapia con amlodipina, con independencia de su relación causal con el fármaco de estudio, fueron los que se indican a continuación.

Con mayor frecuencia: vómitos.

Con menor frecuencia: alopecia, trastorno del hábito evacuatorio, dispepsia, disnea, rinitis, gastritis, hiperplasia gingival, ginecomastia, hiperglucemia, impotencia, polaquiuria, leucopenia, malestar general, alteraciones del humor, mialgia, neuropatía periférica, pancreatitis, hepatitis, trombocitopenia, vasculitis, angioedema y eritema multiforme.

En un estudio de larga duración controlado con placebo (PRAISE-2) de administración de amlodipina a pacientes con insuficiencia cardiaca (grados III y IV de la NYHA) de origen no isquémico, la amlodipina se asoció con una mayor incidencia de edema pulmonar, pese a que no había ninguna



Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980



JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO

diferencia significativa en la incidencia de agravación de la insuficiencia cardiaca en comparación con el placebo.

Riesgo de infarto de miocardio o de severidad de angina: raramente los pacientes que iniciaron tratamiento con bloqueantes cálcicos o aumentaron la dosis de los mismos, particularmente aquellos con lesiones obstructivas severas de las arterias coronarias, han desarrollado un incremento en la frecuencia, duración o severidad de angina o de infarto de miocardio. La presencia de arritmias (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación auricular) han sido reportadas también con el tratamiento con bloqueantes cálcicos. Estos eventos adversos no se han distinguido de la historia natural subyacente de la enfermedad.

Valsartán

Otros acontecimientos adversos registrados en los ensayos clínicos de monoterapia con valsartán en la indicación de hipertensión, con independencia de su relación causal con el fármaco de estudio, fueron los siguientes: infecciones víricas, infecciones en vías respiratorias superiores, sinusitis, rinitis, neutropenia e insomnio.

La presencia de neutropenia fue observada en el 1,9% de los pacientes tratados con valsartán frente al 1,6% de los pacientes tratados con IECAs.

En pacientes con insuficiencia cardiaca hubo aumentos de creatinina de más del 50% en el 3,9% de los pacientes tratados con valsartán, frente al 0,9% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes que habían experimentado un infarto de miocardio se duplicaron las cifras de creatinina sérica en el 4,2% de los pacientes tratados con valsartán y en el 3,4% de los pacientes tratados con captopril.

En pacientes con insuficiencia cardiaca se observaron aumentos de potasio sérico de más del 20% en el 10% de los pacientes tratados con valsartán, frente al 5,1% de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes con insuficiencia cardiaca se observaron aumentos de nitrógeno ureico en sangre de más del 50% en el 16,6% de los pacientes tratados con valsartán frente al 6,3% de los pacientes tratados con placebo.

REACCIONES ADVERSAS

Se ha estudiado la seguridad de amlodipina-valsartán en cinco estudios clínicos controlados en los que participaron 5.175 pacientes, 2.613 de los cuales recibieron valsartán en asociación con amlodipina.

Las reacciones adversas enumeradas en la *Tabla 1* se han ordenado por frecuencia decreciente, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluidas las notificaciones aisladas. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad.



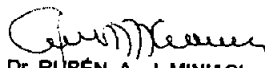
Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

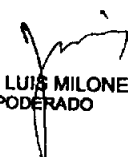


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO

Tabla 1

Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes:</i> rinofaringitis, gripe.
Trastornos del sistema inmunitario <i>Raras:</i> hipersensibilidad.
Trastornos oculares <i>Raras:</i> trastornos visuales.
Trastornos psiquiátricos <i>Raras:</i> ansiedad o angustia.
Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes:</i> dolor de cabeza. <i>Infrecuentes:</i> mareos, somnolencia, mareo postural, parestesia.
Trastornos del oído y del laberinto <i>Infrecuentes:</i> vértigo. <i>Raras:</i> acúfenos.
Trastornos cardiacos <i>Infrecuentes:</i> taquicardia, palpitaciones. <i>Raras:</i> síncope.
Trastornos vasculares <i>Infrecuente:</i> hipotensión ortostática. <i>Raras:</i> hipotensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Infrecuentes:</i> tos, dolor laringofaríngeo.
Trastornos digestivos <i>Infrecuentes:</i> diarrea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, xerostomía.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Infrecuentes:</i> erupción cutánea, eritema. <i>Raras:</i> hiperhidrosis, exantema, prurito.
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo <i>Infrecuentes:</i> inflamación articular, dolor de espalda, artralgia. <i>Raras:</i> espasmos musculares, sensación de pesadez.
Trastornos renales y urinarios <i>Raras:</i> polaquiuria, poliuria.
Trastornos del aparato reproductor y mamarios <i>Raras:</i> disfunción eréctil.


Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO

Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Hasta la fecha no se han registrado casos de sobredosis con amlodipina-valsartán. El principal síntoma de la sobredosis de valsartán será probablemente la hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis de amlodipina puede provocar una vasodilatación periférica excesiva y posiblemente una taquicardia refleja. Se han registrado casos de hipotensión sistémica acentuada potencialmente duradera, incluso de choque (*shock*) con consecuencias fatales.

Si la ingestión es reciente, se puede inducir el vómito o proceder al lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión o en las dos horas siguientes a la ingestión de amlodipina reduce significativamente la absorción de este fármaco. La hipotensión clínicamente significativa a causa de una sobredosis de amlodipina-valsartán exige un apoyo cardiovascular activo, incluida la monitorización asidua de la función cardiaca y respiratoria, la elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y la producción de orina. La administración de un vasoconstrictor, si no está contraindicada, puede ayudar a restaurar el tono vascular y la presión arterial. La administración de gluconato de calcio intravenoso puede contribuir a revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Es poco probable que el valsartán o la amlodipina se eliminen por hemodiálisis.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-8866/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI 5/160: envases conteniendo 14, 28, 30, 56, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos (estos tres últimos corresponden a envase hospitalario).

AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI 10/160: envases conteniendo 14, 28, 30, 56, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos (estos tres últimos corresponden a envase hospitalario).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

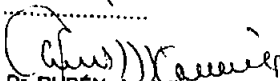
Mantener en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C.

No use este producto después de la fecha indicada en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N°


DR. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO



000049

4027

CRAVERI S.A.I.C.


Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5167-0555 · Fax: 5167-0505

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Ultima fecha de revisión:/...../.....


Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO



000050

4027

PROYECTO DE RÓTULO**AMLODIPINA VALSARTÁN 5 /160 CRAVERI****AMLODIPINA 5 mg****VALSARTÁN 160 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**Cada comprimido recubierto de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI 5/160 contiene:**

Amlodipina (como besilato)..... 5 mg

Valsartán 160 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 109,6 mg; crospovidona 40 mg; estearato de magnesio 9 mg; sílice coloidal anhidra 3 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 9,29 mg; dióxido de titanio 1,02 mg; óxido de hierro amarillo 0,83 mg; polietilenglicol 4000 0,93 mg; talco 0,93 mg.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 °C Y 30 °C .**NO USE ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA INDICADA EN EL ENVASE.****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.****CONTENIDO:** 14 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N°

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5167-0555 · Fax: 5167-0505

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Nota: El mismo texto se repite para los siguientes envases: 28 , 30 y 56 comprimidos recubiertos.

DR. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO



000051

4027

PROYECTO DE RÓTULO**AMLODIPINA VALSARTÁN 5 /160 CRAVERI****AMLODIPINA 5 mg****VALSARTÁN 160 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**Cada comprimido recubierto de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI 5/160 contiene:**

Amlodipina (como besilato)..... 5 mg

Valsartán160 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 109,6 mg; crospovidona 40 mg; estearato de magnesio 9 mg; sílice coloidal anhidra 3 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 9,29 mg; dióxido de titanio 1,02 mg; óxido de hierro amarillo 0,83 mg; polietilenglicol 4000 0,93 mg; talco 0,93 mg.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 °C Y 30 °C .**NO USE ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA INDICADA EN EL ENVASE.****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.****CONTENIDO: 100 comprimidos recubiertos.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N°

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5167-0555 · Fax: 5167-0505

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Nota: El mismo texto se repite para los siguientes envases: 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO



40207052

PROYECTO DE RÓTULO

AMLODIPINA VALSARTÁN 10 /160 CRAVERI

AMLODIPINA 10 mg

VALSARTÁN 160 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI 10/160 contiene:

Amlodipina (como besilato)..... 10 mg

Valsartán 160 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 108,13 mg; crospovidona 40 mg, estearato de magnesio 9 mg; sílice coloidal anhidra 3 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 9,29mg; dióxido de titanio 1,02 mg; óxido de hierro amarillo 0,83 mg; óxido de hierro rojo 0,0021mg; polietilenglicol 4000 0,93mg; talco 0,93 mg.

**MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 °C Y 30 °C .
NO USE ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA INDICADA EN EL ENVASE.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONTENIDO: 14 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N°

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5167-0555 · Fax: 5167-0505

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Nota: El mismo texto se repite para los siguientes envases: 28 , 30 y 56 comprimidos recubiertos.


Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO



4020753

PROYECTO DE RÓTULO

AMLODIPINA VALSARTÁN 10 /160 CRAVERI

AMLODIPINA 10 mg

VALSARTÁN 160 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de AMLODIPINA VALSARTÁN CRAVERI 10/160 contiene:

Amlodipina (como besilato).....10 mg

Valsartán160 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 108,13 mg; crospovidona 40 mg, estearato de magnesio 9 mg; sílice coloidal anhidra 3 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 9,29mg; dióxido de titanio 1,02 mg; óxido de hierro amarillo 0,83 mg; óxido de hierro rojo 0,0021mg; polietilenglicol 4000 0,93 mg; talco 0,93 mg.

**MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 °C Y 30 °C .
NO USE ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA INDICADA EN EL ENVASE.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONTENIDO: 100 comprimidos recubiertos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N°

CRAVERI S.A.I.

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5167-0555 · Fax: 5167-0505

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Nota: El mismo texto se repite para los siguientes envases: 500 y 1000 comprimidos recubiertos.


Dr. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


JOSÉ LUIS MILONE
APODERADO